

5. 細菌第二部

部長 柴山 恵吾

概要

細菌第二部では、呼吸器系感染症、毒素産生細菌感染症、日和見感染症及び薬剤耐性菌に起因する感染症に関し、細菌学的な基礎、応用研究、レファレンス業務、及び関連する生物学的製剤、抗生物質製剤の品質管理業務、研究を行っている。その他、厚生労働省医政局指導課が実施する厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS 事業）の実務を担当している。研究では、厚生労働行政上特に必要な課題を対象とし、感染症コントロールに寄与することを目標としている。細菌第二部は、歴史的経緯から特に品質管理業務を多く担当している。研究業務、レファレンス業務、品質管理業務をお互いに効率的に連携させつつ、厚生労働行政へ科学的支援を行い、国民の保健医療の向上に貢献することを目指している。

H25 年度は、薬剤耐性菌を取り巻く状況に国内外で大きな変化があった。薬剤耐性菌が世界的な問題となっている事をうけて、WHO は、「Farm to human」への耐性菌の流れの動向調査に関して専門家グループを組織し、各国が連携して対策にあたる必要があることを提言した。また6月に英国で開催されたG8サミットでは、Gサイエンス学術会議共同声明として病原微生物の薬剤耐性問題が取り上げられ、耐性菌の統合サーベイランスシステムの強化が提言された。これらを受け、特に英国が中心となって国際的な連携体制の構築が進められている。日本では、駐日英国大使館の仲介で厚生労働省、感染研、英国政府関係者などによる日英共同シンポジウムが開催されるなど、まずは情報交換が積極的に実施された。日本においては、国の薬剤耐性菌のサーベイランスとしてJANISがあり、細菌第二部が実務を担っている。国内については、医療機関の感染対策のレベル向上に資するため、厚生労働省は医療機関が診療報酬加算1を取得する場合、JANISへの参加を必須要件とすることを決定した。それに伴い、これまでJANISは原則200床以上の医療機関を対象としていたが、この制限を撤廃し、全医療機関を対象とすることとした。また、集計も医療機関特特別や、地域別の集計を追加する事や、耐性菌の種類を追加すること、その他様々な点で大幅な改定を行って、JANIS全体をより強化することになった。そして今後、JANIS

は海外のサーベイランスとの連携を積極的に推進することとなった。サーベイランスだけでなく、細菌第二部では薬剤耐性菌に関して行政的に必要な基礎研究を実施している。国内のある医療機関で、H25年中頃に薬剤耐性遺伝子をもつプラスミドが腸内細菌科の様々な菌種に伝播しておこったと考えられる院内感染事例があった。H26年初め頃に別の医療機関で大規模な院内感染があったが、この事例もプラスミドが腸内細菌科の様々な菌種に伝播していた。一般的に院内感染はあるクローンが拡散することにより起こると認識されているので、このように異なる菌種で共通のプラスミドを持つ耐性菌による院内感染が起こりえることを厚生労働省に情報提供するとともに、医療現場にも情報発信した。プラスミドの伝播による耐性菌の拡散については、新たな研究班が立ち上がることとなった。

ワクチン関係では、新規のヒブワクチン、DPT-cIPVが承認申請され、それに伴い承認前試験が実施された。関係者が協力しあって大変な労力を要する作業を着実に行った。

細菌第二部では各部門が品質管理業務、サーベイランス、レファレンス業務など多様で大変な業務を行いながら、研究に精力的に取り組んでいる。

人事ではH25年4月1日に鈴木里和主任研究官が第一室長に着任し、同8月1日に見理剛主任研究官が第二室長に着任した。H25年12月1日に、久保田眞由美主任研究官が第五室から第二室に異動した。

業績

調査・研究

I. 薬剤耐性菌に関する研究

1. 薬剤耐性菌に関する菌株・検体等の解析依頼の概要
医療機関などから依頼を受けた菌株133株について、薬剤耐性菌の耐性遺伝子検査、菌種同定及び菌株タイプング解析を実施し、それらの結果を依頼施設に報告した。依頼菌株の菌種については、*Acinetobacter* spp. (9株)、腸内細菌科(121株)、緑膿菌(2株)、*Chromobacterium violaceum* (1株)であった。菌株は感染研細菌第二部の管理番号(MRY番号)を付与して保存した。なお、行政

検査として依頼を受けたものは除く。

[松井真理、鈴木仁人、鈴木里和、甲斐久美子、瀧世志江、村山詠美、柴山恵吾]

2. 日本国内で分離されるアシネトバクター属菌の分子疫学解析

アシネトバクター属菌の多剤耐性化及び院内感染事例増加は、特定の遺伝子型株 (*Acinetobacter baumannii* IC II) 蔓延との関連が示唆されている。国内の IC II の分布とその特徴を明らかにするため、国立病院機構 78 施設で平成 23 年 10 月から翌年 3 月に分離されたアシネトバクター属菌 866 株を収集し、IC II の判別と薬剤感受性試験を行った。IC II は 245 株 (28%) であり、78 施設中 36 施設 (46%) で分離された。IC II の多くは 1 剤又は 2 剤耐性で多剤耐性株は 2 株のみであったが、多くの医療機関で IC II が既に分離されていることが明らかとなった。[松井真理、鈴木里和、鈴木仁人、甲斐久美子、瀧世志江、柴山恵吾]

3. アシネトバクター属菌流行株 (IC II) 検出方法の検討

アシネトバクター属菌の多剤耐性化及び院内感染に関連があるとされる遺伝子型株 (*A. baumannii* IC II) を Qprobe-PCR 法で検出する方法を検討した。シーケンスを用いた従来法に比べ、より迅速・簡便に検出する系を企業との共同研究によって確立した。[松井真理、鈴木仁人、鈴木里和、柴山恵吾]

4. NDM 型メタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)産生菌のディスク法によるスクリーニング法の検討

NDM 型 MBL 産生菌は、日本での報告は少ないが海外では多く、今後の増加が懸念される耐性菌のひとつである。ベトナム NIHE と共同研究を行い、MBL 阻害剤であるメルカプト酢酸ナトリウム(SMA)ディスクを用いた NDM 型 MBL 産生菌のスクリーニングには、メロペネム及びセフトラジジムが有用であることを報告した。[松井真理、鈴木里和、鈴木仁人、甲斐久美子、瀧世志江、柴山恵吾]

5. IMP 型メタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)遺伝子の複数菌種にわたる院内伝播事例の解析

国内医療機関で、複数の患者より IMP 型 MBL 産生の腸内細菌科細菌が分離された。*Escherichia coli*、*Enterobacter* 属、*Klebsiella* 属など多菌種にわたっていたため、IMP 型 MBL 遺伝子を含むプラスミドゲノム配列を比較し、いずれも共通の配列を有するプラスミドであ

ることを見出した。異なる菌種間における薬剤耐性遺伝子を含むプラスミド伝達による院内伝播事例として報告した。[松井真理、鈴木里和、鈴木仁人、甲斐久美子、瀧世志江、柴山恵吾、(以下、病原体ゲノム解析研究センター) 関塚剛史、山下明史、小笠原由美子、黒田誠]

6. 薬剤耐性菌の全ゲノム解析

国内医療機関で院内感染アウトブレイクを惹起した *Acinetobacter baumannii* 3 株の全ゲノム配列を報告した。また、国内医療機関から臨床分与されたシュードモナス属の病原細菌 (*Pseudomonas alcaligenes*) の全ゲノム配列を世界で初めて報告した。また、同株の染色体上に新規の subclass B3 メタロ-β-ラクタマーゼ遺伝子が存在することを発見し、同遺伝子産物である PAM-1 β-ラクタマーゼはカルバペネム分解活性を有することを報告した。[鈴木仁人、松井真理、鈴木里和、甲斐久美子、瀧世志江、柴山恵吾]

II. 鼻疽菌・類鼻疽菌に関する研究

1. *Burkholderia pseudomallei* の血清診断法の検討

これまで *Burkholderia pseudomallei* の血清診断法は国内で確立されていない。この血清診断法を確立することを目的として、*B. pseudomallei*、ほかヒトから分離される可能性のある *B. mallei*、*B. thailandensis*、*B. cepacia* を用いて検討を開始した。今年度はそれぞれの菌から外膜タンパク画分を回収する方法について検討し、これらを得た。[堀野敦子]

III. インフルエンザ菌ならびに細菌性髄膜炎起因菌に関する研究

1. 小児侵襲性インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) 感染症患者から分離される *H. influenzae* の解析

平成 23 年度より、*Haemophilus influenzae* 莢膜 b 型株 (Hib) に対するワクチンが定期接種に組み込まれ、同時期より、侵襲性インフルエンザ菌 (*H. influenzae*) 感染症が感染症発生動向調査の対象疾患となった。

全国 9 県における小児の髄膜炎患者の髄液あるいは菌血症患者の血液から分離された *H. influenzae* の莢膜型解析ならびに薬剤感受性試験を実施した。分離される Hib 株数は、Hib ワクチンの公的補助が開始された平成 21 年以降、減少したが、平成 23 年度においても増加は認められなかった。[厚生労働科学研究：新興・再興感染症研究事業][佐々木裕子、増田まり子、久保田眞由美、見理 剛、柴山恵吾]

2. 細菌性髄膜炎疑い症例の髄液における細菌遺伝子の検出

感染症発生动向調査において、侵襲性インフルエンザ菌感染症、肺炎球菌感染症ならびに髄膜炎菌髄膜炎が別枠になったが、その結果、細菌性髄膜炎の起因菌の多くが未同定のままとなった。

臨床における細菌性髄膜炎の起因菌を調べる一環として、細菌遺伝子解析を実施した。細菌性髄膜炎が疑われる症例で、一般細菌培養において髄液から細菌が検出されなかった症例を対象とした。髄液中の *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Mycoplasma pneumoniae* ならびに *Mycoplasma hominis* の遺伝子検出を実施した。(厚生労働科学研究：新興・再興感染症研究事業) [佐々木裕子、柴山恵吾]

IV. *Clostridium difficile* 感染症に関する研究

1. 日本の *Clostridium difficile* 感染症 (CDI) 疫学研究

日本の 15 医療機関から 1 機関あたり 5-10 菌株の *C. difficile* 菌株を収集し解析した。また、日本の医療機関における CDI の発生率を含めた疫学調査を行うために、12 施設と行う研究の準備をすすめ、パイロット試験を行った。[妹尾充敏、福田靖、加藤はる]

2. *Clostridium difficile* 遺伝子検出試薬開発に関する研究

Clostridium difficile 分離菌株における毒素遺伝子検出用試薬のキット化を目的に、研究を開始した。[妹尾充敏、福田靖、加藤はる]

3. ベトナムにおける *Clostridium difficile* 感染症 (CDI) の疫学調査

ハノイ National Institute of Hygiene and Epidemiology (NIHE) において *C. difficile* 細菌学的検査システムの確立を行い、ハノイ市内の医療機関における CDI の実態調査を開始した。[妹尾充敏、福田靖、加藤はる、柴山恵吾、Vu Thi Thu Huong]

4. *Clostridium difficile* の新しい細菌学的検査法の開発

RT-PCR 法を用いた *C. difficile* の新しい細菌学的検査法の評価のため、臨床検体を用いて、既存の細菌学的検査法と比較した。本法は既存の検査法では区別することのできない栄養型菌、死菌、芽胞の中の栄養型菌のみを特異的に検出することが可能であった。[妹尾充敏、加藤はる、福田靖、柴山恵吾]

5. *Clostridium difficile* の腸管定着因子に関する研究

ヒト腸管上皮細胞株 Caco-2 を用いて、*C. difficile* の腸管

への付着を評価することのできる *in vitro* assay 系を構築した。この assay 系は Caco-2 とは異なるヒト腸管上皮細胞株である HT-29 を用いても *C. difficile* の付着を評価することが可能であった。また、この系を用いて、*C. difficile* の流行株と非流行株の付着性の違いについて調べたが、統計学的有意差は認められなかった。[妹尾充敏、加藤はる、福田靖、柴山恵吾]

V. マイコプラズマに関する研究

1. マイコプラズマ感染による肺外発症についての基礎的解析

マイコプラズマ感染症における血栓、梗塞、塞栓等の発症機序は不明であるが、自己抗体の抗リン脂質抗体の関与が疑われている。*Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* 等の感染症患者における抗カルジオリピン抗体におけるベータ 2 糖たん白 I 依存性、ならびに抗フォスファチジルセリン抗体におけるプロトロンビン依存性について調べたところ、マイコプラズマ種特異的に誘導される抗体の存在が示唆された。[佐々木裕子、柴山恵吾]

2. *M. pneumoniae* の P1 タンパク質の大量生産法の確立

P1 は、*M. pneumoniae* の主要な細胞接着タンパク質で病原性に深くかかわっている。これまで、P1 の大量調製は困難だったが、合成遺伝子を使用することによって、大腸菌で大量生産することができるようになった。大量生産した P1 を使用して、構造解析や細胞接着メカニズムの研究、診断ツールの開発等が実施できる。[見理 剛、森 茂太郎、清水 隆 (山口大学)、川北祥人 (大阪市立大学)、宮田真人 (大阪市立大学)]

3. マイコプラズマ肺炎と *M. pneumoniae* p1 遺伝子型との関連性について

地方衛生研究所との共同研究である *M. pneumoniae* の p1 遺伝子型別を今年度も継続した。2013 年はマイコプラズマ肺炎の流行が終息したこともあり検体数は激減した。14 件の検体の遺伝子型はすべて Subtype 1 であり、流行時に優位であった型がそのまま分離された。流行後の遺伝子型の推移状況を引き続きモニタリングする。[堀野敦子、松井珠乃 (感染症情報センター)、藤戸亜紀 (高知衛研)]

VI. ボツリヌス菌、ボツリヌス毒素に関する研究

1. 病原体ゲノム解析研究センターと共同で、日本で 2006 年から 2011 年にボツリヌス症例から分離された 10 株の *C. botulinum* についてゲノム解析研究を行った。2011 年に岡山で分離された Okayama2011 株はサブタイ

ブ B6 の毒素遺伝子をもつが、この菌は Group I *C. botulinum* 菌株の中でかなり異なる系統であることがわかった。また A(B) 型菌は明確に 2 つの系統 (大きなプラスミドをもつ系統と小さなプラスミドをもつ系統) に分けられることがわかった。[見理 剛、関塚剛史、山本明彦、岩城正昭、小宮貴子、黒田誠]

2. ボツリヌス毒素の臨床試験

ボツリヌス毒素は、もっとも強力な致死活性をもち生物毒素でテロへの使用の危険を有する。その防疫は、医療関係者や警察、自衛隊など直接現場で対応を行う関係者にとって必要である。そこで有事に備えての日本国内での多価ボツリヌス毒素ワクチン試験製造品の臨床試験を行った。第三年目は、48 人のボツリヌス毒素関連のヒトに対して 4 回の免疫を行った。その血清毒素中和抗体価をラット CMAP 法にて測定し、すべての型に対する免疫が成立した。また、免疫を先行した 9 人については、免疫終了後 1 年経過しても抗体価の下降が見られないことが明らかとなった。[山本明彦、銀永明弘 (化血研)、小崎俊司、幸田知子 (大阪府立大学)、杉本 央、鳥居恭司 (大阪大学)、高橋元秀 (医薬品医療機器総合機構) 政策創薬研究事業]

VII. ジフテリアおよび類似疾患に関する研究

1. ジフテリアと類似の毒素を保有し、同様の症状を示す *Corynebacterium ulcerans* (*C. ulcerans*) 感染症の国内 12、13 症例目の患者調査を行った。2 症例とも埼玉県在住で、呼吸器症状を示していた。12 症例目は 71 才女性で、13 症例目は DPT ワクチン未接種の 20 歳女性であった。どちらの症例も猫を飼育していた。[小宮貴子、岩城正昭、山本明彦、望月 優、青木敦子 (埼玉県衛生研究所)]

2. *C. ulcerans* 感染症解析のためにマウス経鼻感染モデルを作成した。*C. ulcerans* 接種マウスは、立毛、削瘦、連続的な体重減少を呈し、多くの臓器に接種菌が分布して全身感染を確認した。また、投与菌数に依存して死亡した。今後このモデルの解析を進めてゆく。[望月 優、小宮貴子、岩城正昭、山本明彦]

VIII. 結核等抗酸菌に関する研究

1. 結核菌由来ニコチン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ (MtNAPRTase) の基質結合部位の検討

シミュレーション解析により、MtNAPRTase の基質結合部位を推定した。本酵素の活性は抗結核薬ピラジナミドの活性型であるピラジン酸によって阻害されるが、こ

のピラジン酸が基質であるニコチン酸の結合部位と相互作用することが示された。[森茂太郎]

2. 結核菌の細胞壁生合成に関わる因子の研究

結核菌の細胞壁生合成に関与していると推測される 12 種類のタンパク質 (Rv1505c から Rv1516c) について、その機能を解明することを目的として発現系の構築と精製条件の検討を行った。その結果、10 種類のタンパク質について発現を確認し、そのうち 2 種類のタンパク質については可溶性画分での発現が認められた。[森茂太郎]

3. 結核菌由来キノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ (MtQAPRTase) とピラジナミドの共結晶化

MtQAPRTase とピラジナミドの詳細な結合様式を明らかにすることを目的として共結晶化を試みた。共結晶化条件のスクリーニングで得られた結晶を用いて、X 線回折データの収集を行った。[金玄、森茂太郎、柴山恵吾]

4. 結核菌由来 DNA ジャイレースにおいてキノロン耐性決定領域外に見出されたアミノ酸変異とキノロン耐性との関連

キノロン耐性結核菌より *gyrA* 遺伝子上で既知の D94G 変異に加えてキノロン耐性決定領域の外側に存在する A74S 変異も見出されている。そこで、この A74S 変異とキノロン耐性との関連を *in vitro* で明らかにすることを目的として、野生型と変異型のタンパク質発現条件を検討した。[金玄、森茂太郎、柴山恵吾、中島千絵 (北海道大学)、鈴木定彦 (北海道大学)]

5. 結核菌由来 DNA ジャイレースとニューキノロンとの共結晶構造解析

結核菌由来 DNA ジャイレースにおけるニューキノロンの結合様式を解明することを目的として、共結晶化条件のスクリーニングを試みた。得られた結晶を用いて X 線回折データの収集を行った。[金玄、森茂太郎、柴山恵吾、中島千絵 (北海道大学)、鈴木定彦 (北海道大学)]

IX. ヘリコバクター属菌に関する研究

1. *Helicobacter cinaedi* および *H. fennelliae* の分子疫学的解析

H. cinaedi のアウトブレイクがあった病院由来の *H. cinaedi* と *H. fennelliae* について分子疫学的解析および薬剤耐性機構の解析を行った。[林原絵美子、柴山恵吾]

2. *H. fennelliae* のゲノム解析

H. fennelliae のゲノムは *H. cinaedi*, *H. hepaticus* と類似していることを明らかにした。[林原絵美子、柴山恵吾]

3. *H. pylori* の γ -glutamyl transpeptidase (GGT) について

胃癌患者由来株では GGT 活性が高く、GGT 活性により誘導される炎症反応はグルタミンの枯渇によることを明らかにした。[林原絵美子、柴山恵吾]

X. 百日咳菌および百日咳類縁菌に関する研究

1. 百日咳菌 fimbriae (Fim) 発現・産生機構に関する研究

百日咳菌 Fim3 株の継代培養により、fimbriae を産生しない Fim 欠損株を分離した。両株のゲノムを次世代シーケンサー illumina により解析したところ、Pfim3 領域に存在する poly(C)長が変化していることが判明した。主な poly(C)長は親株では 14C であったが、Fim 欠損株では 13C と短縮傾向にあり、Pfim3 poly(C)長と Fim3 産生の関連が指摘された。次に、Poly(C)長分布を簡便に測定する PCR/LDR 法を構築した。本法を用いて、BG 培地および CSM 培地により培養した百日咳菌 Fim3 株を解析したところ、CSM 培地サンプルでは上記 Fim 欠損株と類似した分布を示した。Fimbriae は百日せきワクチンの新規抗原としても注目されており、発現・産生機構のさらなる解析が求められる。[大塚菜緒、蒲地一成]

2. ワクチン抗原パートクチンを欠損する百日咳流行株の解析

先進国ではワクチン抗原 Prn を欠損する百日咳菌が出現し、ワクチン有効性との関係が論議されている。そこで Prn 欠損株の出現理由を考察するため、Prn 欠損に抗菌薬の選択圧が関与するという作業仮説について実験的検証を行った。Prn 修復株 (Prn⁺-BP59Sm) を各種抗菌薬 (アミノグリコシド、ニューキノロン、マクロライド系) の存在下で継代培養し、PCR により Prn 欠損株を検索したところ、Prn 欠損株の存在を示す *prn* 欠損遺伝子 (*prn* Δ SS) はすべての抗菌薬で検出されなかった。このことから Prn 欠損株の出現に上記抗菌薬が関与する可能性は低いと考察された。[蒲地一成、宮地悠輔、大塚菜緒]

3. 百日咳サーベイランスの精度向上に関する研究

百日咳病原体サーベイランスの精度向上を目的に、百日咳菌、百日咳類縁菌である *Bordetella holmesii* とパラ百日咳菌、マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) の 4 菌種を同時に鑑別可能な 4Plex リアルタイム PCR 法の開発を行った。本法の検出感度は百日咳菌が 1 fg genomic DNA (IS481), *B. holmesii* が 100 fg (*recA*), パラ百日咳菌

が 10 fg (IS1001), マイコプラズマが 10 fg (ATPase)を示し、4Plex 化による感度低下を認めなかった。臨床検体を用いた評価でも高い検出感度が確認され、本法が臨床検体に広く適用可能であると判断された。[蒲地一成、吉野修司 (宮崎衛研), 勝川千尋 (大阪公衛研), 梅田薫 (大阪環境研)]

4. アジアにおける百日咳類縁菌 *Bordetella holmesii* の流行調査と病原性解析

昨年度に引き続き百日咳の病原体サーベイランスを実施した。国内で発生した百日咳様患者 433 名を対象に遺伝子検査を行った結果、*B. holmesii* の陽性者は 0 名、百日咳菌の陽性者は 29 名 (6.7%) であった。また、*B. holmesii* の呼吸器症例の増加原因を考察するため、呼吸器由来株に発現する高分子タンパク質について解析を行った。その結果、高分子タンパク質は定着因子 BipA と同定され、血液由来株では 1 塩基欠失または負の転写調節により発現が抑制されていることが判明した。調査を実施した 2013 年は百日咳の非流行期にあったことから、*B. holmesii* は百日咳菌と同様に周期的に流行する可能性が示唆された。[蒲地一成、大塚菜緒、渡邊峰雄 (北里大)]

XI. 破傷風菌に関する研究

1. 破傷風トキソイドを用いた人工エラスチン蛋白の徐放効果を応用した免疫持続性の検討-1

人工エラスチン蛋白は、そのゲル化により抗がん剤などの薬剤を取り込める事から、薬剤徐放担体としての可能性がある。そこで、そのゲル化作用を利用し、ワクチンの免疫持続性を、破傷風トキソイドを用いて検討している。従来までの検討で用いた、破傷風トキソイドの抗原濃度 (15Lf/mouse) では、マウスの抗体産生の上限に達している可能性が示唆された。そこで、3Lf/mouse, 0.3 Lf/mouse, 0.03 Lf/mouse の 3 種類の抗原濃度を用いて、最適な抗原濃度の検討を実施した。その結果、3Lf/mouse, と 0.3 Lf/mouse の中間的な濃度である 1 Lf/mouse を今後の検討に用いることとした。[福田靖、浅井大輔]

2. 破傷風トキソイドを用いた人工エラスチン蛋白の徐放効果を応用した免疫持続性の検討-2

人工エラスチン蛋白のゲル化を利用し、ワクチンの免疫原性、及び、その持続性を検討している。エラスチン蛋白結合破傷風トキソイド、現在最も一般的に用いられているアジュバントであるアルミニウムアジュバントを含む沈降破傷風トキソイドと、アジュバントを含まない破傷風トキソイドの免疫原性 (1 Lf/mouse) を、マウス

の血中破傷風抗体価として比較した。その結果、エラスチン蛋白結合破傷風トキソイドは、沈降破傷風トキソイドには及ばないものの、アジュバントを含まない破傷風トキソイドよりも高い免疫原性を示した。[福田靖, 浅井大輔]

3. 破傷風トキソイドを用いた人工エラスチン蛋白の徐放効果を応用した免疫持続性の検討-3

人工エラスチン蛋白のゲル化を利用し、ワクチンの免疫原性、及び、その持続性を検討している。現在まで検討に用いてきたエラスチン蛋白は抗がん剤などの徐放担体の検討に用いられているエラスチンであり、必ずしも破傷風トキソイドの免疫原性を評価するのに適当ではない可能性がある。そこで、今回3種類の性状の異なるエラスチン蛋白を用いて、破傷風トキソイドの免疫原性の評価への妥当性を検討した。その結果、3種類のエラスチン蛋白では大きな違いはみられなかった。しかし、接種後2週間程で吸収されると考えられていたエラスチンが、皮下に残存している事が確認された。今後、この残存エラスチン蛋白内に破傷風トキソイドの存在を確認する予定である。[福田靖, 浅井大輔]

XII. 蛇毒素に関する研究

ヤマカガシ抗毒素は2000年に厚生労働研究班によって作製された標品を用いて緊急時に患者の治療をしている。抗毒素の力価試験として、マウス致死活性およびウサギ出血活性の中和試験を行った結果、作製直後の13年前と同様のウサギ出血活性の中和活性を示した。[山本明彦, 柴山恵吾, 阿戸学(免疫部), 一二三亨(香川大学)]

XIII. バルトネラ菌に関する研究

塹壕熱原因菌である *B. quintana* の感染リスクを把握する目的で、昆虫医科学部、疫学センター及び東京都済生会中央病院との共同研究として、当該病院に救急搬送された路上生活者から採取されたシラミ、患者血液、血餅、シラミを材料として *B. quintana* 遺伝子の検出、IgG抗体価測定、菌の検出を実施。血餅とシラミから *B. quintana* 遺伝子を検出、ヘミン結合タンパク質に対するIgG測定では患者の約10%で高値を示した。シラミからの菌体分離では、*Acinetobacter baumannii* が分離された。*B. quintana* の菌分離、遺伝子検出、抗体価の結果から感染リスクの関連性を見出すためには、更に検体の確保と検出法の改良が必要と思われる。[久保田真由美, 佐々木年則, 山岸拓也, 沢辺京子, 柴山恵吾, 伊藤航人, 川崎

麻紀, 足立智英(東京都済生会中央病院)]

XIV. 厚生労働省院内感染対策サーベイランスデータを用いた研究

1. 厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) データを用いた肺炎球菌ワクチン導入効果の検討

2011年度以降、小児肺炎球菌ワクチンの公費負担・定期接種化がすすめられた。小児肺炎球菌ワクチン導入前後の重症肺炎球菌感染症の発生頻度を JANIS データから比較した。対象とした308医療機関において血液もしくは髄液から肺炎球菌が分離された患者数は2008年～2010年は年平均1210人であったが、2011年以降は年平均947人と減少していた。10歳以上の年齢群では患者数の変化は認めなかったが、0歳から1歳の年齢群では約半数に減少しており、ワクチン導入の効果と考えられた。[山根一和(川崎医科大学), 鈴木里和, 柴山恵吾]

2. JANIS 手術部位感染 (SSI) 部門データを用いた、腹部手術リスク調整因子の検討

2008年～2010年の JANIS SSI 部門データより、大腸・直腸手術におけるリスク調整因子の検討を行った。大腸手術の SSI 発生率は15.0%、直腸手術のそれは17.8%であった。従来米国で使用されていたリスク調整因子に加え性別や人工肛門造設の有無、緊急手術といった要因が独立したリスク因子であり、リスク調整の際に加えることの妥当性が示唆された。

[森兼啓太(山形大学), 本田仁(東京都多摩医療センター), 山岸拓也(感染症疫学センター), 網中真由美(国立看護大学校), 鈴木里和]

3. JANIS 検査部門データを用いたバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) のトレンドに関する検討

JANIS 検査部門公開情報年報における VRE 分離率は2009年の0.05%以降減少傾向であるが、その要因について検討を行った。2007年～2012年の間、年間20件以上の VRE を報告したのは8施設のみであった。これらの8施設を除くと VRE の分離率は2007年以降0.01%前後を推移しており、8施設の分離状況が全国の集計結果に影響を及ぼしていたことが明らかとなった。VRE等の国内での分離が比較的稀な薬剤耐性菌については、JANIS 公開情報を解釈する際、少数の医療機関のデータが全体集計に影響しうることを留意する必要があると思われる。[鈴木里和]

レファレンス業務

I. 薬剤耐性菌関係

1. 薬剤耐性菌解析のための陽性コントロール用 DNA および標準作業手順書の提供

地方衛生研究所および医療機関における薬剤耐性菌解析に協力するため、各種β-ラクタマーゼ遺伝子、バンコマイシン耐性遺伝子の PCR 解析のための陽性コントロール用 DNA および試験手順書の分与を行った。[松井真理, 鈴木仁人, 鈴木里和]

II. 百日咳関係

1. 百日咳 LAMP 診断キットの供与

百日咳実験室診断の強化・拡充を目的に、地方衛生研究所 6 施設に *Bordetella holmesii*-LAMP 診断キット (8 キット) を供与した。また、4Plex リアルタイム PCR キットを 4 施設 (4 キット), 百日咳類縁菌陽性コントロール DNA を 3 施設に供与した。[蒲地一成, 柴田美幸, 鰐坂裕美, 大塚菜緒]

サーベイランス業務

I. 院内感染対策関係

厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) 事業は、平成 25 年度の募集から 200 床以下の医療機関も対象としたことより、新規参加施設が増え、平成 26 年 2 月時点での参加医療機関数は 1301 施設となった。これらの医療機関より提出されたサーベイランスデータをもとに月報 (参加医療機関向けのみ)、期報、年報を作成しホームページ上で公開した。また、抗菌薬感受性パターン (アンチバイオグラム) の作成対象菌種・抗菌薬の追加、血液・髄液検体分離菌の菌種割合の医療機関別集計追加を行った。また、今後の参加医療機関の多様化に備え、統計法の変更届を行い、施設特性の指標となる医療機関基本情報 (病床数、病床区分、平均在院日数) の収集を開始した。事業の情報提供として、JANIS 通信を 3 回発行、1387 件の医療機関等からの問い合わせに対応した。[鈴木里和, 筒井敦子, 大木留美, 村山詠美, 小川由弥子, 瀧世志江, 後藤佑介, 柴山恵吾]

II. 百日咳関係

医療機関 (12 施設) からの依頼を受けて、百日咳様患者の病原体診断を 23 件実施した。[蒲地一成, 柴田美幸, 鰐坂裕美, 大塚菜緒]

品質管理に関する業務

I. 生物学的製剤の品質管理に関する業務研究

1. 破傷風トキソイドワクチン力価試験の in vitro 化に関

する研究

破傷風トキソイド力価試験において現行の毒素攻撃法でマウスに与える苦痛を回避するために、in vitro で毒素の標的蛋白 VAMP2 の特異的切断を指標として毒素活性を検出し、トキソイドによって与えられた中和能を測定するための試験系を構築している。本年度、VAMP2-EYFP 融合蛋白質を基質とすることにより、昨年度に比べ 10 倍の感度上昇を達成し、in vivo 毒素攻撃法における汎用毒素量である 100 マウス LD₅₀ の毒素を安定的に検出できる系が構築できた。さらに感度上昇を目指すとともに、抗毒素による中和活性の検出についても今後検討する。[岩城正昭, 見理剛]

II. 国家検定、国家検査、収去検査、承認前検査、依頼試験について

1. 国家検定、検査、抜取検査について

(1) PIC/S 査察

抗生物質の収去試験は、PIC/S 加盟申請に関する公的試験検査機関認定査察の対象であったため、医薬品医療機器総合機構のプレ査察および WHO による本査察への対応を行った。[鈴木里和, 松井真理, 鈴木仁人, 粕谷裕子, 吉村由美子, 柴山恵吾]

(2) ユニセフ向け乾燥 BCG ワクチン (皮内用 0.5 mg) 関連

ア. 44 ロットの書類審査を行った。[堀野敦子, 林原絵美子, 金玄, 森茂太郎]

イ. 依頼試験として 4 ロットの力価試験を行った。[堀野敦子, 林原絵美子, 金玄, 森茂太郎]

2. 承認前検査の実績

(1) 承認前検査における無菌試験法ならびにマイコプラズマ否定試験法の書類精査

髄膜炎菌 (血清型 A, C, Y, 及び W-135) 多糖体ジフテリアトキソイド結合体ワクチン、L-プロリン含有高濃度人免疫グロブリン、ならびに乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VIII 因子の承認前検査において、無菌試験法の標準作業手順書 (SOP) の精査を実施するとともに当該製剤の生物学的製剤基準案作成に関与した。[佐々木裕子, 見理剛, 柴山恵吾]

(2) 沈降ヘモフィルス b 型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体) の承認前検査の実施

平成 25 年 10 月に沈降ヘモフィルス b 型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体) の承認前検査が依頼さ

細菌第二部

れた。所内にて検査実施項目を設定するとともに、担当試験について実施した。[佐々木裕子、久保田眞由美、見理 剛、柴山恵吾]

(3) 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソーク）混合ワクチンについて、ジフテリアトキソイドおよび破傷風トキソイド関連の試験と書類審査を担当した。[小宮貴子、岩城正昭、山本明彦、妹尾充敏、加藤はる、柴山恵吾、与那嶺澄代]

(4) 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）のジフテリアトキソイド関連の試験と書類審査を担当した。[小宮貴子、岩城正昭、山本明彦、妹尾充敏、加藤はる、柴山恵吾、与那嶺澄代]

(5) 沈降ヘモフィルス b 型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）の CRM₁₉₇ 関連の試験と書類審査を担当した。[小宮貴子、岩城正昭、山本明彦、妹尾充敏、加藤はる、柴山恵吾、与那嶺澄代]

(6) 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活性ポリオ（ソーク）混合ワクチンについて、百日せき力価試験、マウスヒスタミン増感試験、エンドトキシン試験を担当した。[福田靖、久保田眞由美、持田恵子、大塚菜緒、鱈坂裕美、蒲地一成]

(7) pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注、ハイゼントラ）、髄膜炎菌ワクチン（ナメクトラ）、乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン（H5N1）、沈降細胞培養インフルエンザワクチン H5N1、乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子（バイロット静注用 1.5 mg）について、エンドトキシン試験を担当した。[持田恵子、蒲地一成]

3. 標準品、参照品の制定

(1) 日本薬局方抗生物質標準品について、以下のロット更新、サブロット更新を行った。

ア. ロット更新（4 品目）

セフォゾプラン塩酸塩標準品、リファンピシン標準品、アムホテリシン B 標準品、タゾバクタム標準品

イ. サブロット更新（9 品目）

(1) ポリミキシン B 硫酸塩標準品、セフォチアムヘキセチル塩酸塩標準品、イミペネム標準品、セフトリアキソンナトリウム標準品、クロラムフェニコール標準品、ゲン

タマイシン硫酸塩標準品、セフォペラゾン標準品、メロペネム標準品、スルバクタム標準品

(2) ジフテリアトキソイド標準品の標準化作業 [小宮貴子、岩城正昭、山本明彦、妹尾充敏、加藤はる、柴山恵吾、与那嶺澄代]

(3) C 型、D 型、G 型診断用ボツリヌス抗毒素の標準化作業 [岩城正昭、山本明彦、妹尾充敏、加藤はる、与那嶺澄代]

(4) マウス白血球数減少試験用参照インフルエンザワクチンのロット更新（Lot.5）を行った。[福田靖、持田恵子、久保田眞由美、大塚菜緒、鱈坂裕美、柴田美幸、蒲地一成]

国際協力関係業務

I. JICA 関係

1. JICA 国際研修「ワクチン品質・安全性確保のための行政機能強化」において、DPT ワクチン、ならびに生物製剤の無菌性保証とマイコプラズマ否定試験について講義を行った。（2014 年 1 月）[岩城正昭、福田靖、佐々木裕子]

研修業務

I. 薬剤耐性菌に関する研修

1. 2014 年 2 月 4 日および 5 日に、院内感染関連病原体（耐性菌および *C. difficile*）の細菌研修会の座学および実習を行った。神奈川県、横須賀市、相模原市、川崎市、横浜市、高知県が参加した。[松井真理、鈴木仁人、鈴木里和、妹尾充敏、福田靖、加藤はる、与那嶺澄代]

2. 平成 25 年度 希少感染症技術研修会および、地方衛生研究所対象の短期細菌研修において講義を行った。[松井真理、鈴木里和、鈴木仁人、柴山恵吾]

II. 生物学的製剤の品質保証に関する研修

国立保健医療科学院における短期研修薬事衛生管理研修コースにおいて「微生物管理と試験法」について講義した。（平成 25 年 5 月）。[佐々木裕子]

III. ヘモフィルス インフルエンザに関する研修

衛生微生物技術協議会 34 回研究会のシンポジウム 侵襲性感染症において「小児の侵襲性感染症由来 *Haemophilus influenzae* 分離株の解析」について発表した。

(平成 25 年 7 月) [佐々木裕子]

IV. ジフテリアに関する研修

ジフテリア流行予測事業実施を目的に、抗ジフテリア毒素抗体価測定技術講習会を実施した(2013年6月村山庁舎)。6地研(北海道、福井県、愛知県、愛媛県、高知県、福岡県)が参加した。[小宮貴子、加藤はる]

V. ボツリヌス症の細菌学的検査に関する講習会

2013年12月11日から13日まで、動物実験を中心にボツリヌス症の細菌学的検査に関する講習会を行った。北海道、福島県、千葉県、東京都の4地研が参加した。[岩城正昭、山本明彦、妹尾充敏、加藤はる、与那嶺澄代]

VI. 類鼻疽菌・鼻疽菌に関する研修

動物衛生研究所・全国研修会で類鼻疽菌・鼻疽菌の講義を行った(平成25年10月)。[堀野敦子]

その他

I. 行政科学等に対する対応

1. 「日本薬局方、参考情報、バイオテクノロジー応用医薬品/生物基原由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験：PCR法」改良に向けた検討、改正案の検討に携わった。(平成24-25年レギュラトリーサイエンス財団研究事業) [佐々木裕子]
2. 日本薬局方、生物試験法委員会が4回開催され出席した。[佐々木裕子]
3. 薬事・食品衛生審議会薬事分科会 動物用医薬品等部会 動物用生物学的製剤調査会が4回開催され出席した。[山本明彦]

II. 感染症等についての対応

1. 薬剤耐性菌等についての対応: 薬剤耐性菌の検査診断等に関する相談窓口として taseikin@nih.go.jp (メールリスト) を運用し、医療機関や地方衛生研究所等からの質問、相談に個別に対応し、回答を行った。[鈴木里和、松井真理、鈴木仁人、柴山恵吾]
2. 依頼があった医療機関や地域の研究会・勉強会において *Clostridium difficile* 感染症について講義や講演を行った。Email や電話において個々の *C. difficile* 感染事例の相談に対応した。[加藤はる]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表
 - 1) [Matsui M](#), [Suzuki S](#), [Suzuki M](#), Arakawa Y, [Shibayama K](#). Rapid discrimination of *Acinetobacter baumannii* international clone II lineage by pyrosequencing SNP analyses of *bla*_{OXA-51-like} genes. J Microbiol Methods. 2013, 94:121-124
 - 2) [Matsui M](#), [Shibayama K](#), Tsuji Y, Kamimura H, Karube Y, Yoshida M, Masuda Y, Hiraki Y, Takaki K, Kawano F. Isolation of genetically indistinguishable carbapenem-resistant and susceptible *Acinetobacter baumannii* isolates from a single patient. Antimicrob Agents Chemother 2013, 57(11):5781-5782
 - 3) Wachino J, [Matsui M](#), Tran HH, [Suzuki M](#), [Suzuki S](#), [Shibayama K](#). Evaluation of a double-disk synergy test with a common metallo-β-lactamase inhibitor, mercaptoacetate, for detecting NDM-1-producing Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii*. Jpn J Infect Dis. 2014, 67(1):66-68
 - 4) Hagiya H, Murase T, [Suzuki M](#), [Shibayama K](#), Kokumai, Y., Watanabe, N., Maki, M., and Otsuka, F. (2013) *Chromobacterium violaceum* nosocomial pneumonia in two Japanese patients at an intensive care unit. J Infect Chemother 20(2): 139-142.
 - 5) [Suzuki M](#), [Matsui M](#), [Suzuki S](#), Hiraki Y, Kawano F, and [Shibayama K](#). (2013) Genome sequence of a strain of the human pathogenic bacterium *Pseudomonas alcaligenes* that caused bloodstream infection. Genome Announc 1(5): e00919-13.
 - 6) [Suzuki M](#), [Matsui M](#), [Suzuki S](#), [Rimbara E](#), Asai S, Miyachi, H, Takata T, Hiraki Y, Kawano F and [Shibayama K](#). (2013) Genome sequences of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains from nosocomial outbreaks in Japan. Genome Announc 1(4): e00476-13.
 - 7) [Suzuki S](#), [Matsui M](#), [Suzuki M](#), Sugita A, Kosuge Y, Kodama N, Ichise Y, [Shibayama K](#). Detection of tripoli metallo-β-lactamase 2 (TMB-2), a variant of *bla*_{TMB-1}, in clinical isolates of *Acinetobacter* spp. in Japan. J Antimicrob Chemother. 2013 Jun;68(6):1441-2
 - 8) [Matsuoka M](#), Sasaki T, Kobayashi M, Sawabe K, [Sasaki Y](#), [Shibayama K](#), Sasaki T and Arakawa Y. Hemin-binding proteins as potent markers for serological diagnosis of infections with *Bartonella quintana*. Clin Vaccine Immunol 20: 620-626, 2013
 - 9) Tagashira Y, [Kato H](#), [Senoh M](#), Nakamura A. Two cases of

- fulminant colitis due to binary toxin-positive *Clostridium difficile* that are not PCR ribotype 027 nor type 078. J Med Microbiol 2013 62:1486-1489
- 10) Niwa H, Kato H, Hobo S, Kinoshita Y, Ueno T, Katayama Y, Hariu K, Oku K, Senoh M, Kuroda T, Nakai K. Postoperative *Clostridium difficile* infection with PCR ribotype 078 strain identified at necropsy in five Thoroughbred racehorses. Vet Rec 2013 173(24):607-613
- 11) Yoshimura Y, Tachikawa N, Komiya T, Yamamoto A. A case report and epidemiological investigation of axillary lymph node abscess caused by *Corynebacterium ulcerans* in an HIV-1 -positive patient. Epidemiology and Infection 2013 20: 1-4
- 12) Hirai-Yuki A, Komiya T, Suzaki Y, Ami Y, Katsukawa C, Takahashi M, Yamamoto A, Yamada YK. Isolation and characterization of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* from two closed colonies of cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) in Japan. Comparative medicine June 2013 63: 1-7
- 13) Hifumi T, Sakai A, Yamamoto A, Murakawa M, Ato M, Shibayama K, Kato H, Koido Y, Inoue J, Abe Y, Kawakita K, Hagiike M, Ginnaga A, Kuroda Y. Effect of antivenom therapy of *Rhabdophis tigrinus* (Yamakagashi snake) bites Journal of Intensive Care 2014 2:44
- 14) Senoh M, Ghosh-Banerjee J, Mizuno T, Shinoda S, Miyoshi S, Hamabata T, Nair GB, Takeda Y. Isolation of viable but nonculturable *Vibrio cholerae* O1 from environmental water samples in Kolkata, India, in a culturable state. Microbiologyopen. 2014 3:239-46
- 15) Rimbara E, Sasatsu M, Graham DY. PCR detection of *Helicobacter pylori* in clinical samples. Methods Mol Biol. 2013;943:279-87.
- 16) Rimbara E, Mori S, Kim H, Matsui M, Suzuki S, Takahashi S, Yamamoto S, Mukai M, Shibayama K. *Helicobacter cinaedi* and *Helicobacter fennelliae* transmission in a hospital from 2008 to 2012. J Clin Microbiol. 2013 Jul;51(7):2439-42.
- 17) Rimbara E, Mori S, Kim H, Shibayama K. Role of γ -glutamyltranspeptidase in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Microbiol Immunol. 2013 Oct;57(10):665-73.
- 18) Rimbara E, Matsui M, Mori S, Suzuki S, Suzuki M, Kim H, Sekizuka T, Kuroda M, Shibayama K. Draft Genome Sequence of *Helicobacter fennelliae* Strain MRY12-0050, Isolated from a Bacteremia Patient. Genome Announc. 2013 Aug 8;1(4).
- 19) Miyaji Y, Otsuka N, Toyozumi-Ajisaka H, Shibayama K, Kamachi K. Genetic analysis of *Bordetella pertussis* isolates from the 2008-2010 pertussis epidemic in Japan. PLOS ONE. 2013 Oct;8(10):e77165.
- 20) Katsukawa C, Kushibiki C, Nishito A, Nishida R, Kuwabara N, Kawahara R, Otsuka N, Miyaji Y, Toyozumi-Ajisaka H, Kamachi K. Bronchitis caused by *Bordetella holmesii* in a child with asthma misdiagnosed as mycoplasmal infection. J Infect Chemter. 2013 Jun;19:534-7.
- 21) Kimura K, Yanagisawa H, Wachino J, Shibayama K, Arakawa Y. Rapid and reliable loop-mediated isothermal amplification method for detecting *Streptococcus agalactiae*. Jpn J Infect Dis. 2013;66(6):546-8.
- 22) Kimura K, Nishiyama Y, Shimizu S, Wachino J, Matsui M, Suzuki S, Yamane K, Shibayama K, Arakawa Y. Screening for group B streptococci with reduced penicillin susceptibility in clinical isolates obtained between 1977 and 2005. Jpn J Infect Dis. 2013;66(3):222-5.
- 23) Kimura K, Matsubara K, Yamamoto G, Shibayama K, Arakawa Y. Active screening of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility and altered serotype distribution isolated from pregnant women in Kobe, Japan. Jpn J Infect Dis. 2013;66(2):158-60.
- 24) Kimura K, Wachino J, Kurokawa H, Matsui M, Suzuki S, Yamane K, Nagano N, Shibayama K, Arakawa Y. High cephalosporin resistance due to amino acid substitutions in PBP1A and PBP2X in a clinical isolate of group B *Streptococcus*. J Antimicrob Chemother. 2013 Jul;68(7):1533-6.
- 25) Nagano N, Endoh Y, Nagano Y, Toyama M, Matsui M, Shibayama K, Arakawa Y. First report of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Japan from a patient returned from Southeast Asia. Jpn J Infect Dis. 2013;66(1):79-81.
- 26) Kimura K, Nagano N, Nagano Y, Wachino J, Shibayama K, Arakawa Y. Ability of the VITEK(R) 2 system to detect group B streptococci with reduced penicillin susceptibility (PRGBS). J Antimicrob Chemother. 2013 Jun;68(6):1442-4.

2. 和文発表

- 1) 涌井拓、鈴木里和、柴山恵吾。 JANIS 検査部門からみたインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンの導入効果 病原微生物検出情報 Vol. 34(7) 197-198 2013.
- 2) 鈴木里和. 院内感染対応の実際 院内感染サーベイ

ランスとその利用法 小児科診療 76 巻 9 号 399-1404
2013.

- 3) 鈴木里和. 日本の耐性菌の状況 Therapeutic Research 35 巻 3 号 226-232 2014.
- 4) 佐々木裕子、マイコプラズマ感染症患者血清中に見られる抗リン脂質抗体、日本マイコプラズマ雑誌 40: 58-60, 2013
- 5) 見理 剛 マイコプラズマ肺炎 中学保健ニュース 少年写真新聞社 2013 年 1 月
- 6) 鈴木真紀、黒崎貴子、加藤はる、佐藤隆也、古畑健司、山本明彦、宮上寛之 外部委託検査で創部から *Clostridium tetani* が分離された破傷風の 1 例 医学検査 2013. 62 (6): 698-702
- 7) 妹尾充敏 VBNC 菌と宿主因子 日本防菌防黴学会誌 2013 41:201-5
- 8) 蒲地一成. 百日咳検査の使い方. SRL 宝函. 34(3):41-43, 2013.
- 9) 大塚菜緒, 蒲地一成: 特集「新興・再興感染症 up to date」百日咳. 化学療法の領域 2013 年増刊号. 医薬ジャーナル社, 29: 71-79, 2013.

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Matsui M, Suzuki S, Suzuki M, Arakawa Y, Shibayama K. Molecular characterization of epidemic and non-epidemic type *Acinetobacter* spp. isolates in Japan. 9th International Symposium on the Biology of Acinetobacter, June 2013
- 2) Suzuki S, Matsui M, Suzuki M, Aminaka M, Yamagishi T, Yamane K, Wachino J, Arakawa Y, Shibayama K. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Japan, 2011-2012. 23st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), April 2013
- 3) Tsuyoshi Kenri. Production of recombinant P1 adhesin protein of *Mycoplasma pneumoniae* and its applications. United States – Japan Cooperative Medical Sciences Program. Acute Respiratory Infections Panel Meeting, Dhaka, Bangladesh February 12, 2013
- 4) Torii Y, Kohda T, Sugimoto N, Kozaki S, Takahashi M, Ginnaga A, Yamamoto A. Clinical study of tetravalent (type A, B, E, and F) botulinum toxoid vaccine in Japan: 50th Annual Interagency Botulism Research Coordinating Committee (IBRCC) Meeting, October, 2013, Annapolis, USA
- 5) Sekizuka T, Yamamoto A, Komiya T, Kenri T, Takeuchi F, Shibayama K, Takahashi M, Kuroda M, Iwaki M.

Corynebacterium ulcerans 0102 carries the gene encoding diphtheria toxin on a prophage different from the *C. diphtheriae* NCTC 13129 prophage. European. Workshop on Bacterial Protein Toxins. (ETOX16), Freiburg im Breisgau, Germany, 2013.

- 6) Mori S, Kim H, Rimbara E, Shibayama K. Structural insights into a diadenosine tetraphosphate phosphorylase from *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv for the design of new anti-tuberculosis drugs. 7th International Conference on Structural Genomics. July 2013, Sapporo, Japan.
- 7) Mori S, Kim H, Rimbara E, Shibayama K. Structural insights into a novel diadenosine tetraphosphate phosphorylase from *Mycobacterium tuberculosis*. US-Japan Cooperative Medical Science Program: Tuberculosis and Leprosy Panel Meeting. August 2013. Sapporo, Japan.
- 8) Mori S, Kim H, Rimbara E, Shibayama K. Structural insights into a novel diadenosine tetraphosphate phosphorylase from *Mycobacterium tuberculosis*. The 10th Japan-Taiwan Symposium on Vaccine Preventable Diseases and Vector-Borne Diseases. September 2013, Tokyo, Japan.
- 9) Kim H, Mori S, Rimbara E, Shibayama K. Enzymatic activities of Quinolinic acid phosphoribosyltransferase from *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). September 2013, Denver, Colorado.
- 10) Miyaji Y, Otsuka N, Toyozumi-Ajisaka H, Shibayama K, Kamachi K. Genetic analysis of *Bordetella pertussis* isolates from the 2008-2010 pertussis epidemic in Japan. 10th International Symposium on Bordetella. September 2013, Dublin, Ireland.
- 11) Otsuka N, Nakamura Y, Yamazaki M, Gondaira F, Okada K, Miyaji Y, Toyozumi-Ajisaka H, Shibayama K, Arakawa Y, Kamachi K. A novel IgM-capture ELISA assay using recombinant Vag8 fusion protein for accurate diagnosis of *Bordetella pertussis* infection. 10th International Symposium on Bordetella. September 2013, Dublin, Ireland.
- 12) Kamachi K. Genetic analysis of *Bordetella pertussis* isolates from the 2008-2010 pertussis epidemic in Japan. The 10th Japan-Taiwan Symposium on Vaccine Preventable Diseases and Vector Borne Diseases. September 2013, Tokyo.

2. 国内学会

- 1) 鈴木仁人, 松井真理, 鈴木里和, 平木洋一, 河野文夫, 柴山恵吾 「新規メタロ-β-ラクタマーゼ産生 *Pseudomonas pseudoalcaligenes* の解析」第 42 回薬剤耐性

細菌第二部

- 菌研究会, ホテルニューさがみや (静岡県熱海市), 2013年10月17-18日
- 2) 鈴木仁人, 松井真理, 鈴木里和, 柴山恵吾 「薬剤耐性菌流行株の分子遺伝学的解析」 第36回日本分子生物学会年会, 神戸国際会議場 (兵庫県神戸市), 2013年12月3-6日
- 3) 鈴木仁人, 松井真理, 鈴木里和, 柴山恵吾 「アシネトバクター・パウマニと緑膿菌の細菌間競争」 第48回緑膿菌感染症研究会, 長崎県医師会館 (長崎県長崎市), 2014年1月24-25日
- 4) 松井真理, 和知野純一, 鈴木里和, 柴山恵吾 SMAディスク法を使ったNDM型メタロ-β-ラクタマーゼ産生株スクリーニング方法の検討 第25回日本臨床微生物学会総会 2014年2月 名古屋
- 5) 長野則之, 遠藤康伸, 長野由紀子, 外山雅美, 松井真理, 柴山恵吾, 荒川宜親 国内で初めて確認されたOXA-48カルバペネマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae* 及び *Escherichia coli* の分子学的特性 第25回日本臨床微生物学会総会 2014年2月 名古屋
- 6) 安部朋子, 堀内寿志, 松井真理, 鈴木里和, 柴山恵吾 ICUと関連病棟で検出したIMP-1型メタロ-β-ラクタマーゼ産生腸内細菌について 第25回日本臨床微生物学会総会 2014年2月 名古屋
- 7) 鈴木匡弘, 細羽恵理子, 松井真理, 荒川宜親 *Acinetobacter baumannii* 国際流行株の鑑別法の開発 第25回日本臨床微生物学会総会 2014年2月 名古屋
- 8) 松井真理, 鈴木里和, 曾家義博, 柴山恵吾 Qprobe-PCRによる *Acinetobacter baumannii* 世界流行株の検出方法の検討 第25回日本臨床微生物学会総会 2014年2月 名古屋
- 9) 渋谷泰寛, 大西玲子, 西原弘人, 風間晴子, 鴻巣晶子, 根岸久実子, 秋谷逸雄, 松井真理, 柴山恵吾 ESBL, AmpC産生性 *Enterobacter cloacae* による肺癌術後膿胸の1例 第25回日本臨床微生物学会総会 2014年2月 名古屋
- 10) 本間操, 鈴木里和, 松井真理, 柴山恵吾 精神科病院におけるESBL産生菌の分離状況について 第25回日本臨床微生物学会総会 2014年2月 名古屋
- 11) 金子美千代, 松井真理, 鈴木里和, 柴山恵吾 東日本大震災をきっかけとした耐性 *Acinetobacter baumannii* アウトブレイク 第25回日本臨床微生物学会総会 2014年2月 名古屋
- 12) 戸田 宏文, 古垣内 美智子, 宇都宮 孝治, 山口 逸弘, 中江 健市, 鈴木里和, 柴山恵吾, 上畷俊法, 吉田耕一郎 メタロ-β-ラクタマーゼ産生 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* 検出例の臨床微生物学的検討 第25回日本臨床微生物学会総会 2014年2月 名古屋
- 13) 鈴木里和 JANIS データ解析と今後の展開. 第25回日本臨床微生物学会総会 2014年2月 名古屋
- 14) 鈴木里和 国内で分離される薬剤耐性菌の特徴と検出のポイント 第25回日本臨床微生物学会総会 2014年2月 名古屋
- 15) 鈴木 仁人, 松井 真理, 鈴木 里和, 関塚剛史, 黒田誠, 柴山恵吾 「アシネトバクターの薬剤耐性と拡散メカニズム」 第87回日本細菌学会総会, タワーホール船堀 (東京都江戸川区), 2014年3月26-28日
- 16) 鈴木里和 厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS)事業検査部門からみる我が国の薬剤耐性菌の現状 87回日本細菌学会総会, タワーホール船堀 (東京都江戸川区), 2014年3月26-28日
- 17) 松井真理, 鈴木里和, 鈴木仁人, 荒川宜親, 柴山恵吾 日本で分離されたアシネトバクター流行株と非流行株の分子疫学的特徴の比較 第87回日本細菌学会総会 2014年3月 東京
- 18) 鈴木里和 臨床栄養サーベイランスの意義と必要性 厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS)事業の経緯と現状, 今後の展望 第29回日本静脈経腸栄養学会 2014年2月 横浜
- 19) 鈴木里和 SSI サーベイランスの実践とその評価法 JANIS SSI サーベイランス その経緯と現状の問題点 2013年11月 第26回外科感染症学会 神戸
- 20) 鈴木里和 JANIS-JHAIS 日本の感染症サーベイランス 厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS)事業現状と今後の展望 第29回日本環境感染学会総会・学術集会 2014年2月 東京
- 21) 佐々木裕子, マイコプラズマ感染症患者血清中に見られる抗リン脂質抗体, 第40回日本マイコプラズマ学会学術集会, 2013年5月, 東京
- 22) Yoshito Kawakita, Lisa Matsuo, Tsuyoshi Kenri, Miki Kinoshita, Katsumi Imada, Makoto Miyata ヒト肺炎 *Mycoplasma pneumoniae* の滑走運動装置と構成タンパク質の結晶化 日本生物物理学会, 2013年10月28日~30日 京都
- 23) 瀬戸順次, 安孫子千恵子, 小宮貴子, 山本明彦: 山形県における飼い猫の *Corynebacterium ulcerans* 感染状況調査. 平成25年度日本獣医視界年次大会, 2014年2月, 千葉市。
- 24) 河野智美, 佐野哲也, 須藤正之, 山本明彦, 小宮貴子, 梅原成子, 青木佳代, 石川和彦, 林賢一: 滋賀県内のイヌ・ネコにおけるジフテリア毒素産生性コリネバク

テリウム・ウルセランスの保菌状況、獣医学術近畿地区学会、2013年10月、泉佐野市。

25) 望月 優、小宮貴子、岩城正昭、妹尾充敏、山本明彦、加藤はる、柴山恵吾 *Corynebacterium ulcerans* 感染症のマウスを用いた実験モデルの確立、第87回日本細菌学会総会、2014年3月、東京都

26) 妹尾充敏、加藤はる、福田靖、柴山恵吾 日本の医療施設における *Clostridium difficile* 感染症の疫学調査 第87回日本細菌学会総会 2014年3月 東京

27) 林原絵美子、柴山恵吾. 同一病院で分離された *H. cinaedi* と *H. fennelliae* の分子疫学的解析と薬剤感受性. 第19回日本ヘリコバクター学会学術集会. 2013年6月. 長崎

28) 森茂太郎、金玄、林原絵美子、柴山恵吾. Functions and structures of MAV_3489 from *Mycobacterium avium* and MSMEG_2932 from *M. smegmatis*. 第87回日本細菌学会総会. 2014年3月. 東京

29) 金玄、横山和正、中島千絵、森茂太郎、柴山恵吾、鈴木定彦. 結核菌 DNA ジャイレースにおけるキノロン耐性決定領域外に見出されたアミノ酸置換のキノロン剤耐性への影響. 第86回日本ハンセン病学会総会・学術大会. 2013年5月. 埼玉

30) 金玄、横山和正、中島千絵、鈴木定彦. 結核菌 DNA ジャイレース上の菌系統特異的アミノ酸多型のキノロン剤耐性への影響. 第86回日本ハンセン病学会総会・学術大会. 第86回日本ハンセン病学会総会・学術大会. 2013年5月. 埼玉

31) 金玄、横山和正、中島千絵、森茂太郎、柴山恵吾、鈴木定彦. Clarification of correlation between mutants DNA GyrA and quinolone resistance in *M. tuberculosis*. 第87回日本細菌学会総会. 2014年3月. 東京

32) 勝川千尋、梅田薫、河原隆二、蒲地一成. 百日咳の診断における培養検査と遺伝子検査の有用性の検討. 第87回日本細菌学会総会. 2014年3月, 東京

33) 山口哲矢、鈴木英里、大塚菜緒、蒲地一成、渡邊峰雄. *Bordetella holmesii* に対する無細胞ワクチンの開発. 第87回日本細菌学会総会, 2014年3月, 東京

34) 勝川千尋、櫛引千恵子、西戸温美、蒲地一成. 百日咳の細菌学的検査精度向上に関する多方面からの検討. 第25回日本臨床微生物学会総会. 2014年2月, 名古屋

3. その他（紀要・ホームページ等）

特許出願

松井真理、鈴木仁人、鈴木里和、柴山恵吾、曾家義博

Acinetobacter baumannii の検出

特願 2014-014286