

4. 細菌第一部

部長 渡辺 治雄

概 要

国内において Pulse-Net Japan を地方衛生研究所との間に構築してきた。今年から「アジアにおける CDC 様機能を持つ研究機関との連携による協力体制の確立」の研究事業を開始した。そのひとつとして、Pulse-Net Asia Pacific の構築を開始した。関連する研究機関として中国 CDC、韓国 CDC/NIH、台湾 CDC、香港衛生研究所、フィリピン NIH、ベトナム NIHE、マレーシア Institute of Biological Sciences、タイ NIH、インド NICID、バングラデシュ ICDDR, O、オーストラリア University of Melbourne、ニュージーランド Institute of Environmental Science & Research、米国 CDC そして NIID の 14 機関である。対象菌株としてはアジア各国で共通に関心のある *V. cholerae*, *V. parahaemolyticus* を選んだ。漸次 *Salmonella*, EHEC を追加していくことにしている。分子疫学的方法として、PFGE をまず選定し、同時に MLVA に関しても参加希望機関の間で試行する。技術の研修は香港衛生研究所、米国 CDC, NIID が担当した。まず参加国間で PFGE の精度管理をインターネットを介して実施し、かなりの精度の画像が得られることを確認している。この試行を重ねることにより、Asia Pacific 間で菌株の遺伝型の相互の情報交換が可能となる。

ラボ間でのネットワークの構築は、国を越えて発生する感染事例の早期発見、拡大阻止に効果を発するであろう。今年度の研究としても、昨年度と同様に細菌第一部の各室が担当する細菌（腸管出血性大腸菌、サルモネラ、赤痢菌、ピブリオ等の腸内細菌、レジオネラ、レンサ球菌、ブドウ球菌、レプトスピラ、ボレリア、髄膜炎菌、セラチア、口腔内細菌、結核菌等）の検査法の開発、分子疫学的手法の確立とその応用、薬剤耐性の疫学・耐性機序の解明、病原性因子の発現制御、菌と宿主との相互作用および感染の過程の分子機構の解明を目指した研究を行った。

研究費としては、厚生労働省科学研究費新興・再興研究事業費（アジアネット、パルスネット、人畜共通感染症、薬剤耐性機序、バイオテロ対策等に関する研究等を担当）、厚生労働省科学研究費食品安全確保研究事業費、国際医療協力事業費、文科省科研費、および広域食中毒対策事業費等を得た。

部の人事として、17 年 12 月 31 日付けで、廣瀬健二が辞職した。

業 績

調査・研究

・ 腸管出血性大腸菌（志賀毒素産生性大腸菌）に関する研究

(1) 志賀毒素産生性大腸菌の血清型に関する研究

平成 17 年度に細菌第一部に送付された志賀毒素産生性大腸菌は総計 2,596 株であり、上位を占めた O 血清群は O157（約 76%: H7 または H-）、O26（約 15%: H11 または H-）、O111（約 2.6%: H-）、O121（約 0.69%: H19 または H-）、O91（約 0.58%: H14, H21 または H-）、O103（約 0.58%: H2, H11, H28 または H-）で、その他の菌株は少なくとも 23 の O 血清群に分類された。（伊豫田淳、田村和満、高井信子、小泉信夫、森田昌知、泉谷秀昌、齊藤剛仁 [情報センター]、佐藤人美、陸彦 [流動研究員]、寺嶋淳、渡辺治雄）

(2) 腸管出血性大腸菌の PFGE による DNA 型別

2005 年に国内で分離された腸管出血性大腸菌 O157 のうち 2016 株および O26, O111 等を含むその他の血清型 638 株、また 2004 年以前に分離された腸管出血性大腸菌 45 株に対して、パルスフィールドゲル電気泳動法（PFGE）を用いて、患者由来株、食品由来株、環境由来株等について解析を行った。2005 年分離の O157 については、*Xba*I 消化により 956 種類の PFGE パターンが観察され、多様なクローンの存在が継続していることが示唆された。また、2004 年に観察されたパターンと同じと思われるパターンが 70 種類検出された。一方、少なくとも 3 つ以上の異なる都道府県から分離された同一 PFGE パターンが 33 種類あり、このうち、5 以上の都道府県から分離された O157 には 7 種類の泳動パターンがあり、*Bln*I 消化によってもそれぞれ同一パターンを示した。広域に及ぶ同一 PFGE タイプの O157 による事例が発生していることから、今後の事例発生の早期探知による拡大予防の必要性とともに原因究明に向けた対策が重要であることが示唆された。（寺嶋 淳、

斉藤康憲、鈴木玲子、今村詔子、高井信子、泉谷秀昌、伊豫田淳、三戸部治郎、渡辺治雄)

(3) 腸管出血性大腸菌 0157 の Multiple Locus VNTR Analysis による解析

PFGE を補完する DNA 型別法の一つとして、腸管出血性大腸菌 0157 のゲノム配列に基づき、複数の遺伝子座における Variable Number Tandem Repeat の repeat 数を調べることににより菌株の多様性を調べた。本研究では、米国疾病予防センター (CDC) より分与された 9 種類の蛍光標識プライマー及び標準株となる 0157、50 株による精度管理も行った。国内分離株では、2004 年及び 2005 年の広域分離株で *Xba*I 及び *Bln*I による PFGE 解析で同一パターンとなった、0157 を使用した。その結果、1 ヶ月程度の短期間に広域で分離された株では MLVA においても相違がほとんどなかったものの、数ヶ月以上の長期にわたって広域で分離された株では、複数の遺伝子座において repeat 数の違いが見出され、菌株に多様性があることが示唆された。したがって、今回解析した 0157 については、MLVA により PFGE では識別できない多様性を検出することができると考えられた。(裴 迎新、寺嶋 淳、斉藤康憲、鈴木玲子、今村詔子、高井信子、泉谷秀昌、伊豫田淳、三戸部治郎、渡辺治雄)

(4) PFGE によるデータベース構築とその解析結果利用のネットワーク化に関する研究

2004 年より米国疾病管理センター (CDC) の方法に準拠した新プロトコールによる PFGE 解析を行い、データベース構築を継続した。腸管出血性大腸菌 0157 の PFGE パターンのサブタイピングは、PFGE 解析ソフトによるデンドログラムに基づいて行い、解析結果の一部は、PDF の書類として、厚生労働行政総合情報システム (WISH) 上の個別システム「PulseNet Japan」でほぼ 1 ヶ月おきにデータを更新した。また、各地方衛生研究所のブロック代表者に対してユーザー名とパスワードを配布し、よりアクセスが容易な感染研のホームページ利用による解析結果公開を試行した。今後、対象機関を全国に拡大し公開を行うことを検討中である。(寺嶋 淳、斉藤康憲、鈴木玲子、今村詔子、高井信子、泉谷秀昌、伊豫田淳、三戸部治郎、渡辺治雄)

(5) LEE 遺伝子群の発現制御に関する研究

腸管出血性大腸菌は病原性に必要な遺伝子群として、locus of enterocyte effacement (LEE) と呼ばれる染色体上領域を保有する。LEE は 41 ものオープン・リーディングフレームから構成され、宿主細胞への接着因子とその

レセプター、3 型蛋白質輸送装置、およびそれを介して宿主細胞へターゲティングされる作用因子などをコードしている。本研究では LEE 遺伝子群の発現制御機構を解析する過程で、3 型蛋白質輸送装置と細菌の運動器官である鞭毛の発現が、LEE にコードされる発現制御因子 GrIA によって協調的に制御されていることを明らかにした。

(ア) LEE と鞭毛の協調発現制御機構

LEE 領域にコードされ、LEE 遺伝子発現の負の制御因子として機能する GrIR の欠失株では LEE の発現が脱抑制される一方、菌の運動性が野生株と比較して顕著に抑制される現象を見出した。GrIR による LEE の発現制御は、正の制御因子である GrIA の活性制御を介して行われていることから、両者の単独および二重欠失株における鞭毛発現を解析した。GrIR 欠損株または GrIA 過剰産生株では、鞭毛の形態形成や運動性が顕著に抑制されることから、GrIA は鞭毛発現の負の制御因子として機能することが示唆された。(伊豫田淳、小泉信夫、佐藤人美、陸彦、齊藤剛仁、大西真、渡辺治雄)

(イ) LEE の正の制御因子 GrIA は鞭毛マスターオペロンの転写発現を抑制する

鞭毛の形態形成や機能発現には約 50 もの遺伝子の機能が必要であり、これらの鞭毛遺伝子は転写発現の階層性から 3 つのクラスに別けられる。GrIA による鞭毛発現抑制機構を分子レベルで解析する目的で、各クラスの代表的な鞭毛オペロン、*flhD*、*flgA*、*fliC* と *lacZ* の転写融合体を作製し、それらの転写活性を測定した。その結果、GrIA は鞭毛のマスターオペロンである *flhD* の転写を抑制することで鞭毛レギュロン全体の発現を調節していることが明らかとなった。(伊豫田淳、小泉信夫、佐藤人美、陸彦、齊藤剛仁、大西真、渡辺治雄)

(ウ) 鞭毛マスターオペロンの構成的発現は EHEC の培養細胞への接着を阻害する

GrIA 依存性の鞭毛発現抑制機構の生物学的意義を探るために、転写調節領域を欠いた鞭毛マスターオペロン全体 (遺伝子 *flhD* および *flhC* を含む) を *lac* プロモーター制御下で発現可能なプラスミドを構築した。このプラスミドで形質転換した EHEC は HeLa 細胞表面におけるマイクロコロニー形成、およびそれに伴う細胞傷害性が顕著に阻害されることから、GrIA に依存した鞭毛マスターオペロンの発現抑制が EHEC の宿主細胞への接着性に重要であることが示唆された。(伊豫田淳、小泉信夫、佐藤人美、陸彦、齊藤剛仁、大西真、渡辺治雄)

(6) LEE 非保有型志賀毒素産生性大腸菌 (LEE-negative Shiga-toxin producing *E. coli*: LN-STEC) の接着遺伝子に関する研究

これまでの我々の研究から、LN-STEC の一群は宿主細胞への接着因子 EibG によって宿主細胞へ強固に接着することが明らかとなった。*eibG* を特異的に増幅可能な PCR 反応系を構築し、その分布を解析した結果、*eibG* は血清群 O91 を含む一部の LN-STEC にのみ存在し、解析に供した常在性大腸菌や STEC 以外のカテゴリーに属する下痢原性大腸菌には存在しないことが判明した。(陸彦、伊豫田淳、佐藤人美、齊藤剛仁、寺嶋淳、渡辺治雄)

II. サルモネラに関する研究

(1) *Salmonella* Enteritidis のファージ型別による解析

2005 年に当研究所に送付された *Salmonella* Enteritidis 552 株 (うち、2005 年分離株は 256 株) に対し、ファージ型別を行った。このうち集団事例由来株に関する解析結果は以下の通りである。解析された 2005 年の集団事例 30 件のファージ型 (PT) の内訳としては、PT1 が 6 件 (20%)、PT4 が 6 件 (20%)、PT14b が 5 件 (17%)、その他 15 件であった。PT1 および PT4 の割合は減少傾向にあり、一方 PT14b が増加傾向にある。(泉谷秀昌、寺嶋淳、渡辺治雄)

(2) *Salmonella* Typhimurium のファージ型別による解析

2005 年に当研究所に送付された多剤耐性 *Salmonella* Typhimurium の菌株 77 株について、ファージ型別を行った (患者、環境、動物由来を含む)。近年欧米を中心に注目されているファージ型、DT104 およびその関連株はこのうち 28 株であった。(泉谷秀昌、寺嶋淳、渡辺治雄)

(3) *Salmonella* Enteritidis 薬剤感受性試験

上記ファージ型別に供した 2005 年に発生した 30 件の集団事例に関する株について薬剤感受性試験を行った。試験した薬剤全てに感受性のものが 22 件、SM 単剤耐性のものが 7 件と大勢を占めた。これ以外に ABPC 耐性が 1 件検出された。(泉谷秀昌、寺嶋淳、渡辺治雄)

(4) ESBL 産生性 *S. Enteritidis* 株の解析

2003 年 7 月に分離された CTX 耐性 *S. Enteritidis* 株について解析を行った。本菌株は CTX に耐性であり、且つ本耐性はクラバン酸によって阻害され、いわゆる ESBL 産生株であることが示唆された。耐性遺伝子を PCR で検索し

た結果、CTX-M 型ラクタマーゼ遺伝子が検出され、塩基配列解析の結果、blaCTX-M-14 を有することが明らかとなった。(泉谷秀昌、寺嶋淳、廣瀬健二、田村和満、渡辺治雄、東出正人 (江東微研))

(5) フルオロキノロン高度耐性 *Salmonella* Typhimurium 株の解析

2005 年に送付されたフルオロキノロン高度耐性 *Salmonella* Typhimurium 株 (n=5) について、薬剤耐性パターン、ファージ型別、耐性遺伝子の塩基配列などによる解析を行った。薬剤感受性試験をディスク (KB) 法で行うと、ABPC, CP, SM, TC, ST (サルファ剤およびトリメトプリム), GM, NA および CPFX に耐性を示すもの (n=4) ならびに、上記のうち GM にのみ感受性を示すもの (n=1) の 2 種類が存在した。ファージ型別に関しては、1 株をのぞき、すべて DT193 と同定された。残り 1 株は DT12 で、これは 2001 年分離株であった。キノロン耐性に関与しているとされている *gyrA* および *parC* 遺伝子のキノロン耐性決定領域に関しては、いずれもこれまで検出されているものと同様の変異が観察された (GyrA: 83 番目のセリンがフェニルアラニンに、87 番目のアスパラギン酸がアスパラギンに、ParC: 80 番目のセリンがアルギニンに置換)。(泉谷秀昌、寺嶋淳、渡辺治雄)

(6) 日本国内で分離されたチフス菌・パラチフス A 菌のファージ型別法による疫学的解析

2005 年に国内で分離され、地方衛生研究所・保健所から送付されたチフス菌・パラチフス A 菌についてファージ型別試験を行った。送付された菌株数はチフス菌 31 株、パラチフス A 菌 12 株で、チフス菌・パラチフス A 菌ともに例年に比べ分離数が減少した。ファージ型別試験で主に検出されたファージ型はチフス菌では、E1、B1 であった。パラチフス A 菌では、2、4、6 であった。(森田昌知、廣瀬健二、高井信子、渡辺治雄)

(7) 日本国内で分離されたチフス菌・パラチフス A 菌の各種抗菌薬に対する感受性試験

2005 年に国内で分離されたチフス菌・パラチフス A 菌のニューキノロン系及び第 3 世代セフェム系抗菌薬等に対する MIC を測定しチフス菌、パラチフス A 菌の感受性を検討した。薬剤は、ニューキノロン系薬剤 6 薬剤、第 3 世代セフェム系薬剤 3 剤、その他に従来の治療薬等合計 19 剤を検討した。感受性試験の結果、チフス菌で約 37%、パラチフス A 菌で約 92% がニューキノロン低感受性菌であることが分かった。(森田昌知、廣瀬健二、高井信子、渡辺

治雄)

(8) リジンデカルボキシラーゼ陰性 *Salmonella* Enteritidis 株の解析

リジンデカルボキシラーゼ (LDC) 試験陰性 *Salmonella* Enteritidis 株について解析を行った。LDC 活性が正の制御遺伝子である *cadC* を有するプラスミドの導入により回復したことから、LDC 陰性株では *cadC* 及びその周辺領域に変異があると考え、塩基配列を決定した。*cadC* の発現調節領域には変異がなかったが、*cadC* の 973 番目のシトシンの 1 塩基欠失が明らかとなった。従って、1 塩基欠失によるフレームシフトが生じ、本来 514 アミノ酸からなる CadC が C 末端を欠損したタンパク質として発現されることが推測された。この欠損した領域は菌体外 pH 及びリジン濃度といった外部環境への応答に関与していることから、LDC 活性を誘導するこれらの環境因子に反応できなくなり、LDC 陰性になったと考えられた。(森田昌知、泉谷秀昌、寺嶋淳、廣瀬健二、渡辺治雄)

(9) *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium の細胞侵入性遺伝子群発現制御に関する研究

(ア) *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium の細胞侵入性遺伝子群発現の統括的 activator である *hila* 自体の発現制御について

これまでに報告したように、1, 2-propanediol が *hila* 発現抑制効果を有すること、低濃度の 1, 2-propanediol、150mM における抑制効果は、1, 2-propanediol からのサルモネラ自身の持つ Pdu Enzymes による代謝産物である propionate によるものであること、これに対して、高濃度、300mM における抑制効果は、propionate の産生によらないものであることをつきとめた。さらに、高濃度、300mM における抑制効果に、*hila* の negative regulator として報告されている *hiiE* 遺伝子が必須であることを示した。*hiiE* が、1, 2-propanediol による *hila* 発現抑制に必須であり、propionate による抑制には必須でないことから、*hiiE* 自体の発現、または HiIE 産物の activity が、1, 2-propanediol 存在下で特異的に上昇する可能性が考えられた。この仮説を検証中した。*hiiE* 遺伝子 promoter 領域を promoter を持たない *lacZ* 遺伝子に融合させ、*hiiE* 発現レポーターを作製し 1,2-propanediol の有無で発現量を比較したが、有為な発現の変化は見出せなかった。HiIE 産物の活性として唯一報告されているのは、*hila* の直接の activator、HiID への結合による不活化である。この活性が 1, 2-propanediol を含む培地の菌体中で上昇するか探るため、Bacterial two-hybrid system を用いて、

HiIE-HiID 相互作用の程度を数値化できる系を作製し検討した。しかし、1, 2-propanediol の有無による有為な変化は認められなかった。以上のことより、HiIE が既報とは別の未知の活性によっても *hila* 発現を抑制しており、その活性が 1, 2-propanediol 存在下で上昇する可能性が考えられる。この検討が、今後の課題である。(中山周一、渡辺治雄)

(イ) propionate による抑制に関与するが必須ではない遺伝子 *yieP* について

propionate による抑制に関与するが必須ではない遺伝子として、昨年度、*yieP* を報告した。propionate による *hila* 発現抑制に *yieP* と独立な抑制経路が併存していることが示唆されたので、*yieP* mutant を出発材料とした secondary mutagenesis によって、この抑制を完全に失う変異株を再スクリーニングすることを試みているが、現在の表現型を示す変異株は得られていない。propionate による抑制経路の主要なものが、遺伝的なファクターに依らないものである可能性も考えられる。(中山周一、渡辺治雄)

III. ビブリオに関する研究

(1) 平成17年度に同定、血清型別などを依頼された *Vibrionaceae* および *Aeromonadaceae* 菌株

平成17年度に同定、血清型別、生物型、遺伝子型別および病原因子の検索の依頼を受けた *Vibrionaceae* および *Aeromonadaceae* 菌株は106株で *Vibrio cholerae*, *V. mimicus*, *V. vulnificus*, *V. parahaemolyticus* および *Aeromonas* spp. が含まれ、92.4%(98)は国外(タイ-84、香港-14)から依頼された。国内株8株は6株が *V. cholerae* non-01, non-0139で、*V. vulnificus* および *Aeromonas* spp. が1株ずつであった。国内株は3株の *V. cholerae* non-01, non-0139が食品由来株であったが、残る5株はいずれも敗血症由来株であった。汽水域を生息域とする *V. vulnificus* だけでなく、淡水域を生息域とする *V. cholerae* non-01, non-0139 や *Aeromonas* spp. でも *V. vulnificus* 感染症様の敗血症が起こっており、これらの菌種についても調査、研究が必要であるものと考えられた。(荒川英二; 沖津忠行、鈴木理恵子(神奈川衛研))

(2) *V. parahaemolyticus* の食品からの標準検査法に関する研究

平成17年度より厚生労働科学研究費補助金、食品の安心・安全確保推進研究事業「畜水産食品の微生物等の試験方法に関する研究」(主任: 宮原美知子)において、腸炎

ビブリオの食品からの検査法について、標準となる試験方法の検討を開始した。国内には食品衛生検査指針があり、米国にはBacteriological analytical manual (BAM)、また、国際的にはISO8914のそれぞれ試験方法がある。いずれの検査法も成績が出るまでに3-4日かかり、消費するまでの時間からすると、生食用魚介類では実用的とは言い難い。また、試験方法もそれぞれに異なっている部分もあり、感度や精度なども含めて検討の必要がある。近年、酵素基質培地などの開発もあり、海外で使用されている方法とも比較検討する計画である。(荒川英二; 甲斐明美(東京都健康安全研究センター)、宮原美知子(国立衛研))

(3) *Vibrio cholera*用の PFGE 標準化プロトコールの作成に関する研究

アジア諸国において関心度の高い病原菌のひとつである *Vibrio cholerae* について、米国 CDC を中心として香港 (Public Health Laboratory Centre; PHLC)、Bangladesh (International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh; ICDDR, B)、国立感染症研究所細菌第一部において PFGE 標準化プロトコールを作成した。ICDDR, B, PHLC、細菌第一部から供出された *V. cholerae* O1 及び O139 計 40 株について、それぞれの研究室において標準化プロトコールの候補により泳動を行い、画像を PHLC に電送後、解析ソフト Bionumerics により比較解析を行った。最終的な標準化プロトコールを用いることで、少なくとも上記の 3ヶ所から供与された種々の *V. cholerae* 株について泳動像の比較が正確にできる結果が得られたことから、このプロトコールを *V. cholerae* 標準化プロトコールとして用いることが合意された。(寺嶋 淳、斉藤康憲、荒川英二、泉谷秀昌、渡辺治雄)

(4) コレラ毒素産生性 NAG ビブリオに存在する III 型分泌装置遺伝子の研究

43 株のコレラ毒素産生性 NAG ビブリオについて、PCR による III 型分泌装置遺伝子の検出を行った。それらの株は 11 種類の血清型に分類されたが、III 型分泌装置遺伝子を持つ血清型は O8、O105、O141 のみで、それらの血清型の株全てが陽性であった。つまり、コレラ毒素産生性 NAG ビブリオでは、III 型分泌装置遺伝子は血清型依存的に保持されていると考えられた。(森田昌知、荒川英二、渡邊治雄)

IV. 赤痢菌に関する研究

(1) 赤痢菌病原遺伝子の発現調節機構の解析

赤痢菌の病原性に必須な Type III 分泌装置 を構成する

Mxi-Spa, Ipa 蛋白は病原性プラスミドにコードされており、プラスミド上のアクチベータ - である VirF 及び InvE を介して転写が活性化される。我々は InvE 蛋白の発現が mRNA の転写後に調節されるメカニズムが存在することを見出し、この調節機構に関与すると考えられる RNA 結合蛋白を同定した。解析の結果、この蛋白遺伝子の変異体では翻訳レベルで InvE 発現が増加していることが示され、mRNA の分解を比較したところ、変異体では *invE* の mRNA が安定化していることが示された。またこの蛋白の精製法を確立し、蛋白が RNA に結合することが RNA のゲルシフトアッセイで示された。(三戸部治郎、大西真、渡辺治雄)

(2) 赤痢菌の細胞内侵入後の細胞骨格の維持機構に関する研究

赤痢菌の侵入部位にアクチンをはじめとする細胞骨格に関する分子が集積し、ファゴサイトーシス様機構が誘導され、細胞質膜に囲まれて、菌が細胞内に取り込まれる。侵入後は、菌は膜を融解し細胞質内に入り込み、actin tail を形成し、細胞質内を活発に運動し、隣接細胞に侵入・伝播を繰り返す。赤痢菌の病原性プラスミド上の遺伝子 *ospE2* に変異を起こさせると、菌が侵入した宿主細胞の細胞骨格の異常、つまりアクチン線維の分断が起こり、細胞の形態が rounding-up した。*ospE2* が正常な菌においては、細胞がプレートとコンタクトする部位に FAK, talin 等の細胞骨格因子が集積し、その場所に *ospE2* 分子も局在するのに対して、*ospE2* 変異株においてはそれらの分子の集積が見られなくなっていた。また、隣接細胞への伝播の低下も起こっていた。*ospE2* 分子は adhesion focal point に集積し、赤痢菌が侵入した細胞の形態維持に関与していることが考えられる。(三浦雅史(協力研究員)、寺嶋淳、泉谷秀昌、三戸部治郎、渡辺治雄)

V. レンサ球菌に関する研究

(1) 日本における 2004 年の溶レン菌感染症サーベイランス

2004 年に全国の衛生研究所に収集された A 群レンサ球菌の菌株総数は、2532 株であり、すべての株に対して T 型別が行われた。分離頻度の高かった T 型は、T12 (853/2532, 33.7%)、T4 (412/2532, 16.3%)、T1 (409/2532, 16.2%)、T28 (170/2532, 6.7%)、TB3264 (112/2532, 4.4%) であった。T12、T4、T1 型は 1992 年以降、毎年、高い分離頻度を示している。特に、T12 型は、増加傾向にある (2002, 17.8%; 2003, 20.3%; 2004, 33.7%)。T28 型の分離比率は、2000 年以降ほとんど一定である (2000, 7.0%; 2001, 7.3%; 2002, 7.1%; 2003, 7.4%, 2004, 6.7%)。TB3264 型は、減

少傾向にある(2002, 7.8%; 2003, 5.5%; 2004, 4.4%)。昨年、分離頻度の高かった T3, T6, T25 型は、2004 年減少した。(池辺忠義、渡辺治雄、平澤恭子(福島衛研) 鈴木理恵子(神奈川県衛研) 遠藤美代子(東京都健康安全研究センター) 田中大祐(富山衛研) 河原隆二(大阪公衛研) 富田正章(山口環境保健研究センター) 緒方喜久代(大分衛生環境研究センター) The Working Group for Group A Streptococci in Japan)

(2) 日本における劇症型 A 群レンサ球菌感染症のサーベイランスと起因株の *emm* 型別

2004 年、35 症例報告があり、そのうち 29 症例が劇症型溶血性レンサ球菌感染症の診断基準を満たしていた。T1 分離株 7 例は、*emm* 遺伝子はすべて *emm1* と相同性を示し、M 血清型別でもすべて M1 型であった。2004 年、T3 型が 3 例で分離され、2 例が *emm3.1* (M3)、1 例が *emm91* (M 型別不能) であった。T6, T11, T12, T25, T14/49, TB3264 分離株の *emm* の塩基配列は、それぞれ、*emm6.4* (M6), *emm78* (M 型別不能), *emm12* (M12), *emm75* (M 型別不能), *emm49* (M 型別不能), *emm89* (M 型別不能) であった。T28 型であった分離株の *emm* 遺伝子型は、*emm28* (M 型別不能) と *emm87* (M 型別不能) であった。T 型別不能であった分離株の *emm* 遺伝子の塩基配列は、*emm3.1* (M3) が 2 例、*emm12.3* (M 型別不能), *emm49* (M 型別不能), *emm58* (M 型別不能), *emm81* (M 型別不能), *emm89* (M 型別不能), *emm112* (M 型別不能) がそれぞれ 1 例であった。(池辺忠義、渡辺治雄、平澤恭子(福島衛研) 鈴木理恵子(神奈川県衛研) 遠藤美代子(東京都健康安全研究センター) 田中大祐(富山衛研) 河原隆二(大阪公衛研) 富田正章(山口環境保健研究センター) 緒方喜久代(大分衛生環境研究センター) The Working Group for Group A Streptococci in Japan)

(3) 日本における劇症型 G 群レンサ球菌感染症のサーベイランスと起因株の *emm* 型別

2004 年、劇症型 G 群レンサ球菌感染症は 5 例の報告があった。2003 年に引き続き、この分離株の *emm* 遺伝子型を行った結果、*stg6792* が 2 例、*stg5420*, *stc36*, *stc1400* がそれぞれ 1 例であった。(池辺忠義、渡辺治雄、平澤恭子(福島衛研) 鈴木理恵子(神奈川県衛研) 遠藤美代子(東京都健康安全研究センター) 田中大祐(富山衛研) 河原隆二(大阪公衛研) 富田正章(山口環境保健研究センター) 緒方喜久代(大分衛生環境研究センター) The Working Group for Streptococci in Japan)

(4) 日本国内劇症型 B 群レンサ球菌感染症のサーベイラ

ンスと起因株の疫学解析

2001 から 2005 年までに、妊娠していない成人における劇症型 B 群レンサ球菌感染症が 5 例、当部に報告されたため、その起炎菌の解析を行った。その結果、これらの株の血清型は、Ib 型(NIH173)、V 型 (NIH227)、Ib 型(NIH239)、VII 型(NIH306)、III 型(NIH308) であった。すべての株は B 群レンサ球菌の病原因子とされている α -hemolysin および C5a peptidase をコードする遺伝子を有していた。また、パルスフィールド電気泳動(PFGE)解析ではこれらの菌株は異なる PFGE パターンを示した。(常 彬、池辺忠義、和田昭仁、渡辺治雄、平澤恭子(福島県衛生研究所)、鈴木理恵子(神奈川県衛生研究所)、遠藤美代子(東京都健康安全研究センター)、田中 大祐(富山県衛生研究所)、河原隆二(大阪府立公衆衛生研究所)、富田正章(山口環境保健研究センター)、緒方喜久代(大分衛生環境研究センター)、The Working Group for Streptococci in Japan)

(5) 日本国内のブタレンサ球菌感染症のサーベイランスと起因株の疫学解析

1994 年から 2006 年 3 月までに、日本国内でブタレンサ球菌による感染症 7 例が報告された。すべての患者はブタやブタ肉との接触歴があり、そのうちの 5 人には皮膚損傷が見られた。起炎菌 7 株すべてが血清型 2 型であった。そのうちの 6 株は同一の Multi Locus Sequence Typing (MLST) 型を示し、さらに極めて類似なパルスフィールド電気泳動 (PFGE) パターンを有した。残った 1 株は他の菌株とは異なる MLST 型と PFGE パターンを示した。(常 彬、和田昭仁、池辺忠義、大西 真、渡辺治雄、三田一仁(松戸市立病院)、遠藤美代子(東京都健康安全研究センター)、松尾啓左(佐世保中央病院)、朝妻義徳(長岡赤十字病院)、倉本早苗(石川県保健環境センター)、関口博史(新潟市民病院)、山崎元義(新潟市民病院)、吉川博子(新潟市民病院)、渡部信栄(新潟市民病院)、山田秀子(新潟市民病院)、栗田庄八(新潟市民病院)、今井由美子(新潟市民病院))

VI. レジオネラに関する研究

(1) 日本各地から分離された *Legionella pneumophila* 血清群 1 の遺伝的型別

日本国内の冷却塔からの分離株 10 株、浴場施設からの分離株 10 株、患者由来株 11 株の計 31 株についてパルスフィールド電気泳動(PFGE)および sequence-based typing (SBT)を実施した。PFGE の結果、入浴施設由来株は多様性に富むのに対し、冷却塔水由来株は 1 つの大きなクラスターを形成した。SBT は 6 つの遺伝子、*flaA*, *pilE*, *asd*, *mip*, *mompS*, *proA* の一部の領域の塩基配列

を決定し、型別する方法だが、31株は16種類に型別された。冷却塔11株はすべて1種類のタイプであった。両手法の結果には相関が見られた。(前川純子、倉文明、常彬、渡辺治雄)

(2) *Legionella pneumophila* 感染における *Lgn1* の役割: マクロファージ (Mp) のサイトカイン産生

選択交配により作製した B10.A-*Lgn1*⁺ コンジェニックマウスおよび B10.A (*Lgn1*⁻) マウス由来のチオグリコレート誘導腹腔 Mp に 80-045 株を感染させ、感染 0, 6, 24 時間後における培養液中のサイトカイン濃度をサスペンションピースアレイで測定比較した。感染 24 時間後に、B10.A マウス由来 Mp の方が、IFN- γ では 19 倍、RANTES では 4.1 倍、多く産生していた。しかし、IL-1 β , IL-12p70, TNF- α , IL-10 の産生量に差は見られなかった。〔小林静史、倉文明、前川純子、山本直樹(東京医科歯科大院歯学総合研究科)、渡辺治雄〕

(3) 肺における *Legionella pneumophila* の増殖制御に関する新規遺伝子座 *Lgn2*

B10.A/SgSnSlcNiid マウスは *L. pneumophila* の肺からのクリアランスが遅れる。280 匹の F2 マウス (AKR/N \times B10.A/SgSnSlcNiid) に 80-045 株を鼻腔内投与し、4 日後の肺における生菌数との連関解析により原因遺伝子領域を決定した。感受性責任遺伝子座は第 13 番染色体上の *D13Die26* と *D13Mit287* との間 2.6M の領域内にあった ($P < 0.00001$)。さらに、B10.A/SgSnSlcNiid マウス由来マクロファージ内で 80-045 株は増殖しなかった。以上の結果から *Lgn1* とは異なるレジオネラ増殖を制御する遺伝子座が示唆され、これを *Lgn2* と命名した。〔小林静史、倉文明、前川純子、常彬、山本直樹(東京医科歯科大院歯学総合研究科)、渡辺治雄〕

(4) 掛け流し式温泉由来のレジオネラ属菌の菌種・血清群の同定

厚労省科研費の班研究として、神奈川、福岡、宮城の地研で同定困難とされた 11 施設由来の合計 50 株のレジオネラ属菌を同定した。内訳は温泉水由来 45 株の他、冷却塔水由来 3 株、浴槽水由来 2 株であった。16S rRNA 遺伝子の塩基配列決定により 14 株が *Legionella londiniensis* と同定され、温泉水・浴槽水にこの菌種が広く生息していることが示唆された。33 株が *L. pneumophila* (血清群型別不能 16 株を含む) であった。スライド凝集テストで血清群を同定する際には、加熱死菌を洗浄して使用することが肝要であった。〔前川純子、倉文明〕

(5) *Legionella bozemanii* 血清群 2、*Legionella longbeachae* 血清群 1 に対する免疫血清

L. bozemanii と *L. longbeachae* は、臨床分地株が日本で報告され、血清群が各 2 種あるにも関わらず、これまで血清群を区別する特異免疫血清が国内に無かった。そこで今年度は、その内 2 種の免疫血清をデンカ生研に作成依頼して、地研の地方ブロックのレファレンスセンターに配布した。これにより、2004 年 8 月の神戸における庭土による感染が疑われた *L. longbeachae* 培養陽性事例が血清群 1 と同定された。〔倉文明、前川純子、渡辺治雄〕

(6) 循環式浴槽水中の *Legionella pneumophila* 血清群 1 の年度別傾向

平成 17 年度に分離された浴槽水由来株 294 株の 98.3% は *L. pneumophila* で、血清群 1 (33.0%)、群別不能株 (22.1%) と血清群 5、6 (それぞれ 15.3%) が多く検出された。平成 8~12 年度、平成 13 年度に比べ、平成 17 年度は浴槽水分離株にしめる *L. pneumophila* 血清群 1 の割合が増えた。検体当りのレジオネラ属菌の陽性率は低下しているにも関わらず、*L. pneumophila* 血清群 1 の陽性率は低下していない。〔倉文明、前川純子、常彬、鈴木敦子、市瀬正之(東京都予防医学協会検査研究センター)〕

(7) Bacterial two-hybrid system を用いた *Legionella pneumophila* の接着因子 LaiA のレセプターの探索

Legionella pneumophila はレジオネラ肺炎を引き起す細胞内寄生菌である。LaiA は *L. pneumophila* のヒト肺胞上皮 II 型細胞への接着および侵入に関わる分子である。我々は LaiA のヒト肺におけるレセプターについて bacterial two-hybrid system を用いて調べている。(常彬、大西真、前川純子、倉文明、渡辺治雄)

VII. 髄膜炎菌に関する研究

(1) 培養細胞を用いた *in vitro* 感染実験における MLST 法により分類された臨床分離株の感染能の比較解析

一昨年に日本国内で分離された髄膜炎菌の MLST 法を用いた分子疫学的解析を実施した。その結果、日本には派生型を含めた海外で流行を起こした株と日本固有株の 2 種が混在している状況が明らかとなった。日本において年間 20 例程しか発生しない髄膜炎菌性感染症が日本における髄膜炎菌株の病原性の低さに由来するか否かを検証するためにヒト内皮及び上皮培養細胞 (HBMEC, HUVEC, A546) を用いた *in vitro* 感染実験における感染能を比較した。その結果、日本固有株であり、患者からのみ分離される

ST-2032 が海外由来株(ST44, ST32, ST-11)と比較して優位に高い接着・侵入能を示した。一方で90%以上の分離が健常者からであり、同時に日本固有株である ST-2046 は ST-2032 株とは反対に低い接着・侵入能を示した。菌が分離された患者の臨床症状と *in vitro* 感染実験の結果がパラレルであることから、*in vitro* 感染実験での結果がヒトの病原性を反映できる可能性が示唆されたと共に、日本固有株の病原性には高い ST-2032 株と低い ST-2046 株が存在することが明らかとなった。[高橋英之、渡辺治雄]

(2) ST-2032 株の病原性因子の探索

上記 1. の項目で日本固有株である ST-2032 は *in vitro* 感染実験において強い感染性を示すことが明らかとなった。さらには既知接着因子として同定されている *opc* 遺伝子をナチュラルに欠損している ST 株の系列であることも明らかとなった。このことから ST-2032 には既知因子以外の接着・侵入因子の存在が示唆された。その因子を探索するために、ST-2032 の遺伝子ライブラリーを broad-host-range vector で構築し、同じく日本固有株で感染性の低い ST-2046 株に導入し、ヒト脳血管内皮細胞 HBMEC に対する感染性の高くなった形質転換株を単離した。1st スクリーニングで 15 株を得、さらに 2nd スクリーニングによって 1 株の接着が向上した形質転換株を同定した。今後は、その形質転換株が保持する ST-2032 株由来遺伝子を解析し、その遺伝子の機能についてさらに解析する予定である。[高橋英之、渡辺治雄]

(3) 本年度に発生した髄膜炎菌性感染症の起炎菌株の分子疫学的解析

2005 年 1 年間に感染研に収集された髄膜炎菌 17 株の分子疫学的解析を行なった。その結果、ST-23 が 8 株、ST-687 が 2 株、ST-5168 が 2 株、ST-35、ST-2045、ST-3495、ST-3015、ST-198 が 1 株ずつであった。昨年度までの解析結果と合わせて考察しても日本国内には ST-23 が最も多く分布している結果が推測された。また、その ST-23 に分類された 8 株のうち、7 株が泌尿器系感染症からの分離であり、オーラルセックスによる髄膜炎菌の泌尿器系感染症にこの ST-23 株が強く関与している可能性が考えられた。ST-3015、ST-3495、ST-5168 といった日本固有の遺伝子型も新たに検出されており、日本国内には未同定の遺伝子型の髄膜炎菌株が未だ潜在している可能性も示唆された。また、ST-5168 の 2 株は分離時期が 2 ヶ月ほどずれてはいるがいずれも神奈川県内で分離されてきている。稀有な ST 株による感染症が同地域で発生している事実は髄膜炎菌性感染症が稀有な日本の現状においても髄膜炎菌によるヒト

ーヒト感染の可能性を示唆するものと考えられた。[高橋英之、渡辺治雄]

VIII. ペスト菌に関する研究

(1) Real time PCR 法を用いたペスト菌の迅速診断法の確立

ペスト菌の検出方法としてはマッコンキー寒天培地等の腸内細菌選択培地を用いた培養検出が主たる方法となっている。しかし、自然発生以外にもバイオテロの可能性が示唆される場合も想定し、迅速で鋭敏な検出系の確立が求められていた。そこで、TaqMan real time PCR 法をペスト菌の検出に適用し、その系の確立を試みた。その結果、real time PCR 法によってペスト菌特異的に 5 種のプローブが検出でき、 10^2 個程度の菌体量があれば十分に検出可能なレベルであることが確認された。各 real time PCR の結果を詳細に観察すると 5 種のプローブ (*pla*, *inv*, *yopM*, *caf1*, 3a) の中ではペスト菌に特異的に存在する 3a 領域に対する検出感度が高かった。また、*yopM* 及び *inv* の遺伝子は *Yersinia pseudotuberculosis* でも検出され、*Yersinia enterocolitica* ではいずれのプローブでも陽性反応が検出されなかったことから 5 種のプローブの陽性反応のパターンを観察することにより、病原性 *Yersinia* 属菌の検出と同定も本研究の検査手法で検出・同定可能であることが明らかとなった。以上のことから本研究で開発された TaqMan real time PCR 法によって *pla*, *inv*, *yopM*, *caf1* 及びペスト菌特異的 DNA 領域 3a を検出し、総合的にペスト菌を同定し、さらには *Yersinia pseudotuberculosis* 及び *Yersinia enterocolitica* を検出・想定する系が構築された。[高橋英之]

(2) ニューキノロン耐性仮性結核菌と MGB 付加プローブを用いた Real time PCR 法によるニューキノロン耐性ペスト菌の迅速検出法の開発

バイオテロで使用される可能性が考えられるペスト菌のニューキノロン耐性ペスト菌を Real time PCR 法を用いて Allelic Discrimination assay により迅速に検出する方法を確立した。野生型 *gyrA* と変異型 *gyrA*(M1-M4) を区別するためにそれぞれを別の蛍光マーカーでラベルし、さらに Minor Groove Binding 分子を結合させた TaqMan MGB プローブを用いた。TaqMan MGB プローブは T_m がエンハンシングされ、短いプローブでの塩基特異性が促進される。Allelic Discrimination assay は野生型及び変異型 *gyrA* に設定した二種の TaqMan MGB プローブを用いることにより二種の *gyrA* アリルを検出するペスト菌の類縁菌である仮性結核菌のニューキノロン耐性株を用いて検討し

た結果、ニューキノロン耐性ベストの DNA gyrae の遺伝子 *gyrA* の変異四種と同一の変異に対しては Allelic discrimination assay によってニューキノロン感受性(野生型 *gyrA*) のものと比較して優位に区別して検出することが可能であった。更にベスト特異的 DNA 領域 3a のプローブ、3a-VIC と野生型 *gyrA*-MGB-FAM プローブを用いた duplex real time PCR を実施することにより、ベスト菌の同定とニューキノロン感受性の同時判定が可能な系も確立した。[高橋英之、廣瀬健二、渡辺治雄]

(3) 輸入動物におけるベスト菌の検出

輸入動物由来感染症の検査のため、ネズミ、モモンガ、リス等の輸入齧歯類 206 匹の脾臓からのベスト菌の培養検出を行なった。その結果、三匹から大腸菌、6 匹からサルモネラ菌、シュドモナス菌とクレブシエラ菌が各 1 匹ずつから分離されたが、ベスト菌は検出されなかった。[高橋英之、増澤俊幸(千葉科学大)]

IX. 臨床細菌に関する研究

(1) *Gordonia* に関する研究

GC 含有量が多いグラム陽性桿菌としては *Mycobacteria* が重要であるが、呼吸器検体からは、時に *Nocardia*, *Rhodococcus* が検出される。喀痰から検出されたグラム染色性不定の菌は、過去に報告されることがない菌種であったため解析を行い、*Gordonia effusa* sp. nov と命名した。治療あるいは原疾患により免疫抑制状態にある患者さんが増加している現在、このような日和見細菌の感染機会は増加すると考えられる。菌種名を確立したことで、今後の基礎および臨床データの蓄積の嚆矢となった。(Akiko Kageyama, Soji Iida, Katsukiyo Yazawa, Yuzuru Mikami (千葉大学真菌センター), Takuji Kudo (理化学研究所), Shin-ichi Suzuki (田辺製薬), Takeharu Koga (久留米大学), Hiromi Saito, Hiroko Inagawa (虎の門病院), Akihito Wada, Reiner M. Kroppenstedt (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen))

(2) *Brachyspira* に関する研究

腸液より分離されたグラム陰性らせん菌を *Brachyspira pilosicoli* と同定し、この菌の生化学的性状を調べ、症例報告を行った。今後、*Brachyspira* がどのような臨床病態に関連するかの調査が必要である。(田中洋輔、長住瑠美、青柳恵美子、宮本豊一、二階亮、秋田博伸(聖マリアンナ病院)、和田昭仁、齋藤典子(感染病理部))

X. レプトスピラ、ボレリアに関する研究

(1) レプトスピラ抗原 Lig タンパク質のハムスターでの感染防御誘導に関する研究

レプトスピラの感染防御タンパク質 LigA-m の感染防御効果を、ハムスターを用いて評価した。組換え LigA-m タンパク質の免疫を免疫することにより、マウスに比べて弱いものの、ハムスターでもレプトスピラ感染に対する防御効果が認められた。今後免疫方法の改良などにより、ハムスターに対しても高い防御効果を示せるよう検討を行うことが重要である。(小泉信夫、渡辺治雄)

(2) Bacterial Two-Hybrid 法による LigA-m の結合タンパク質の同定

他の病原性細菌の細胞接着因子と相同性のあるレプトスピラの LigA-m の宿主細胞側のカウンターパート(レセプター)を Bacterial Two Hybrid 法により探索した結果、HeLa 細胞由来 cDNA ライブラリーおよび肺組織 cDNA ライブラリーから、いくつかの結合タンパク質が同定された。今後はこれら結合タンパク質が Lig タンパク質のレセプターとして機能しているかについて更なる研究を行う。(小泉信夫、渡辺治雄)

(3) 各種動物におけるレプトスピラ保有状況調査

大日本猟友会の協力により、全国 9 地域からシカおよびイノシシの腎臓からレプトスピラ遺伝子 *flaB* の検出を行ったところ、シカ腎臓検体のすべて(23 検体)とイノシシ腎臓 7/8 検体から *flaB* が検出され、すべて *L. interrogans* と同定された。また茨城県および千葉県で捕獲されたドブネズミそれぞれ 1 頭と 2 頭からレプトスピラが分離され、*L. interrogans* と同定された。その他東京都の引き取り、捕獲イヌからレプトスピラの分離を試みたが、すべて陰性であった。愛知県の動物病院に来院したネコから採取した血清 107 検体中のレプトスピラ抗体価を MAT により測定した結果、12 検体でレプトスピラに対する抗体が検出された。レプトスピラの迅速検出のために、*flaB* をターゲットとしたリアルタイム定量 PCR の確立を行ったところ、プライマーセット LflaB-QF2/QR2 は、病原性レプトスピラからのみ *flaB* の増幅ができ、また検出感度は反応系あたり 2~3 ゲノム相当量であった。(小泉信夫、谷川力(イカリ消毒技術研究所)、林栄治(東京医科歯科大学大学院)、今岡浩一(獣医科学部)、水谷浩志(東京都動物愛護相談センター)、川本久之(犬山動物病院)、渡辺治雄)

(4) 動物由来感染症のサーベイランス

レプトスピラ、リケッチア、ボレリアなど 4 類感染症サ

ーベイランスを行ってきている。レプトスピラ：国内野鼠を4000頭以上捕獲、国内分離病原体種、病原体保有頻度、分布血清型を調べてきた。この結果をもとに、国内感染例での血清診断抗原の選定、感染種の同定が適切に行うことができるようになった。リケッチア：米国から大型鳥寄生マダニに付随して病原体が侵入していることを明らかにした。ボレリア：南西諸島における新しいライム病ボレリアを見出した。これらサーベイランスは地方衛生研究所、検疫所、大学、民間研究所の協力を得てネットワークを創設し、2000年以降継続的に行なわれている。(川端寛樹、増沢俊幸(千葉科学大学)、角坂照貴(愛知医科大学)、藤田博己(大原研究所)ほか多数)

XI. 腸管外病原性大腸菌、セラチアに関する研究

(1) 腸管外病原性大腸菌の遺伝的型別

尿路をはじめとする腸管外に様々な病変を惹起する腸管外病原性大腸菌に関しては、下痢原生大腸菌と比較して十分な解析がなされておらず、病原性に関しても未解明な部分が多く残されている。腸管外病原性大腸菌の分子系統解析から疫学解析の基盤情報を供することを目的とし本研究を行った。その結果、腸管外病原性大腸菌の多くは系統 B2 に属する大腸菌であることを示された。さらに Multi-locus sequence typing 法により系統 B2 内で少なくとも8つのサブタイプが存在することが明らかとなった。これらの情報は腸管外病原性大腸菌の疫学解析に役立つものと考えられる。(大西 真、渡辺治雄、山本新吾(兵庫医大)、倉園久生(大阪府大))

(2) *Serratia marcescens* 病原性因子の探索

Serratia marcescens は尿路感染症や日和見感染症の原因菌である。しばしば、院内感染の原因菌としても同定される。その病原性機構は未解明な部分が多い。そこで、細胞毒性を指標に新規病原因子の探索と同定を通して病原機構解明を行うために本研究を行った。これまで報告されている細胞毒性因子は ShIA のみである。しかしながら、本毒素の産生は温度依存的(30℃で産生され37℃では産生されない)であり、ヒト病原性に対する寄与に関しては十分な説明は為されていない。そこで、血液寒天培地を用いて種々の *S. marcescens* 菌株の37℃での溶血活性を指標に細胞毒性を検討した。その結果、ヒツジあるいはウマ血液寒天培地を用いたときには認められない溶血環が、ヒト血液寒天培地を用いた時のみ認められた。ヒト赤血球に特異的な新規の溶血素が存在する可能性が示唆されたため、*S. marcescens* strain 298 株の *shIA* 欠損株を作成し確認を行った。ShIA による溶血活性の指標とな

る接触依存型活性は *shIA* 欠損株において消失していたにも関わらず、ヒト血液寒天培地上での37℃培養における溶血活性の産生性は残存していた。このことから ShIA とは異なる溶血素が37℃培養において産生されていることが示された。トランスポゾン変異法を用いて新規溶血活性遺伝子とその活性発現に関連する遺伝子の同定を目指している。(志牟田 健、伊豫田 淳、大西 真、渡辺 治雄)

XII. 口腔内細菌に関する研究

(1) *Streptococcus mutans* のバイオフィーム形成能および形態に関する遺伝子の検討

平成15年度および16年度において、横浜市在住の親子(3歳児と母親)の口腔より単離されたバイオフィーム形成能の高い株(FSC-3)とバイオフィーム形成能の低い株(FSC-4)のバイオフィーム形成時における遺伝子発現の検討をマイクロアレイにて行った。その結果、FSC-3においてFSC-4よりも発現量が8倍以上増加した遺伝子(bacitracin transport ATP-binding protein *glrA*, putative immunity protein BLpL-like, 他)などが明らかになった。そこで、17年度はそれらのミュータント株を作製して、ワイルド株とのバイオフィーム形成の差を検討した。その結果、*glrA*の発現のないミュータント株は、バイオフィーム底面の形成量がワイルド株よりも減少していた。よって、*glrA* はバイオフィーム底面の形成に関与する遺伝子であることが明らかとなった。[茂木瑞穂、米沢英雄、中尾龍馬、渡辺治雄、泉福英信]

(2) *S. gordonii* SspB ペプチドの唾液アグルチニンへの結合におけるリジン置換の影響

S. gordonii の菌体表層蛋白質(SspB)のSspB(390-T400K-402)ペプチドは、唾液アグルチニン(gp-340/DMBT1)のペプチド(SRCRP2)と強く結合する。この結合には、リジン置換による陽電荷表出が影響していることが考えられている。16年度の検討により、このペプチドの置換ペプチドSspB(390-A393K-T400K-402)は、1か所置換のSspB(390-T400K-402)ペプチドよりも唾液アグルチニンとの結合が約4倍高くなることが明らかとなった。そこで平成17年度は、この結合に酸性環境がどのように影響するかpHを4から7.6まで変更して検討を行った。その結果、pHが低下していくと結合量が上昇していくことが明らかとなった。これも、ペプチド表層に表出した陽電荷のリジンが、結合に影響していることを示している。[木庭秀彦、中尾龍馬、渡辺治雄、泉福英信]

(3) Cariogenic bacteria の形成するバイオフィルムに対する Oral streptococci の効果

本研究では cariogenic bacteria (*S. mutans* および *S. sobrinus*) のバイオフィルム形成に対する oral streptococci (*S. salivarius*, *S. sanguinis*, *S. gordonii*) の影響の検討を行った。唾液コートしたフローセルに *S. mutans* か *S. sobrinus* と各 oral streptococci を接種し、その後 TSB w/o dextrose+0.25% sucrose の流動下において 16 時間培養し、LIVE/DEAD® BacLight™ にて染色後、コンフォーカルレーザー顕微鏡により形態の観察を行った。*S. mutans* は *S. sanguinis* との混合培養により、バイオフィルム形成が上昇した。一方、*S. sobrinus* は *S. sanguinis* との混合培養により、バイオフィルム形成が低下した。他の streptococci との混合培養では、いずれもバイオフィルム形成が低下する傾向が認められ、*S. mutans* よりも *S. sobrinus* の方に強い抑制傾向が認められた。これらの結果から、Oral streptococci は、口腔バイオフィルム形成を制御していることが考えられた。[田村昌平、茂木瑞穂、中尾龍馬、渡辺治雄、泉福英信]

(4) *Streptococcus mutans* Quorum-sensing system CSP により誘導される遺伝子の解析

Quorum-sensing system (細胞密度依存的制御機構, QS-System) は、細胞密度を感知し、遺伝子発現を制御することで注目を集めている。*S. mutans* は、Competence stimulating peptide (CSP) を介した QS-system が存在している。*S. mutans* の CSP により誘導される遺伝子を明らかにするために、臨床分離株を用いたマイクロアレイで明らかとなったバイオフィルム形成に関わる遺伝子について検討を行った。*comC*, *comD*, *comE*, *comX* の mutant を作製し、それに CSP を刺激し、遺伝子の発現を RT-PCR にて解析した。その結果、今回調べた 36 遺伝子のうち 35 遺伝子において、CSP により発現が制御されている遺伝子であることが明らかとなった。さらに 32 遺伝子において ComE を介した発現誘導であることが明らかとなった。QS-system は幅広い遺伝子の発現調節に関っており、その多くがバイオフィルム形成に関与していることも明らかとなった。

[米沢英雄、中尾龍馬、渡辺治雄、泉福英信]

(5) *Enterococcus faecium* による *Streptococcus mutans* のバイオフィルム形成阻害効果

Enterococcus faecium (EM) の超音波破碎抽出液 (SE) は、蛋白質濃度依存的に *S. mutans* のバイオフィルム形成を阻害することが明らかとなった。そこで阻害物質が何である

かを明らかにする目的で、SE を熱処理したものおよび飽和硫酸アンモニウムによる塩析により抽出したものを利用して、ゲルろ過カラムにて粗抽出を行った。フラクションごとに阻害効果を検討すると、高分子複合体に阻害活性物質が含まれることが明らかとなった。この複合体をプレートへ接種前の菌体へ直接処理するとバイオフィルム形成を阻害したことから、この抑制物質は菌体の表層へ作用し、菌のプレートへの付着およびプレート上でのマイクロコロニー形成などに影響を与えることが示唆された。[熊田昌幸、米沢英雄、中尾龍馬、渡辺治雄、泉福英信]

(6) アッサム茶成分によるう蝕原因菌：*S. mutans* および *S. sobrinus* への効果に関する研究

齲蝕予防剤開発のため、近年注目されているお茶成分のうちう蝕原因菌：*S. mutans* および *S. sobrinus* への効果について検討を行った。アッサム茶と中国産緑茶を用いて検討を行うと、我々の実験結果において、*S. mutans*, *S. sobrinus* に対して、アッサム茶は中国産緑茶よりも発育阻害効果が高いことが示唆された。また、*S. mitis*, *S. salivarius* に対しての効果は、アッサム茶と中国産緑茶ともに低かった。よって、アッサム茶は中国産緑茶よりもう蝕原因菌に対して発育阻害効果の強い成分が含まれていることが考えられた。[米田早織、渡辺治雄、泉福英信]

(7) 唾液分泌低下に関する E2F-1 の検討

唾液分泌に、G1 から S 期への cell cycle、T cell の増殖や分化、アポトーシスの誘導に関わる分子：E2F-1 が関与するか検討を行うことを目的とした。1 型糖尿病およびシェーグレン症候群のモデルである NOD. *e2f-1*^{-/-} は NOD マウスよりも糖尿病の発症率が上昇したが、NOD/SCID. *e2f-1*^{-/-} は糖尿病を発症しなくなった。唾液分泌は、両マウスとも低下していた。これらの結果から、NOD マウスにおいて E2F-1 はリンパ球の成熟を制御して糖尿病発症に関わることが明らかとなった。一方、NOD. *e2f-1*^{-/-} と NOD/SCID. *e2f-1*^{-/-} はともに唾液分泌低下を起すことから、E2F-1 はリンパ球の成熟に関係なく唾液分泌に関わることが明らかとなった。[泉福英信、米沢英雄、松井光、渡辺治雄]

(8) 口腔における疫学的な調査

(ア) 歯周組織の状態と *S. mutans* の歯表面付着阻害抗体との関係

平成 17 年度は、唾液 PAC(361-386) ペプチドに対する抗体が歯周検査における指標とどのように関係するか解析を新たに行うため、新潟市在住 77 歳の高齢者 399 名を調

査対象とし検討を行った。そのうちデータの得られた 281 名(女性 118 名、男性 163 名)を分析対象者とした。抗体価の認められたグループ($>0D405 = 0.1$)と認められないグループ(<0.1)に分け、1 人あたりの歯石付着部位、最大歯周ポケットの深さ(PD)、最大付着歯肉の減少量(AL)などの検討を行った。AL6mm とプロービング時出血(BOP)において、抗体価の認められたグループが抗体価の認められないグループに比べ有意に低いことが明らかとなった。この唾液抗体を検査することは、歯周状態の予知に利用できる可能性が示唆された。[泉福英信、多田章夫(千葉市健康企画課)、宮崎秀夫(新潟大学)]

(イ) 歯周病原性口腔バイオフィーム由来 LPS の迅速診断法を用いた口腔の健康と全身状態との関係

本研究は口腔バイオフィーム内病原因子である LPS を迅速診断するシステムを開発し、LPS 量の測定、歯周病の進行症状、全身の健康状態との関連性を明らかにすることを目的として研究を行った。LPS の定量は、エンドスペシ-ES24S セットを用いて行った。本年度は 16 名の被験者において検討を行った。その結果、1000EU/ml 以上の LPS 活性を有する被験者のグループ(n=4)は、ポケットの深さが $2.7 \pm 0.3\%$ 、出血した割合が $40.2 \pm 10.0\%$ と 1000EU/ml 以下の LPS 活性グループ(n=12)の $2.5 \pm 0.3\%$ 、 $20.5 \pm 15.0\%$ よりも高い傾向を示した($P = 0.2400$ 、 $P = 0.0278$)。LPS 活性の高いことは、ポケットの深さや出血程度と関係があり特に出血との関係が強いことから、歯周病のリスクが高いことと関係があると考えられる。よって、歯周ポケット測定に加えて LPS 活性を測定することにより、より精度の高い歯周病のリスク診断ができることが示唆された。

[泉福英信、早乙女裕彦、渡辺治雄]

(ウ) 歯科医療における院内感染対策の現状について

平成 17 年度厚生科学研究班において、関東および東海に所属する歯科医師 3912 人および 3271 人に対し院内感染対策の意識および現状を把握する目的でアンケート調査を実施した。742 人および 2018 人から回答がありその分析を行った。結果、大学の卒業年度が近年であるほどユニバーサルプレコーションの理解率や院内感染に対する知識が高くなる傾向を示し、大学教育に院内感染の概念を盛り込むことが重要であることが明らかとなった。これらの結果を総合的に考察すると、ユニバーサルプレコーションに関する意識は大学教育のような講義による研修により向上すること、それが院内感染対策の行動に結びつくことが考えられた。[泉福英信、多田章夫(千葉市健康企画課)、小森康雄(東京医科大学)]

(9) 口腔から単離されたテトラサイクリン耐性レンサ球菌の解析

口腔内環境においても様々な薬剤耐性菌が存在し、その中でもテトラサイクリン(*tet*)耐性レンサ球菌の検出頻度が高いことが報告されている。本研究では、過去半年以内に抗菌薬の投与を受けていない被験者の歯肉縁上ブラークをサンプリングし、*tet* 耐性レンサ球菌を単離同定するとともに、*tet* 耐性レンサ球菌の占有頻度を決定した。また、単離された菌株の保有する *tet* 耐性遺伝子とその存在様式を PCR とサザンブロットにて解析した。結果は、19 名の被験者における口腔レンサ球菌に対する *tet* 耐性口腔レンサ球菌の占める割合は平均 14.8% であり、すべての被験者から *tet* 耐性口腔レンサ球菌が検出された。単離された耐性菌株としては、*Streptococcus mitis*、*S. oralis*、*S. sanguinis* が高頻度に認められたほか、*S. milleri* group や *S. salivarius* も散見された。これら耐性菌が保有する *tet* 耐性遺伝子はすべて *tetM* であり、同時に Tn916 エlement を 1 つ以上有しているものがほとんどであった。また、*tetM* 以外の *tet* 耐性遺伝子は PCR では検出することはできなかった。以上より、口腔レンサ球菌における *tet* 耐性付与は Tn916 上の *tetM* に依存しており、その保有頻度の高さと菌種の多様性から菌体間の耐性遺伝子の授受が推測された。(中尾龍馬、泉福英信、米田早織、菅野直之(日本大学)、渡辺治雄)

(10) *Porphyromonas gingivalis* *galE* 変異に伴うバイオフィーム過形成と LPS 改変

P. gingivalis *galE* 変異株はその親株に比べて(1)ガラクトースに対する高感受性、(2)LPS の O 多糖鎖の短縮、(3)バイオフィームの過形成、という特徴を有することを昨年報告した。これらに加えて、*galE* 変異株は多くの抗菌薬に対して感受性が上昇していることが明らかとなった。この現象は、抗菌薬に対するバリアーとしての LPS の O 多糖鎖が短くなることにより、抗菌薬の菌体への到達を容易にしたものと推測している。また走査型電子顕微鏡観察により *galE* 変異株は外膜ヴェシクルを完全に欠損することが明らかになった。LPS は外膜の主要な構成成分であることから、この外膜ヴェシクル消失は LPS の O 多糖鎖改変に伴う外膜の不安定化などが影響している可能性が考えられた。(中尾龍馬、泉福英信、渡辺治雄)

(11) *Pseudomonas aeruginosa* における Omp85 homolog の解析

環境常在菌である *Pseudomonas aeruginosa* は、免疫力

の低下している宿主に対して急性感染症を引き起こす日和見感染の原因菌として知られている。近年多くのグラム陰性菌で homolog の存在が報告されている Omp85 は、*Neisseria meningitidis* において研究が盛んに行われている。*N. meningitidis* における Omp85 は生育に必須な膜タンパクであり、また様々な Outer Membrane Protein (OMP) の集合に関連していることが明らかとなっている。そこで *P. aeruginosa* における Omp85 homolog の機能解析及び病原性への関連性の検討を目的とし、研究を行ってきた。これまでに *P. aeruginosa* PA01 における *omp85* 遺伝子欠損株を作製し、Omp85 は生育に必須であること、また Omp85 欠損状態で OMP の量が低下することを明らかにした。今年度は Omp85 を精製し Omp85 に対するポリクローナル抗体作製を行った。今後は Omp85 における OMP 集合機構の詳細を解析していく予定である。(田代陽介、中尾龍馬、泉福英信、野村暢彦(筑波大学))

XIII. 結核菌に関する研究

(1) 結核菌の迅速薬剤感受性試験法に関する研究

現行の PZA 感受性試験法では、信頼性に問題がある。そこで、信頼できる PZA 感受性試験法の確立を最終目的とし、ATP 法による結核菌 PZA 感受性試験法の基礎的検討を行った結果 Middlebrook 7H9 液体培地の pH は、5.9 を採用、7 日目に ATP 量を測定し、PZA の濃度は 100 µg/ml が適当と思われた。ATP 法と参照法(液体テスト法、寒天比率法、ピラジナミダーゼ試験)で得られた結果との比較を行い、ATP 法の信頼性を検討した。ATP 法による PZA 感受性試験は、迅速で正確な結核菌薬剤感受性試験法として有望である。[山崎利雄、山本三郎(細菌第二部)、岡沢 豊(極東製薬工業)]

(2) 新しい結核のワクチン開発に関する研究

前年度に引き続き BCG-Tokyo 株に結核菌由来 Ag85a の分泌シグナルを付加した抗原遺伝子を、ベクターに組み込んだプラスミッドをもつ、rBCG(pMV261-SM)をモルモットに皮下接種し、結核菌 H37Rv 株 10~20cfu/匹を噴霧感染して結核菌防御能を調べた。rBCG(pMV261-SM)を 10⁶cfu/匹に接種した場合には、PBS 群に比べて臓器の還元培養の結果から、明らかに結核菌防御能が見られた。しかし、結核菌防御能は、BCG-Tokyo 株とほぼ同程度であった。[山崎利雄;宮本友司、牧野正彦(病原微生物部)]

(3) 入浴施設の浴槽水より分離された抗酸菌の分離状況

東日本の入浴施設の循環式浴場より採取された浴槽水における抗酸菌の汚染状況を調査した。各施設の浴槽水

124 検体のうち 23 検体から 39 株の抗酸菌が検出された。検出された抗酸菌 39 株の内訳は、*M. gordonae* 8 株、*M. scrofulaceum* 1 株、*M. avium* 18 株、*M. intracellulare* 1 株、*M. nonchromogenicum* 1 株、*M. fortuitum* 4 株、*M. phlei* 5 株、*M. flavescens* 1 株であった。病原性の高い非結核性抗酸菌が検出された入浴施設では、浴用水の浄化・消毒による衛生管理が必要である。[山崎利雄、遠藤卓郎(寄生動物部)、杉山寛治(静岡県環境衛生研究所)、黒木俊郎(神奈川県衛生研究所)]

(4) ATP 測定法によるらい菌の薬剤感受性試験法の検討

昨年度に引き続き、ATP 測定法によるらい菌の薬剤感受性試験法の検討を行った。今年度は、同一日に調製したらい菌 Thai53 株を用いて、RFP、CAM は 0.125, 0.5, 2 µg/ml、OFLX は 0.5, 2, 8 µg/ml の濃度について ATP 法と Buddemeyer 法についての比較実験を行った。各薬剤の低濃度では、両法間で差が大きいところもあったが、抑制傾向は、良く一致した。また、ATP 法の方が Buddemeyer 法よりも高い抑制率を示す傾向にあった。[山崎利雄]

XIV. その他

(1) レンサ球菌レファレンスセンター

地方衛生研究所および病院から送られた劇症型/重症レンサ球菌感染症患者分離菌株の血清型別、*emm* 遺伝子の塩基配列による型別、*spe* 遺伝子の保有状況等の検査及び結果および流行状況の報告、および、患者分離株の血清型別の流行に関する全国集計を行っている。それらをもとに、レファレンスセンター会議の資料を作成するとともに、その一部をインターネット上で公開している。(池辺忠義、衛生微生物協議会レファレンスセンター)

(2) 希少感染症研修会

(ア)劇症型溶血性レンサ球菌感染症起因菌の型別と薬剤感受性、国立感染症研究所, 2006年2月17日(池辺忠義)
(イ)ダニ媒介性感染症. 感染症媒介マダニについて. 2006年2月.(川端寛樹)

(3) 検定・検査

(ア)体外診断薬:厚生労働省より依頼のある体外診断薬承認前検査のうち、輸血関連として、抗梅毒抗体検出用診断薬及び、抗カルジオリピン抗体検出用診断薬の検査を行っている。今年度はいずれもラテックス凝集法を用いた一件の抗梅毒抗体検出用診断薬と二件の抗カルジオリピン抗体検出用診断薬を検査した。これらはいずれも規格試験に合格した。(中山周一、志牟田 健、大西 真)

(イ)肺炎球菌ワクチンの製法変更の承認前審査の依頼を受け、製剤担当室及び試験担当室としての業務を行った。承認前検査の最終報告は平成 18 年度に行う。(和田昭仁、倉 文明、前川純子)

(ウ)ワクチン国家検定の品質管理に関する所内ガイドライン作成

標準操作手順書(SOP)の作成と遵守(川端寛樹)
業務必携編集協力(川端寛樹、佐々木次男他多数)
ワイル病秋やみ混合ワクチン GMP 査察(川端寛樹)

(4) コース講義

(ア)平成 17 年度特別課程細菌コース講義(国立保健科学医療院)

レジオネラの基礎、感染事例、レジオネラの検査法について、地研及び保健所の職員 26 名に対して 2 時間の講義を行った。2005 年 11 月,和光。〔倉 文明、前川純子〕

(イ)平成 17 年度衛生微生物協議会。

ライム病(ボレリア)の現状と検査方法について。2005 年 7 月。(川端寛樹)

発表業績一覧

1. 誌上発表

1. 欧文論文

- 1) Amemura-Maekawa J, Kura F, Chang B, and Watanabe H. *Legionella pneumophila* serogroup 1 isolates from cooling towers in Japan form a distinct genetic cluster. *Microbiol Immunol.* 49:1027-1033.2005.
- 2) Sakaguchi, Y., Hayashi, T., Kurokawa, K., Nakayama, K., Oshima, K., Fujinaga, Y., Ohnishi, M., Ohtsubo, E., Hattori, M., Oguma, K. The genome sequence of *Clostridium botulinum* type C neurotoxin-converting phage and the molecular mechanisms of unstable lysogeny. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102: 17472-17477.2005.
- 3) Ikebe T, Hirasawa K, Suzuki R, Isobe J, Tanaka D, Katsukawa C, Kawahara R, Tomita M, Ogata K, Endoh M, Okuno R, Watanabe H and the Working Group for Group A Streptococci in Japan. Antimicrobial susceptibility survey of *Streptococcus pyogenes* isolated from severe invasive group A streptococcal infections in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 49: 788-790.2005.
- 4) Ikebe T, and Watanabe, H. Characterization of beta-hemolytic *Streptococcus* strains isolated from patients of severe invasive streptococcal infections. *J Biol Sci.* 5: 842-846.2005.
- 5) Ikebe T, Endoh M, and Watanabe, H. Increased expression of

the *ska* gene in *emm49*-genotyped *Streptococcus pyogenes* strains isolated from patients with severe invasive streptococcal infections. *Jpn J Infect Dis.* 58: 272-275.2005.

6) Matsumoto M, Sakae K, Ohta M, Endo M, Okuno R, Murayama S, Hirasawa K, Suzuki R, Isobe J, Tanaka D, Katsukawa C, Tamaru A, Tomita M, Ogata K, Yasuoka T, Ikebe T, Watanabe H, and The Working Group for Group A Streptococci in Japan. Molecular mechanisms of high level tetracycline-resistance in group A streptococcal isolates, T serotypes 4 and 11. *Int J Antimicrob Agents.* 25: 142-147.2005.

7) Matsumoto M, Sakae K, Hashikawa S, Torii K, Hasegawa T, Horii T, Endo M, Okuno R, Murayama S, Hirasawa K, Suzuki R, Isobe J, Tanaka D, Katsukawa C, Tamaru A, Tomita M, Ogata K, Yasuoka T, Ikebe T, Watanabe H, The Working Group for Group A Streptococci in Japan, and Ohta M. Close correlation of streptococcal Dnae B (*sdaB*) alleles with *emm* genotypes in *Streptococcus pyogenes*. *Microbiol Immunol.* 49: 925-929.2005.

8) Okura M, Osawa R, Arakawa E, Terajima J, Watanabe H. Identification of *Vibrio parahaemolyticus* pandemic group-specific DNA sequence by genomic subtraction. *J Clin Microbiol*;43(7):3533-3536. 2005.

9) Seki, M., Sato, A., Honda, I., Yamazaki, T., Yano, I., Koyama, A., and Toida, I. : Modified multiplex PCR for identification of *Bacillus Calmette-Guerin* substrain Tokyo among clinical isolates. *Vaccine.* 23:3099-3102, 2005.

10) Iyoda, S and Watanabe, H. ClpXP protease controls expression of the type III protein secretion system through regulation of RpoS and GrlR levels in enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 187: 4086-4094, 2005.

11) Hideyuki Takahashi and Haruo Watanabe: A gonococcal homologue of meningococcal -glutamyl transpeptidase gene is a new type of bacterial pseudogene that is transcriptionally active but phenotypically silent. *BMC Microbiology* 5:56,1-13. 2005

12) Yutaka Suto, Nozomi Mori, Hideyuki Takahashi, Haruo Watanabe and Kenji Nakashima: A case of serogroup a meningococcal meningitis: A case possibly imported from China. *Internal Medicine* 44:1015-1016, 2005.

13) Matsumoto M, Suzuki Y, Nagano H, Yatsuyanagi J, Kurosawa H, Kobayashi K, Yamaoka K, Horikawa K, Kudaka J, Terajima J, Watanabe H, Miyazaki Y. Evaluation of pulsed-field gel electrophoresis analysis performed at selected prefectural institutes of public health for use in PulseNet Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases.*58:180-3.2005.

- 14) Chang, B., Kura, F., Amemura-Maekawa, J., Koizumi, N., and Watanabe, H.: Identification of a novel adhesion molecule involved in virulence of *Legionella pneumophila*. *Infection and Immunity* 73: 4272-4280. 2005.
- 15) Mochida A, Gotoh E, Senpuku H, Harada S, Kitamura R, Takahashi T and Yanagi K. Telomerase size and telomerase activity in Epstein-Barr virus (EBV)-positive and EBV-negative Burkitt's lymphoma cell lines. *Archives of Virology* 150:2139-2150. 2005.
- 16) Taguchi, M., Seto, K., Kanki, M., Tsukamoto, T., Izumiya, H., and Watanabe, H.: Outbreak of food poisoning caused by lunch boxes prepared by a company contaminated with multidrug resistant *Salmonella* Typhimurium DT104. *Jpn J Infect Dis.* 58: 55-56, 2005.
- 17) Izumiya, H., Mori, K., Higashide, M., Tamura, K., Takai, N., Hirose, K., Terajima, J., and Watanabe, H.: Identification of CTX-M-14 β -lactamase in a *Salmonella enterica* serovar Enteritidis isolate from Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 49: 2568-2570, 2005.
- 18) Izumiya, H., Mori, K., Kurazono, T., Yamaguchi, M., Higashide, M., Konishi, N., Kai, A., Morita, K., Terajima, J., and Watanabe, H.: Characterization of isolates of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium displaying high-level fluoroquinolone resistance in Japan. *J Clin Microbiol.* 43: 5074-5079, 2005.
- 19) Nakamura, M., Taira, K., Itokazu, K., Kudaka, J., Asato, R., Kise, T., Koizumi, N.: Sporadic cases and an outbreak of leptospirosis probably associated with recreational activities in rivers in the northern part of Okinawa Main Island. *J. Vet. Med. Sci.* 68: 83-85, 2006.
- 20) Koizumi, N., Watanabe, H.: Leptospirosis vaccines: Past, present, and future. *J. Postgrad. Med.* 51: 210-214, 2005.
- 21) Wangroongsarb P, Yaseang S, Petkanjanapong W, Naigowit P, Hagiwara T, Kawabata H, Koizumi N: Applicability of polymerase chain reaction to diagnosis of leptospirosis. *The Journal of Tropical Medicine and Parasitology.* 28: 43-47, 2005.
- 22) Furuta Y, Ohtani F, Aizawa H, Fukuda S, Kawabata H, Bergström T: Varicella-zoster virus reactivation is an important cause of acute peripheral facial paralysis in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 24: 97-101, 2005.
- 23) Takuya Adachi, Hiroko Sagara, Kenji Hirose, and Haruo Watanabe. Fluoroquinolone resistant *Salmonella* Paratyphi A. *Emerg. Infect. Diseases.* 11: 172-174. 2005
- 24) Mitobe, J., Arakawa, E., and Watanabe, H.: A sensor of the two-component system CpxA affects expression of the type III secretion system through posttranscriptional processing of InvE. *J. Bacteriol.* 187: 107-113. 2005
- 25) Kudaka, J., Asato, R., Itokazu, K., Nakamura, M., Taira, K., Kobayashi, J., Terajima, J., Watanabe, H., Swaminathan, B., Braden, CR. *Escherichia coli* O157:H7 infections associated with ground beef from a U.S. military installation — Okinawa, Japan, February 2004. *MMWR.* 54: 40-41. 2005
- 26) Hirose, K., Terajima, J., Izumiya, H., Tamura, K., Takai, N., and Watanabe, H. Antimicrobial susceptibility of *Shigella sonnei* in Japan and molecular analysis of *S. sonnei* isolates with reduced susceptibility to fluoroquinolone. *Antimicrobiol. Agent. Chemother.* 49: 1203-1205. 2005.
- 27) Hara-Kudo Y., Watanabe, H., and Konuma, H. Difference in survival of *Escherichia coli* O157:H7 under various conditions that re-enact the cooking of lunches implicated in an outbreak of haemorrhagic diarrhoea. *Epidemiol. Infect.* 133: 1043-1048. 2005.
- 28) Naitou H, Kawaguchi D, Nishimura Y, Inayoshi M, Kawamori F, Masuzawa T, Hiroi M, Kurashige H, Kawabata H, Fujita H, Ohashi N: Molecular Identification of *Ehrlichia* Species and 'Candidatus Neoehrlichia mikurensis' from Ticks and Wild Rodents in Shizuoka and Nagano Prefectures, Japan. *Microbiology and Immunology.* 50: 45-51, 2006.
- 29) Nakayama, S., and Watanabe, H. Mechanism of hila repression by 1,2-propanediol consists of two distinct pathways, one dependent on and the other independent of catabolic production of propionate, in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *J. Bacteriol.* 188: 3121-3125. 2006.
- 30) Senpuku H, Tada A, Uehara S, Kariyama R, and Kumon H. Post-operative infection by pathogenic micro-organisms in the oral cavity of patients with prostatic carcinoma. *J Int Med Res.* 34:95-102, 2006.
- 31) Salam MA, Nakao R, Yonezawa H, Watanabe H, and Senpuku H. Human T-cell responses to oral streptococci in human PBMC-NOD/SCID mice. *Oral Microbiol Immunol.* 21:169-176. 2006.
- 32) Tada A, Senpuku H, Motozawa Y, Yoshihara A, Hanada N, and Tanzawa H. Association between commensal bacteria and opportunistic pathogens in the dental plaque of elderly individuals. *Clin Microbiol Infect.* 12:776-781. 2006.
- 33) Toma C, Higa N, Iyoda S, Rivas M, Iwanaga M. The long polar fimbriae genes identified in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* are present in other diarrheagenic *E. coli* and in the standard *E. coli* collection of reference (ECOR) strains.

Res Microbiol. 157:153-161, 2006.

34) Mukai, T., Miyamoto, Y., Yamazaki, T., and Makino, M. : Identification of *Mycobacterium* species by comparative analysis of the *dnaA* gene. FEMS Microbiol Lett. 254: 232-239, 2006.

35) Akagawa, K., Komuro, I., Kanazawa, H., Yamazaki, T., Mochida, K., and Kishi, F. : Functional heterogeneity of colony-stimulating factor-induced human monocyte-derived macrophages. Respirology. 11: S32-S36, 2006.

36) A. Kageyama, S. Iida, K. Yazawa, T. Kudo, S. Suzuki, T. Koga, H. Saito, H. Inagawa, A. Wada, R.M. Kroppenstedt and Y. Mikami. *Gordonia araii* sp. nov. and *Gordonia effusa* sp. nov. isolated from patients in Japan. Int. J. Sys. Evol. Microbiol. in press.

2. 和文発表

1) 池辺忠義、渡辺治雄 . 豚レンサ球菌感染症に関する情報 . 病原微生物検出情報 . 26: 241-242. 2005.

2) 岡田美香, 河野喜美子, 倉 文明, 前川純子, 渡辺治雄, 八木田健司, 遠藤卓郎, 鈴木 泉: 循環式入浴施設における本邦最大のレジオネラ症集団感染事例 I . 発症状況と環境調査, 感染症誌 79:365-74, 2005.

3) 田中洋輔、長住瑠美、青柳恵美子、宮本豊一、二階亮、秋田博伸、和田昭仁、齋藤典子、アメーバ性大腸炎と *Brachyspira pilosicoli* による腸管スピロヘータ症を合併した一例 - アメーバ性大腸炎と腸管スピロヘータ症の合併例 - 日本臨床微生物学雑誌 15:9-18, 2005.

4) 伊豫田淳、田村和満、渡辺治雄. 大腸菌の新規 O 血清群 (O174~O181) に関する情報. 病原微生物検出情報、26, 70-71, 2005.

5) 高橋英之、渡邊治雄、髄膜炎菌とは、IASR、26号、P. 35-36、2005

6) 高橋英之、渡邊治雄、渡辺祐子、黒木俊郎、田中博、井上博雄、日本国内で分離された髄膜炎菌株の MLST 法を用いた分子疫学的解析、IASR、26号、P. 36-37、2005

7) 渡辺祐子、高橋英之、神奈川県での髄膜炎菌性髄膜炎の発生動向、IASR、26号、P. 37-38、2005

8) 田中博、黒木俊郎、渡辺祐子、浅井良夫、大谷勝実、須釜久美子、芹川俊彦、中嶋洋、砂原千寿子、帆足喜久男、山口仁孝、久高潤、高橋英之、井上博雄、山井志朗、益川邦彦、渡邊治雄、わが国の健康者における髄膜炎菌の保菌状況、感染症学雑誌、第 79 巻 第 8 号、P. 527-533、2005

9) 広瀬健二、寺嶋 淳、渡辺治雄. 食を介する赤痢・腸チフス. 化学療法の領域、21, 67-72, 2005

10) 武内博朗、奥田健太郎、西川原総生、泉福英信、光学

的手法による歯周病菌関連バイオフィルムの検出法の検討、ザ・クインテッセンス、24: 138-143. 2005.

11) 泉福英信, 口腔ケアによる口腔微生物叢の変化, 歯界展望特別号, 健康な心と身体は口腔から一, pp. 133, 2005.

12) 泉福英信, 歯科医療において重要な感染症の疫学と院内感染対策調査; 歯科医院のための感染対策実践ガイドライン, p130-136、監修小森康雄, デンタルダイヤモンド社, 2005.

13) 泉谷秀昌、田村和満、渡辺治雄: サルモネラ. 化学療法の領域、第 21 巻第 4 号、509-515、2005.

14) 泉谷秀昌、廣瀬健二、田村和満、渡辺治雄: サルモネラ属菌の分類命名に関して. IASR、第 26 巻第 4 号、92-93、2005.

15) 石畝史、京田芳人、望月典郎、布施田哲也、重屋志啓盛、泉谷秀昌、渡辺治雄: 多剤耐性 *Salmonella enterica* serovar Newport における患者由来株と下水由来株との比較検討. 感染症学雑誌、第 79 巻第 4 号、270-275、2005.

16) 泉谷秀昌、寺嶋淳、渡辺治雄: Diffuse outbreak が疑われた *Salmonella* Braenderup 株の解析結果. IASR、第 26 巻第 12 号、341-342、2005.

17) 坂本光男、加藤哲朗、佐藤文哉、吉川晃司、吉田正樹、柴孝也、小野寺昭一、保科定頼、小泉信夫、渡辺治雄. インドネシア・バリ島で感染した *Leptospira botgetersenii* 血清型 Sejroe によるレプトスピラ症の 1 例. 感染症学雑誌 79: 294-298, 2005.

18) 小泉信夫、渡辺治雄. レプトスピラ症. モダンフィジシャン 25: 606-609, 2005.

19) 小泉信夫、渡辺治雄. レプトスピラ. 日本臨床増刊号 広範囲血液・尿化学検査 免疫学的検査 214-216, 2005.

20) 小泉信夫、渡辺治雄. レプトスピラ症(犬). SA Medicine 7: 42-46, 2005.

21) 川端寛樹: 節足動物媒介性感染症と媒介動物のインターフェイス: cutting edge. ダニ類研究会報. 2006.

22) 増沢俊幸、岡本能弘、宇根有美、竹内隆浩、塚越啓子、川端寛樹、小泉信夫、吉川泰弘. 輸入動物(アメリカモモンガ)に起因するレプトスピラ症感染事例. 獣医畜産新報. 59(4), 295-297, 2006.

23) 川合さなえ、山中新也、藤沢智美、清島真理子、川端寛樹. 遊走性紅斑を呈したライム病. 西日本皮膚科. 67(6), 599-603, 2005.

24) 増沢俊幸、藤倉孝雄、柳原保武、小泉信夫、川端寛樹、岡本能弘(厚生労働科学研究費補助金、レプトスピラ研究班 WHO ガイダンス翻訳チーム). ヒトのレプトスピラ

症の診断,サーベイランスとその制御に関する手引き. 2005.

25) 川端寛樹: ライム病とボレリアの遺伝子改変技術. 日本細菌学会ニュース. 2005.

26) 御供田睦代, 中山浩一郎, 吉國謙一郎, 石谷完二, 新川奈緒美, 蔵元!, 宮田義彦, 本田俊郎, 藤田博己, 高田伸弘, 川端寛樹. 鹿児島県内の野鼠及びダニ類の調査について. 鹿児島県環境保健センター所報. 67-70, 2005.

27) 廣瀬健二, 渡辺治雄. 細菌感染と反応性関節炎. 最新医学. 60:202-205. 2005

28) 佐藤文哉, 吉川晃司, 吉田正樹, 柴孝也, 小野寺昭一, 保科定, 小泉信夫, 渡辺治雄, インドネシア・バリ島で感染した *Leptospira borgpetersenii* 血清型 Sejroe によるレプトスピラ症の一例. 感染症学雑誌. 79:294-298. 2005.

29) 渡辺治雄. ペロ毒素産生性大腸菌感染症の病像の変化. 日本医事新報. 4231:92-93. 2005

30) 渡辺治雄. 食品媒介性の薬剤耐性の現状とその制御に向けての取り組み. 獣医畜産新報 (JVM), 58:677-680. 2005

31) 田中 博, 黒木俊郎, 渡辺祐子, 大谷勝美, 須釜久美子, 芹川俊彦, 中嶋 洋, 砂原千寿子, 帆足喜久雄, 山口仁孝, 久高 潤, 高橋英之, 井上博雄, 山井志朗, 益川邦彦, 渡辺治雄. わが国の健康者における髄膜炎菌の保菌状況. 感染症学雑誌. 79:527-533. 2005

32) 渡邊治雄. 細菌性下痢症. 化学療法の領域. 21:37-40. 2005

33) 渡辺治雄. 自然は強力なるバイオテロリスト. BIO Clinica 20. 14: 1235. 2005

34) 渡辺治雄. 病原性大腸菌保菌者への対応. 日本医事新報. No.4261.96.2005.

35) 久高潤, 堀川和美, 爪生佳世, 松雪星子, 緒方喜久代, 河野喜美子, 山口仁孝, 渡辺治雄, 岩永正明. 食中毒及び感染性胃腸炎の病原体と臨床症状. 感染症学雑誌: 79:864-870. 2005.

II. 学会発表

1. 欧文発表

1) Junko Amemura-Maekawa, Fumiaki Kura, Bin Chang, and Haruo Watanabe; Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) analysis and sequence-based typing (SBT) of *Legionella pneumophila* serogroup 1 isolates from Japan. 6th International Conference on Legionella, Chicago, USA, Oct, 2005.

2) Ikebe T, and Watanabe H. Increased expression of *ska* gene

in *emm49*-genotyped strains of *Streptococcus pyogenes* isolated from patients of severe invasive group A streptococcus infections. 16th Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases. Cairns, Australia, Spt, 2005.

3) Miyoshi-Akiyama T, Kawamura Y, Ikebe T, Watanabe H, Uchiyama T, Kirikae T. Transcriptome analysis comparing a high virulent M3-type group A streptococcus with a low virulent one: Identification of a factor responsible for the high virulence in the high virulent strain. 105th ASM General Meeting. Atlanta, USA, Apr, 2005.

4) Aratani Y, Kura F, Watanabe H, Akagawa H, Takano Y, Suzuki K, Maeda N, Koyama H: Contribution of the myeloperoxidase-dependent oxidative system to the host defense against *Cryptococcus neoformans*. Gordon Research conference. June 2005, CT, USA.

5) Kura F, Kobayashi S, Amemura-Maekawa J, Aratani Y, Suzuki K, Watanabe H: Contribution of the myeloperoxidase-dependent oxidative system to the host defense against *Legionella pneumophila*. 6th International Conference on Legionella. October 2005, Chicago, USA.

6) Kobayashi S, Kura F, Amemura-maekawa J, Chang B, Yamamoto N, Watanabe H: A new locus on chromosome 13, but not Lgn1, of mice involved in *L. pneumophila* replication in lungs. 6th International Conference on Legionella. (KS received Student and Post-Doc travel Award from the Organizing Committee) October 2005, Chicago, USA.

7) Iguchi, A, Iyoda, S, Terajima J, Watanabe H, and Osawa R. Genetic basis for the genomic plasticity of *Escherichia coli* O157:H7. 40th Joint Conference on Cholera and Other Bacterial Enteric Infections Panel. December 2005. Boston, USA.

8) Toma C., Higa N., Iyoda S., Nakasone N., Rivas M., and Iwanaga M. The relationship between long polar fimbriae genes identified in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and phylogenetic groups. 40th Joint Conference on Cholera and Other Bacterial Enteric Infections Panel. December 2005. Boston, USA.

9) Iyoda S., Koizumi N., Satou H., Lu Y., Ohnishi M., and Watanabe H. Regulatory mechanism of the expression of LEE-encoded Type III secretion system in enterohemorrhagic *Escherichia coli* 40th Joint Conference on Cholera and Other Bacterial Enteric Infections Panel. December 2005. Boston, USA.

10) Hideyuki Takahashi: Laboratory diagnosis of plague in

Japan. Japan-Taiwan Symposium
on Zoonotic Diseases, Tokyo, September 2005

11) Masashi Miura, Jun Terajima, Hidemasa Izumiya, Jiro Mitobe, Teruya Komano & Haruo Watanabe: OspE2 of *Shigella sonnei* Is Required for the Maintenance of Cell Architecture of Bacteria-infected Cells. 40th US-Japan Cholera and Other Bacterial Infections Joint Panel Meeting, Nov. 2005, Boston, USA

12) D. Jennings, K. Hise, R. Colindres, D. Boxrud, P. Calimlim, D. Tamashiro, P. Effler, J. Terajima, H. Watanabe, B. Swaminathan: PulseNet International's Role in a *Shigella sonnei* Outbreak Associated with Air Travel from Hawaii in August of 2004, 7th International Meeting on Microbial Epidemiologic Markers, May, 2005, Victoria, B.C., Canada

13) K. L. F. Cooper, C. K. Y. Luey, M. Bird, J. Terajima, G. B. Nair, K. M. Kam, E. Arakawa, A. Safa, D. Cheung, C. Law, H. Watanabe, K. Kubota, B. Swaminathan, E. Ribot: Development and Validation of a PulseNet Standardized Pulsed-Field Gel Electrophoresis Protocol for Subtyping *Vibrio cholerae*, 7th International Meeting on Microbial Epidemiologic Markers, May, 2005, Victoria, B.C., Canada

14) J. Kincaid, M. Joyner, K. Hise, P. Gerner-Smidt, B. Swaminathan, J. Terajima, H. Watanabe: The Role of PulseNet International in an Outbreak of Ground Beef Associated *E. coli* O157:H7: February 2004, 7th International Meeting on Microbial Epidemiologic Markers, May, 2005, Victoria, B.C., Canada

15) Senpuku H, Okuda K, and Watanabe H. Inhibiting effects using analogous SspB peptide for biofilm of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus gordonii*. ASM conference, 45th Annual ICAAC, Washington DC, USA 2005年12月.

16) Koizumi, N., Uchida, M., Obe, H., Hoshino, M., Tanikawa, T., Makino, T., Watanabe, H.: Isolation and Characterization of *Leptospira* spp. from feral animals in the Tokyo metropolitan area, Japan. Chiang Mai, Thailand, 2005.

17) Masuzawa T, Sakakibara S, Kawabata H, Imai Y. Classification of *Leptospira* Reference Strains Based on DNA Gyrase B Subunit Gene Sequences. International Leptospirosis Society 4th Scientific Meeting. Thailand, Nov. 2005.

18) Takano A, Kishimoto T, Ando S, Satou K, Arakawa K, Ogawa M, Nogami S, Kawabata H, Fujita H. Prevalence of *Borrelia*, *Ehrlichia* and *Rickettsia* in ticks (Acari: Ixodidae), Japan. The 1st Scientific Meeting of the Asian Zoo & Wildlife Medicine 2005. Thailand. Oct. 2005

19) Tashiro Y, Nakao R, Senpuku H, Watanabe H, Uchiyama H,

and Nomura N. Characterization of Omp85 homolog in *Pseudomonas aeruginosa*. Joint Meeting of 3 Divisions of the International Union of Microbiological Societies. San Francisco, CA July 2005.

20) Saotome Y, Senpuku H, Nakao R, and Uematsu H. Impact of Oral Care on Opportunistic Bacteria in the Elderly. 8th World Congress on Preventive Dentistry. Liverpool, UK. September, 2005

21) Nakao R, Senpuku H, and Watanabe H. Biofilm Formation Promoted by Inactivation of GalE in *Porphyromonas gingivalis*. 8th World Congress on Preventive Dentistry. Liverpool, UK. September, 2005

2. 和文学会

1) 前川純子, 倉文明, 常彬, 渡辺治雄. *Legionella pneumophila* 血清群 1 の sequence-based typing (SBT). 第78回日本細菌学会総会, 東京, 2005, 4月.

2) 前川純子, 倉文明, 常彬, 市瀬正之, 渡辺治雄. *Legionella pneumophila* の生息環境の差により見られる遺伝子型の違いについて. 第79回日本細菌学会総会, 金沢, 2006, 3月.

3) 村井美代, 前川純子, 渡辺治雄. 高度な多型を示す黄色ブドウ球菌 *fnbA* および *fnbB* 領域におけるアミノ酸配列の比較. 第79回日本細菌学会総会, 金沢, 2006, 3月.

4) 小川倫洋, 小椋義俊, 大西真, 林哲也, 黒川顕, 後藤直正: *Serratia marcescens* のゲノム解析 第78回日本細菌学会総会, 東京, 2005, 4月

5) 中山恵介, 森本拓也, 黒川顕, 小川倫洋, 福原正博, 浦上弘, 大西真, 多村憲, 林哲也: *Orientia tsutsugamushi* のゲノム解析 第78回日本細菌学会総会, 東京, 2005, 4月

6) 森本拓也, 中山恵介, 黒川顕, 小川倫洋, 福原正博, 浦上弘, 大西真, 多村憲, 林哲也: *Orientia tsutsugamushi* とリケッチア属細菌間のゲノム構造比較 第78回日本細菌学会総会, 東京, 2005, 4月

7) 小椋義俊, 黒川顕, 大岡唯祐, 大西真, 中山恵介, 森本拓也, 寺島淳, 渡辺治雄, 林哲也: Whole genome PCR scanning と Microarray を用いた EHEC ゲノムの比較解析 第78回日本細菌学会総会, 東京, 2005, 4月

8) 大岡唯祐, 小椋義俊, 大西真, 中山恵介, 森本拓也, 林哲也: O157 株間のゲノム構造多型に関する網羅的な解析 第78回日本細菌学会総会, 東京, 2005, 4月

9) 坂口義彦, 林哲也, 中山恵介, 黒川顕, 大西真, 李在

- 鉄、崔錦花、小熊恵二：ボツリヌスC型とD型神経毒素を支配するバクテリオファージの遺伝子解析 第78回日本細菌学会総会，東京，2005，4月
- 10) 中山恵介、森本拓也、黒川顕、山下敦士、小川倫洋、福原正博、浦上弘、大西真、小椋義俊、大岡唯祐、多村憲、服部正平、林哲也：*Orientia tsutsugamushi* のゲノム解析 第28回日本分子生物学会，福岡，2005，12月
- 11) 小椋義俊、大岡唯祐、黒川顕、田代浩介、大西真、中山恵介、寺嶋淳、野邊理花、久原哲、森本拓也、渡辺治雄、戸邊亨、林哲也：Whole genome PCR scanning と Microarray を用いた EHEC ゲノムの比較解析 第28回日本分子生物学会，福岡，2005，12月
- 12) 小椋義俊、大岡唯祐、山下敦士、黒川顕、田代浩介、戸邊亨、寺嶋淳、野邊理花、大西真、中山恵介、久原哲、渡辺治雄、服部正平、林哲也：腸管出血性大腸菌ゲノムの比較解析 第8回ワークショップ 微生物ゲノム研究のフロンティア，木更津，2006，3月
- 13) 坂口義彦、林哲也、中山恵介、黒川顕、大西真、李在鉄、崔錦花、黄賢正、山本由弥子、小熊恵二：ボツリヌスC型とD型神経毒素を支配するバクテリオファージの遺伝子解析 第8回ワークショップ 微生物ゲノム研究のフロンティア，木更津，2006，3月
- 14) 小椋義俊、大岡唯祐、黒川顕、大西真、中山恵介、寺嶋淳、久原哲、渡辺治雄、林哲也：腸管出血性大腸菌ゲノムの比較解析 第79回日本細菌学会 2006，3月
- 15) 大西真、渡辺治雄：腸管外病原性大腸菌の系統解析 第79回日本細菌学会総会，金沢，2006，3月
- 16) 中山恵介、森本拓也、黒川顕、小川倫洋、福原正博、浦上弘、大西真、多村憲、林哲也：*Orientia tsutsugamushi* のゲノム解析 第79回日本細菌学会総会，金沢，2006，3月
- 17) 大西真：淋菌/クラミジアの病原性に関わる分子遺伝学 第12回兵庫県性感染症（STD）研究会 神戸，2006，3月
- 18) 池辺忠義，渡辺治雄：劇症型/重症溶レン菌感染症患者から分離された *emm49* 型 *Streptococcus pyogenes* 株の遺伝子解析．第78回日本細菌学会総会，東京，2005，4月．
- 19) 秋山徹，河村好章，池辺忠義，渡辺治雄，内山竹彦．A群レンサ球菌(GAS)病原性関連搭載DNAアレイを用いたM3型GAS強毒株の高病原性規定因子の同定．第78回日本細菌学会総会，東京，2005，4月．
- 20) 森田昌知，池辺忠義，渡辺治雄．*Streptococcus pyogenes* のM血清型別におけるcysteine protease活性の影響．2005年レンサ球菌感染症研究会，東京，2005，6月．
- 21) 平川宣幸、近江友香、小林健太郎、Faruque SM、Ramamurthy T、Nair GB、荒川英二、三好伸一、篠田純男インド・ベンガル地域で単離された *Vibrio cholerae* 臨床株・環境株の分子生物学的比較研究，第39回腸炎ピブリオシンポジウム，2005，10月，新潟
- 22) 山崎利雄、芳賀伸治、関谷幸江、鹿住祐子、高橋光良．結核患者だった飼い主より感染したと思われた犬の結核例、第75回実験結核研究会総会、さいたま市、2005年5月．
- 23) 山本三郎、芳賀伸治、山崎利雄、山崎剛、関昌明、本田育郎、池田のり子、RD16 BCGの生物学的活性、第75回実験結核研究会総会、さいたま市、2005年5月．
- 24) 山崎利雄、芳賀伸治、関谷幸江、鹿住祐子、高橋光良、感染源が特定された飼い犬の結核例、第79回日本結核病学会総会、さいたま市、2005年5月．
- 25) 山崎利雄、松岡正典、儀同政一、生物発光法をよるらい菌の薬剤感受性試験法、第78回日本ハンセン病学会、青森、2005年5月．
- 26) 中山 周一、渡辺 治雄：1,2-propanediol によるサルモネラ細胞侵入性遺伝子発現の抑制機構の解析。第78回日本細菌学会総会、2005年、4月、東京。
- 27) 小林静史，倉 文明，前川純子，渡辺治雄：*Legionella pneumophila* (Lp) 感染において感受性である B10.A/SgSnSlc マウスの解析，第78回日本細菌学会総会，2005年4月，東京。
- 28) 倉 文明，小林静史，前川純子，渡辺治雄：myeloperoxidase 欠損マウスの *Legionella pneumophila* 易感染性，第78回日本細菌学会総会，2005年4月，東京。
- 29) 荒谷康昭，倉 文明，渡辺治雄，高野幸枝，鈴木和男，小山秀機：真菌感染と好中球機能，シンポジウム講演，第78回日本細菌学会総会，2005年4月，東京。
- 30) 小林静史，倉 文明，前川純子，山本直樹，渡辺治雄：*Legionella pneumophila* 感染時における Lgn1 コンジェニックマウス由来マクロファージのサイトカイン産生について，第70回日本インターフェロン・サイトカイン学会，ワークショップ，2005年7月，京都。
- 31) 倉 文明，小林静史，前川純子，常 彬，荒谷康昭，鈴木和男，渡辺治雄：*Legionella pneumophila* に対する感染防御機構，NOX2 など，シンポジウム講演，第16回日本生体防御学会学術集会，2005年8月，東京。
- 32) 荒谷康昭，倉 文明，渡辺治雄，高野幸枝，赤川久義，鈴木和男，小山秀機：好中球の機能異常が誘発する真菌感染，シンポジウム講演，第16回日本生体防御学会学術集会，2005年8月，東京。

- 33) 荒谷康昭, 倉 文明, 渡辺治雄, 高野幸枝, 鈴木和男, 小山秀機: 真菌感染と好中球ミエロペルオキシダーゼ, シンポジウム講演, 第49回日本医真菌学会総会, 2005年10月, 千葉。
- 34) 荒谷康昭, 倉 文明, 渡辺治雄, 赤川久義, 高野幸枝, 鈴木和男, Nobuyo Maeda, 小山秀機: ミエロペルオキシダーゼ欠損マウスのクリプトコッカス感染防御能の低下, 第11回MPO研究会, 2005年10月, 熊本。
- 35) 倉 文明: レジオネラの基礎. 平成17年度特別課程細菌コース講義(国立保健科学医療院), 2005年11月, 和光。
- 36) Kobayashi S, Kura F: A new locus on chromosome 13 of mice involved in *Legionella pneumophila* replication in lungs. 第35回日本免疫学会総会・学術集会, 2005年12月, 横浜。
- 37) 倉 文明: レジオネラ感染症の現状と展望, 特別講演, 第18回地研全国協議会関東甲信静支部細菌研究部会総会・研究会, 2006年2月, 長野。
- 38) 小林静史, 倉 文明, 前川純子, 渡辺治雄: *Legionella pneumophila* 感染における *Lgn1* の役割: マクロファージでのサイトカイン産生, 第79回日本細菌学会総会, 2006年3月, 金沢。
- 39) 小林静史, 倉 文明, 前川純子, 常 彬, 渡辺治雄: 肺における *Legionella pneumophila* の増殖制御に関する新規遺伝子座 *Lgn2*, 第79回日本細菌学会総会, 2006年3月, 金沢
- 40) 和田昭仁, 田中洋輔, 宮本豊一, 二階 亮, 齋藤典子, ヒトから分離された *Brachyspira pilosicoli* の性状に関して. 第43回レプトスピラシンポジウム 2006年3月(石川県)
- 41) 田中洋輔, 長住瑠美, 青柳恵美子, 宮本豊一, 秋田博伸, 和田昭仁, アメーバ性大腸炎と *Brachyspira pilosicoli* による腸管スピロヘータ症の合併例 第17回日本臨床微生物学会総会 2006年1月(神奈川県)
- 42) 和田昭仁, 岡田千香子, 稲川裕子, 米山彰子, -ラクタム剤に対する耐性度が低下した変異株を生じる肺炎球菌の解析. 第3回薬剤耐性菌研究会 2005年11月(群馬県)
- 43) 馬場浩美, 岡田千賀子, 馬場勝, 中條眞弓, 稲川裕子, 和田昭仁, 米山彰子 *Helicobacter cinaedi* とと思われる同定困難なグラム陰性らせん菌による敗血症の臨床的検討 第79回日本感染症学会総会 2005年4月(愛知県)
- 44) 和田昭仁 黄色ブドウ球菌 PBP のイミペネムに対する反応性. 第78回日本細菌学会総会 2005年4月(東京都)
- 45) 伊豫田淳, 渡辺治雄: 腸管出血性大腸菌における *pch* 遺伝子を介した LEE 遺伝子群の発現制御と発現階層性の解析. 第78回日本細菌学会総会, 2005年4月 東京
- 46) 井口純, 伊豫田淳, 渡辺治雄, 大澤朗: 大腸菌の0側鎖が Stx2 ファージ感染に与える影響について. 第78回日本細菌学会総会, 2005年4月 東京
- 47) 伊豫田淳: 分子遺伝学的手法を用いた大腸菌病原性遺伝子の発現制御機構の解析. 第15回感染研シンポジウム, 2005年5月 東京
- 48) 井口純, 伊豫田淳, 寺嶋淳, 渡辺治雄, 大澤朗: 大規模な逆位による腸管出血性大腸菌 O157 ゲノムの多様化. 第58回日本細菌学会関西支部総会, 2005年10月 神戸
- 49) 伊豫田淳, 小泉信夫, 佐藤人美, 陸彦, 大西真, 渡辺治雄. 腸管出血性大腸菌におけるべん毛とタイプ III 蛋白質輸送装置の共役発現制御機構. 第28回日本分子生物学会年会, 2005年12月 福岡
- 50) 高橋英之, 渡辺治雄: 髄膜炎菌 g-glutamyl aminopeptidase 遺伝子の淋菌ホモログの同定と解析 ナイセリア属菌の進化と遺伝子の水平伝播. 第78回日本細菌学会総会, 東京, 2005年4月.
- 51) 高橋英之, 黒木俊郎, 渡辺祐子, 田中博, 井上博雄, 渡辺治雄: 1974-2003年における国内で分離された髄膜炎菌株の MLST 法を用いた分子疫学的解析. 第79回日本感染症学会総会, 名古屋市, 2005年4月.
- 52) 高橋英之: 病原性ナイセリア属菌に関して, 平成17年度特別課程細菌コース・初級コース(国立保健医療科学院主催) 埼玉, 2005年10月。
- 53) 三戸部治郎, 大西真, 渡辺治雄 赤痢菌の二成分制御系センサーCpxAを介した post-transcriptional な病原性遺伝子の発現制御. 第79回日本細菌学会総会, 2006年3月, 金沢
- 54) 三浦雅史, 寺嶋 淳, 泉谷秀昌, 三戸部治郎, 渡辺治雄: 赤痢菌(*Shigella sonnei*) *ospE2* 遺伝子の機能解析 第79回日本細菌学会総会, 2006年3月, 金沢
- 55) 大岡唯祐, 小椋義俊, 中山啓介, 黒川 顕, 寺嶋 淳, 渡辺治雄, 林 哲也: IS 分布を利用したマルチプレックス PCR による迅速な O157 菌株識別システムの開発 第79回日本細菌学会総会, 2006年3月, 金沢
- 56) 寺嶋 淳, 泉谷秀昌, 伊豫田 淳, 三戸部治郎, 田村和満, 渡辺治雄: 2004年における O157:H7 を中心とした EHEC の動向について. 第9回腸管出血性大腸菌感染症シンポジウム, 2005年6月, 盛岡
- 57) 松本昌門, 栄 賢司, 鈴木康元, 宮崎 豊, 長野秀樹, 八柳 潤, 黒澤 肇, 小林一寛, 堀川和美, 久高 潤, 寺嶋 淳, 渡辺治雄: 我が国のパルスネット構築のための8

細菌第一部

地方衛生研究所による基礎的研究。第 79 回日本感染症学会総会、2005 年 4 月、名古屋

58) 常 彬、前川純子、倉 文明、渡辺治雄。 *Legionella pneumophila* の肺胞上皮細胞侵入様式の多様性について 第 78 回日本細菌学会総会、東京、2005 年 4 月。

59) 茂木瑞穂、高木裕三、寺島淳、渡辺治雄、泉福英信、DNA マイクロアレイによる *Streptococcus mutans* のバイオフィーム関連遺伝子の検討、第 78 回日本細菌学会総会、東京、4 月 4 日~4 月 6 日、2005。

60) 米沢英雄、中尾龍馬、渡辺治雄、泉福英信、*Streptococcus gordonii* 由来ペプチド SspB390-T400K-402 の歯周病原性細菌への結合、第 78 回日本細菌学会総会、東京、4 月 4 日~4 月 6 日、2005。

61) 中尾龍馬、落合邦康、泉福英信、渡辺治雄。*Porphyromonas gingivalis* の外膜タンパク Omp85 ホモログの解析、第 78 回日本細菌学会総会、東京、4 月 4 日~4 月 6 日、2005。

62) 泉福英信、奥田健太郎、渡辺治雄。*Streptococcus gordonii* 菌体表層蛋白質ペプチド SspB 390-T400K-402 の特性、第 78 回日本細菌学会総会、4 月 4 日~4 月 6 日、2005。

63) 田代陽介、中尾龍馬、泉福英信、渡辺治雄、野村暢彦、緑膿菌における Omp85 homolog の機能解析、第 78 回日本細菌学会総会、東京、4 月 4 日~4 月 6 日、2005。

64) 田村昌平、山崎統資、泉福英信、Oral streptococci の菌種菌株間の biofilm 形成能および形態の検討、第 47 会歯科基礎医学会、仙台、2005 年 9 月。

65) 中尾龍馬、泉福英信、*galE* 変異が引き起こす *Porphyromonas gingivalis* のバイオフィーム過形成と LPS 改変、第 47 会歯科基礎医学会、仙台、2005 年 9 月。

66) 木庭秀彦、田上順治、泉福英信。*S. gordonii* SspB ペプチドの唾液アグルチニンへの結合におけるリジン置換の影響、仙台、2005 年 9 月。

67) 田村晴希、山田ありさ、泉福英信、加藤裕久。*Streptococcus downei* antigen I/II 相同遺伝子 *pah* の同定、第 47 会歯科基礎医学会、仙台、2005 年 9 月。

68) 武内博朗、的場一成、西川原総生、奥田健太郎、泉福英信、花田信弘、歯周病関連菌由来バイオフィームの光学的検出評価法の検討、第 54 回口腔衛生学会総会、東京、2005 年 10 月。

69) 鴨田勇司、早乙女裕彦、葭原明弘、宮崎秀夫、植松宏、泉福英信、自立高齢者における日和見感染菌の出現と口腔診査指標との関係、第 54 回口腔衛生学会総会、東京、2005 年 10 月。

70) 泉福英信、多田章夫、小森康雄、歯科医療における院内感染対策の現状について、第 54 回口腔衛生学会総会、

東京、2005 年 10 月。

71) 金子昇、泉福英信、花田信弘、宮崎秀夫、高齢者における唾液中抗 PAc(361-386) IgA 抗体、第 54 回口腔衛生学会総会、東京、2005 年 10 月。

72) 富永燦、小森康雄、中島仁一、泉福英信、ラクトフェリンおよびラクトペルオキシダーゼによる HIV 感染細胞と TNF- α 産生との関係、第 19 回日本エイズ学会、熊本、2005 年 12 月。

73) 前田憲昭、加藤真吾、田中理恵、池田正一、樋口勝規、柿沢卓、泉福英信、宇佐美雄司、第 19 回日本エイズ学会、熊本、2005 年 12 月。

74) 伊能智明、小森康雄、松田憲一、高橋英俊、中島仁一、千葉博茂、泉福英信、HIV 感染患者における唾液中 TNF- α と口腔病変に関する研究 -口腔病変に対する LF 含嗽剤の効果も含めて-、第 19 回日本エイズ学会、熊本、2005 年 12 月。

75) 東出正人、佐々木照美、土屋喬義、泉谷秀昌、渡辺治雄、松下秀：下痢症患者より分離された CTX-M-14 型ラクタマーゼ産生性 *Salmonella enterica* serovar Enteritidis について。第 79 回日本感染症学会総会、愛知、2005 年 4 月。

76) 廣瀬健二、泉谷秀昌、田村和満、高井信子、渡辺治雄：ナリジクス酸耐性チフス菌・パラチフス A 菌の日本国内における分離状況。第 79 回日本感染症学会総会、愛知、2005 年 4 月。

77) 倉園貴至、近真理奈、砂押克彦、大島まり子、山口正則、泉谷秀昌、渡邊治雄：ヒト由来サルモネラの血清型と薬剤感受性の推移 (2002-2004)。第 79 回日本感染症学会総会、愛知、2005 年 4 月。

78) 渡辺治雄。食品媒介菌の薬剤耐性の現状とその制御に向けての取り組み。第 139 回日本獣医学会シンポジウム。2005 年 3 月、和光

79) 石畝 史、京田芳人、望月典郎、泉谷秀昌、渡辺治雄：多剤耐性 *Salmonella* Newport におけるヒト由来株と下水由来株との関連性。第 79 回日本感染症学会総会、愛知、2005 年 4 月。

80) 小西典子、森 功次、下島優香子、尾畑浩魅、柴田幹良、門間千枝、矢野一好、甲斐明美、諸角 聖、泉谷秀昌、渡辺 治雄：*Salmonella enterica* serovar Enteritidis におけるナリジクス酸耐性菌の出現状況と耐性遺伝子解析。第 79 回日本感染症学会総会、愛知、2005 年 4 月。

81) 中矢秀雄、笠原麻友美、大口尚基、室田卓之、田口真澄、泉谷秀昌、渡辺治雄、高橋伯夫：フルオロキノロン耐性サルモネラによる複雑性膀胱炎の一例。第 79 回日本感染症学会総会、愛知、2005 年 4 月。

細菌第一部

- 82) 泉谷秀昌:医療分野における薬剤耐性菌問題での課題と取り組みについて - サルモネラ菌における薬剤耐性について。平成 17 年度動物用医薬品危機管理対策に関する研修会、東京、2005 年 6 月。
- 83) 泉谷秀昌、寺嶋淳、伊豫田淳、三戸部治郎、田村和満、渡辺治雄:2004 年における O157:H7 を中心とした EHEC の動向について。衛生微生物技術協議会第 26 回研究会、福井、2005 年 7 月。
- 84) 田口真澄、勢戸和子、神吉政史、塚本定三、泉谷秀昌、渡辺治雄:多剤耐性 *Salmonella* Typhimurium による大規模食中毒。衛生微生物技術協議会第 26 回研究会、福井、2005 年 7 月。
- 85) 石畝 史、京田芳人、望月典郎、村岡道夫、堀川武夫、泉谷秀昌、渡辺治雄:米国株と類似の薬剤耐性パターンを示す *Salmonella* Newport の確認。衛生微生物技術協議会第 26 回研究会、福井、2005 年 7 月。
- 86) 網代隆、伊藤敦、泉谷秀昌、渡辺治雄:宮城県で分離された動物由来 *Salmonella* Typhimurium の疫学マーカーによる解析。平成 17 年度日本産業動物獣医学会(東北)山形、2005 年 9 月。
- 87) 泉谷秀昌:分子生物学総論。国立保健医療科学院平成 17 年度特別課程細菌コース、埼玉、2005 年 10 月。
- 88) 山下裕、宮崎正信、川村純生、笠井尚、石野徹、小泉信夫、平瀧洋一、河野茂。レプトスピラ症の 2 例。第 79 回日本感染症学会総会、愛知、2005 年。
- 89) 小泉信夫、内田正紀、渡辺治雄。アライグマから分離されたレプトスピラの性状解析。レプトスピラシンポジウム、東京、2005 年。
- 90) 小泉信夫、新田芳樹、渡辺治雄。レプトスピライムノグロブリン様タンパク質を抗原とした ELISA の有用性。レプトスピラシンポジウム、石川、2006 年。
- 91) 森田昌知・池辺忠義・渡邊治雄。*Streptococcus pyogenes* の M 血清型別における cysteine protease 活性の影響。2005 年レンサ球菌感染症研究会。東京。2005 年
- 92) 齋藤幹、川端寛樹、小泉信夫、藤田博己、高野愛、渡邊治雄。海外での *Borrelia valaisiana* 近縁種感染によるライム病輸入例。第 43 回レプトスピラシンポジウム。2006 年 3 月。
- 93) 新田芳樹、国場保、屋富祖昇、川端寛樹、小泉信夫、藤田博己、角坂照貴。レプトスピラ症発生養豚場における疫学調査。第 43 回レプトスピラシンポジウム。2006 年 3 月。
- 94) 岡本能弘、増澤俊幸、宇根有美、竹内隆浩、塚越啓子、川端寛樹、小泉信夫、吉川泰弘。レプトスピラの輸入動物を介した症例。第 43 回レプトスピラシンポジウム。2006 年 3 月。
- 95) 増澤俊幸、岡本能弘、川端寛樹、小泉信夫、角坂照貴、藤田博己。野鼠のレプトスピラ保有状況調査(2003~2005)。第 43 回レプトスピラシンポジウム。2006 年 3 月。
- 96) 川端寛樹、高野愛、渡邊治雄。非組換え抗原型ライム病血清診断キットの標準化。第 43 回レプトスピラシンポジウム。2006 年 3 月。
- 97) 川端寛樹、新田芳樹、角坂照貴、藤田博己、御供田睦代、本田俊郎、増沢俊幸、河村好章、江崎孝行、高野愛、渡邊治雄。南西諸島における *Borrelia valaisiana* 近縁種の浸潤。第 43 回レプトスピラシンポジウム。2006 年 3 月。
- 98) 川端寛樹。レプトスピラ感染症-国内環境中のレプトスピラについて-(講演)。長崎大学熱帯医学研究所平成 17 年度共同研究会。2006 年 2 月。
- 99) 川端寛樹。ダニ媒介性感染症。感染症媒介マダニについて。平成 17 年度希少感染症研修会。2006 年 2 月。
- 100) 三宅浩行、山口全一、加藤理子、馬場俊一、藤田博己、川端寛樹、斎藤範夫。フタトゲチマダニ若虫刺咬症の小児例。日本皮膚科学会東京地方会。2006 年 1 月。
- 101) 増澤俊幸、岡本能弘、宇根有美、竹内隆浩、塚越啓子、川端寛樹、小泉信夫、吉川泰弘。輸入動物(アメリカモモンガ)に起因するレプトスピラ症感染事例。第 5 回人と動物の共通感染症研究会学術集会。2005 年 11 月。
- 102) 増澤俊幸、岡本能弘、宇根有美、竹内隆浩、塚越啓子、川端寛樹、小泉信夫、吉川泰弘。輸入動物に起因するレプトスピラ症感染事例の診断と感染源の特定。日本細菌学会関東支部会。2005 年 10 月。
- 103) 川端寛樹。ライム病とボレリアの遺伝子改変技術(講演)。日本細菌学会関東支部会。2005 年 10 月。
- 104) 安藤秀二、高野 愛、鶴見みや古、仲村 昇、佐藤文男、高橋 守、岸本寿男、野上貞雄、川端寛樹、藤田博己。*Carios* 属ダニの病原体ベクターとしてのリスク評価。リケッチア研究会。2005 年 10 月。
- 105) 高野 愛、岸本寿男、安藤秀二、佐藤梢、荒川香南子、小川基彦、野上貞雄、川端寛樹、藤田博己。日本国内で採取されたマダニにおけるライム病病原体ボレリアの浸潤状況。日本野生動物医学会。2005 年 9 月。
- 106) 高野 愛、鶴見みや古、仲村 昇、佐藤文男、高橋 守、岸本寿男、安藤秀二、野上貞雄、川端寛樹、藤田博己。*Carios* 属から見出された *Rickettsia*。第 13 回 SADI(ダニと疾病のインターフェイスに関するセミナー)。2005 年 9 月。
- 107) 田原研司、板垣朝夫、川端寛樹、角坂照貴、藤田博己、矢野泰弘、高田伸弘。島根県におけるつつがむし病の発生状況と *Orientia tsutsugamushi* の流行株。島根県

獣医学会. 2005年8月

108) 矢野泰弘, 田原研司, 板垣朝夫, 藤田博己, 角坂照貴, 川端寛樹, 高田伸弘. 隠岐諸島および島根県本土域におけるツツガムシ病の疫学的特性. 日本衛生動物学会大会. 2005年6月.

109) 石畝史, 高田伸弘, 藤田博己, 矢野泰弘, 溝口二郎, 田原研司, 川端寛樹, 増沢俊幸. 島嶼を含む列島各地におけるライム病関連ボレリアの調査, 2004年の成績と考察. 日本衛生動物学会大会. 2005年6月.

110) 佐々木年則, 佐々木次雄, 久保田眞由美, 川端寛樹, Poudel, S.K.S., 星野啓太, 比嘉由紀子, 伊澤晴彦, 富田隆史, 澤邊京子, 荒川宜親, 小林睦生. 再興感染症としての壱塚熱および回帰熱に対する疫学的試み. 日本衛生動物学会大会. 2005年6月.

111) 藤田博己, 川端寛樹, 小泉信夫, 角坂照貴, 新田芳樹. 沖縄本島のミナミネズミマダニからの紅斑熱群リケッチア分離例. 日本衛生動物学会大会. 2005年6月.

112) 新田芳樹, 柳田千夏, 川端寛樹, 小泉信夫, 藤田博己, 角坂照貴. *Leptospira flaB* nested PCR の検討と野外応用. 第42回レプトスピラシンポジウム. 2005年4月.

113) 中尾龍馬, 泉福英信, 米田早織, 木庭秀彦, 菅野直之, 渡辺治雄. 口腔から単離されたテトラサイクリン耐性レンサ球菌の解析. 第79回日本細菌学会総会. 金沢. 2006年3月