

5. 細菌第二部

部長 柴山 恵吾

概要

細菌第二部は、ジフテリア、百日咳、結核、インフルエンザ菌感染症、マイコプラズマ感染症などの細菌性呼吸器感染症、破傷風、ボツリヌス症、クロストリディオイデス・ディフィシル感染症などの偏性嫌気性細菌感染症、ヘリコバクター属菌等による日和見感染症や慢性感染症、鼻疽、類鼻疽などの希少感染症、猫ひっかき病など一部の人獣共通感染症について予防・診断・治療およびそれらに関するレファレンス業務にかかわることを所管する。これらの感染症の原因となる細菌について病原性、薬剤耐性の分子機構の解明や分子疫学解析、新規の薬剤やワクチン、診断法開発を行う。また、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、百日せきワクチン、BCG ワクチン、Hib ワクチン、精製ツベルクリン、抗毒素などの生物学的製剤の品質管理試験およびそれらの品質管理に必要な標準品に関すること、無菌性保証に関すること、並びにそれらのレファレンス業務を行う。これらの感染症の研究やワクチン等生物学的製剤の品質管理に関して国際協力も行う。

細菌第二部は研究業務の他、特にワクチン等生物学的製剤の品質管理業務ならびに所掌する感染症に関するレファレンス等行政的な業務が非常に多い。平成30年度においては、担当する生物学的製剤のSLP審査で製造販売業者が実施した自家試験結果に疑義が認められた製剤があったため、業務管理課ならびに厚生労働省とともに文書による照会や面談を行い、長時間をかけて内容について協議を行った。また別の製剤では、厚生労働省等からの依頼により品質を再確認するために通常の国家検定では実施していない試験も含めて収去試験や依頼試験を実施した。このように検定基準で定められた通常業務の他に、生物学的製剤の品質確保のために多くの付加業務を行った。細菌第二部は所掌する感染症の病原体サーベイランスや行政検査、ワクチンに関連する流行予測事業を担当しているが、流行予測事業について2018年は、百日咳、ジフテリア、破傷風の感受性調査、侵襲性インフルエンザ菌感染症の感染源調査が行われた。感受性調査では自治体が血清の収集と抗体価測定を実施するが、ジフテリアについては参加自治体に対し培養細胞法の講習会を行なった。破傷風については共同研究で新しく開発中の破傷風抗体価測定キットの評価を行い、従来キット在庫品との比較ができるように流行予測事業事務局、自治体、

キットのメーカーと試薬配布などを行った。このように当該事業が全国で円滑に実施できるように必要な講習や調整を行なった。その他、百日咳の感染症発生動向調査の精度向上を目的に、感染症法に基づく医師届出ガイドラインを感染症疫学センターと協力して作成した。これらの詳細は以下の業績に述べられているが、このように細菌第二部では例年研究業務に加えて、行政的に重要な業務も多く担っている。

業績

調査・研究

1. インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) ならびに細菌性髄膜炎起因菌に関する研究

1. 成人由来侵襲性インフルエンザ菌の解析

侵襲性インフルエンザ菌感染症の報告が義務化された2013年4月以降に分離された成人由来のインフルエンザ菌について、10道県から報告された症例の特徴を解析し、分離された起因菌の同定、莢膜型別、抗菌薬感受性試験、遺伝子型別を実施。症例年齢の中央値は77歳、基礎疾患ありが82.2%、菌血症を伴う肺炎が60%、原発巣不明菌血症が36%であった。殆どの分離株が無莢膜型のNTHi(95.6%)で、その他血清型b(0.8%)、e(1.2%)、f(2.4%)が数株存在していた。186株のMLST解析では、89種類のSTに分類され、特定のSTによる発症の偏りは認められなかった。アンピシリン非感受性は年々増加傾向を示す中今年度は急激な増加は見られなかった。PBP3の変異の増加とともに1株中の変異箇所数の増加や遺伝子の挿入による変異が認められた。[久保田真由美、見理剛、柴山恵吾:村上光一、大石和徳(感染症疫学センター)]

2. 小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来菌株の解析

小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症の起因菌の莢膜型と主要抗菌薬に対する感受性調査を1道9県の15歳未満児を対象に実施している。特に5歳未満児における年平均患者数は *Haemophilus influenzae* type b (Hib) ワクチン普及前の2008-2012年とHibワクチン定期接種開始後の2013-2017年を比較すると93%(罹患率比: 0.07, 95%信頼区間0.05-0.10, $p < 0.001$) 減少した。2018年の入院患者からは莢膜f型株 (*Haemophilus influenzae* type f: Hif) ならびに Non-typable *H. influenzae* (NTHi) に加え、Hib ワクチン

未接種者ならびに接種歴不明者から Hib が分離された。Hib は依然、市中に保菌者がおり Hib ワクチン未接種者は Hib 感染リスクがあることがイギリスで報告されている。我が国においても Hib ワクチン未接種者の Hib 感染リスクが示唆された。

[佐々木裕子、久保田眞由美、見理 剛、柴山恵吾]

II. Clostridium difficile 感染症に関する研究

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

前方視多施設疫学研究については、学会発表をすると同時に研究内容が複数の論文としてまとめられ、そのうち1編は受理され発表された[妹尾充敏、加藤はる]

2. アジアの医療機関における Clostridioides difficile 感染症に関する教育啓蒙ツールの開発

アウトブレイク事例、劇症腸炎症例などの国内事例に対応することにより、誰がどのような情報を必要としているのか調査を進めた。ベトナム National Institute of Hygiene and Epidemiology (NIHE)との共同研究では、Vu Thi Thu Huong が NIHE を辞めたため、新しく Nguyen Thuy Tram が共同研究者となった。[妹尾充敏、加藤はる、Vu Thi Thu Huong, Nguyen Thuy Tram (NIHE, Vietnam)]

3. Clostridioides difficile 感染症(CDI)に対する DNA ワクチンの開発

Toxin B に対する DNA ワクチンを接種したマウスに致死量の Toxin B を投与したところ、生存が確認された。また、本ワクチンを接種したマウスに致死量の Toxin A を投与してもマウスは生存していた。この結果から、本ワクチンの接種により、Toxin B と Toxin A の両方に対する防御能を獲得することができることが示された。[妹尾充敏、加藤はる]

4. Clostridioides difficile 感染症(CDI)の糞便移植療法(FMT)に関する研究

FMT 前後の患者糞便およびドナーの糞便のメタボローム解析を行い、得られたデータについて多変量解析を行ったところ、FMT 前と FMT 後およびドナーとの間に明確な代謝プロファイルの違いが認められた。[妹尾充敏、加藤はる]

III. マイコプラズマに関する研究

1. 肺炎マイコプラズマ株の収集と遺伝子解析

2018 年も *M. pneumoniae* の分離菌の収集と遺伝子型別、薬剤耐性率の調査を行った。2016 年の大きな流行以降、マイコプラズマ肺炎の発生病数は減少し、菌株の収集数も少なくなっている。埼玉県と大阪府で収集された 26 株について、

pl 遺伝子型別とマクロライド耐性の分析を行った。その結果、*pl* 遺伝子型が 1 型のものが 1 株、2 型が 17 株、2c 型が 8 株だった。このうち 23S rRNA 遺伝子にマクロライド耐性変異を有していたのは *pl* 遺伝子が 1 型の 1 株のみで、2 型および 2c 型の菌は、マクロライド耐性変異を有していなかった。マクロライド感受性の 2 型系統の菌が増加し、国内の *M. pneumoniae* 分離菌のマクロライド耐性率が低下している。[山崎 勉 (若葉こどもクリニック)、勝川千尋 (大阪健康安全基盤研究所)、見理 剛、柴山恵吾]

IV. ジフテリアおよび類似疾患に関する研究

1. Corynebacterium ulcerans 菌株の解析

ジフテリア類似の人獣共通感染症である *Corynebacterium ulcerans* 感染症の発生動向を把握するため、ヒト症例および動物からの分離株の収集と解析を行っている。2018 年度はヒト、ネコ由来の 18 菌株を収集した。[岩城正昭、山本明彦 (バイオセーフティ管理室)]

V. 結核等抗酸菌に関する研究

1. 結核菌におけるイソニアジド耐性機構の解析

イソニアジド (INH) は KatG タンパク質によって活性化 (INH-NAD) され、InhA タンパク質の活性を阻害することによって抗菌活性を示す。これまでに INH 耐性結核菌より、KatG タンパク質の新規アミノ酸変異を見出し、これらの変異が INH の活性化に関与していることを明らかにした。本年度は INH-NAD の標的である InhA タンパク質の発現系について *E.coli* を用いて作製した。今後、INH-NAD による InhA タンパク質の阻害活性について詳細な機構を明らかにする予定である。[金玄、森茂太郎]

2. らい菌由来 DNA ジャイレースに対する新規キノロン系抗菌薬候補化合物の阻害活性測定

キノロン系抗菌薬であるレボフロキサシンの新規構造類縁体について、DNA ジャイレースに対する阻害活性の測定を行った。その結果、本化合物は結核菌並びにらい菌由来 DNA ジャイレースに対してレボフロキサシンよりも高い阻害活性を示した。今後は、レボフロキサシンよりも高い阻害活性を示す構造的要因について明らかにする予定である。[金玄、森茂太郎]

3. NAD 合成やヌクレオチド分解を標的とした新規治療薬の開発

FDA 承認薬ライブラリーを用いたスクリーニングを行い、NAD の合成やヌクレオチドの分解に関わる酵素の活性を阻害するとともに結核菌に対して抗菌活性を示す化合物(ヒット

化合物)を42種類同定した。そのうち20種類の化合物については、抗結核菌活性を初めて明らかにした。今後、ヒット化合物の検証や最適化研究を行うことによって、新規抗結核薬の開発につながることが期待される。[森茂太郎]

4. 結核菌由来ホスホリボシル二リン酸合成酵素(MtPrsA)を標的としたドラッグデザイン

立体構造情報に基づいて、MtPrsAの活性を特異的に阻害する化合物を同定した。今後、構造最適化を行うことによって、MtPrsAの活性をより強く阻害するとともに抗結核菌活性を示す化合物(ヒット化合物)が得られることが期待される。[森茂太郎、Rizzi Menico(東ピエモンテ大学・イタリア)]

VI. ヘリコバクター属菌に関する研究

1. *Helicobacter cinaedi* の病原性に関する研究

H. cinaedi の EspC (大腸菌の serine protease autotransporters) 類似タンパク質 (*Helicobacter cinaedi* autotransporter protein A: HcaA) の局在を調べた結果、EspCとは異なり、HcaAは菌体外に排出されたのち、分泌されずに菌体表面にとどまっていることが示唆された。さらにHcaAノックアウト株を用いた *in vitro* 感染実験により、本タンパク質は細胞接着に寄与していることが示唆された。[林原絵美子]

2. *H. cinaedi* の比較ゲノム解析

H. cinaedi の比較ゲノム解析により、clonal complex 9に属する菌株群に特異的な遺伝子の中にDNAのphosphorothioate modificationを行う *dnd* 遺伝子群が存在することを見出した。現在、*dnd* 遺伝子群のノックアウトにより発現変動する遺伝子の解析を行っている。[林原絵美子、鈴木仁人(薬剤耐性研究センター)]

3. *Helicobacter suis* に関する研究

H. suis は主に豚の胃に生息し、人にも感染する病原性細菌である。難培養菌であり、ヒト由来 *H. suis* 株の培養成功例はまだない。そこで、培養法の確立に取り組み、マウスで継代されていたヒト由来 *H. suis* SNTW101株の人工培地での培養に成功した。また、得られた菌株から完全ゲノムを決定した。[林原絵美子、鈴木仁人(薬剤耐性研究センター): 松井英則、中村正彦(北里大)]

VII. 百日咳菌および百日咳類縁菌に関する研究

1. 国内健常人における抗百日咳菌 IgA, IgM 保有調査

百日咳抗体測定キット(ノバグノスト百日咳/IgA, ノバグノスト百日咳/IgM)の基礎的評価を目的に、国内健常人血清460検体(2015~2016年、1~60歳)の抗百日咳菌 IgA および

IgM 抗体保有調査を実施した。その結果、健常人の抗百日咳菌 IgA は中高年層で高く、抗 IgM 抗体は小児と若年層で高い傾向にあった。これらの年齢群では、健常人であるにも関わらず現行の判定値で診断すると高い割合で百日咳陽性または判定保留となることが判明し、キットの診断精度には注意が必要であると判断された。[文元礼、大塚菜緒、蒲地一成、柴山恵吾]

2. 国内健常人における抗百日咳抗体の質的評価

国内健常人における抗百日咳毒素(PT)IgG および抗纖維状赤血球凝集素(FHA)IgG 抗体価、ならびにこれら抗体の抗原結合力(Avidity)を調査した。測定には2015~2016年に国内健常人から採血された460検体を供試した(1~60歳)。年齢群別解析により、3~6歳群で抗PT IgG が量・質ともに低下していることが判明し、この年齢群に対する精製百日せきワクチン追加接種の必要性が指摘された。[文元礼、大塚菜緒、蒲地一成]

3. パラ百日咳菌の遺伝子型別法の開発

昨年度に引き続きパラ百日咳菌の新規遺伝子型別法(MLVA法)の評価を行なった。今年度は新たに国内臨床株1株と国外株15株を収集し、実験室株3株と臨床分離株50株を合わせた計53株をMLVA法に供試した。解析株53株は25種類の遺伝子型に分類され、その多様性指数は0.91(95% CI, 0.86~0.97)という高値を示した。本法はパラ百日咳菌に対し高い解析能力を有することから、病原体サーベイランスやアウトブレイク解析において有用な解析手段となることが期待できる。[蒲地一成、大塚菜緒、文元礼、柴山恵吾]

4. アジア地域における百日咳流行株の解析

SNaPshot法を用いて百日咳菌のSNP型別を実施した。国内臨床分離株(n=341)は10種類のSNP型(SG1-10)に分類され、SG1が全体の52%、SG7が18%、その他のSNP型はすべて10%以下を占めた。近年増加傾向にあるMT27株(n=237)は2010年代以降にSNP型の多様化が認められ、1999~2004年の分離株はすべてSG1であったのに対し2005~2009年は3種類、2010~2014年は9種類、2015~2018年は6種類のSNP型を示した。本法はMT27株の遺伝子型別法として有用である。[蒲地一成、大塚菜緒、柴山恵吾]

VIII. バルトネラ菌に関する研究

1. 路上生活者のバルトネラ菌に関する疫学調査

東京都において救急搬送された患者のうち、シラミ保有者からの血液および患者から分離された *Bartonella quintana* の IgG 抗体価、IgM 抗体価、*B. quintana* 遺伝子の有無について

て評価した。[久保田眞由美:佐々木年則(昆虫医科学部)、山岸拓也(感染症疫学センター)、伊藤航人(済生会中央病院)]

IX. 流行予測事業に関する業務・研究

1. 破傷風流行予測事業で使用してきた破傷風抗体価測定キットの製造中止に伴い開発してきた代替品において、2018年度の流行予測事業で、従来品と比較検討ができるよう調整を行った。[岩城正昭、妹尾充敏、加藤はる、小澤賢介:細野嘉史(デンカ生研)]

2. 2018年6月22日に2018年度ジフテリア流行予測事業実施のために、培養細胞法によるジフテリア抗毒素価測定と判定について説明と実習を行った。高知県、北海道、東京都、福井県、愛知県、愛媛県、富山県が参加した。[小宮貴子、加藤はる、与那嶺澄代]

3. 2018年度ジフテリア流行予測事業、破傷風流行予測事業に用いる試薬の調達と発送に関する調整を行った。[妹尾充敏、岩城正昭、加藤はる、与那嶺澄代]

X. その他薬剤耐性に関する研究

1. WHOの薬剤耐性サーベイランス(GLASS)への提出データ集計

WHOが進めているサーベイランス Global Antimicrobial Resistance Surveillance System に提出するデータを厚生労働省院内感染対策サーベイランス JANIS のデータベースから抽出し、集計してWHOに提出した。[柴山恵吾、他薬剤耐性研究センター職員]

2. JANISのアジア展開

タイ、モンゴルにおいて JANIS を導入し、データの試験送信を行なった。その他ベトナム等と協議を進めた。[柴山恵吾、他薬剤耐性研究センター職員]

3. カンボジア、ベトナムで収集したカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の耐性遺伝子のグローバルな動体解明に関する研究を進めた。[柴山恵吾、他薬剤耐性研究センター職員]

レファレンス業務

I. 百日咳関係

1. 百日咳検査キットとレファレンスの供与

百日咳実習室診断の強化・拡充を目的に、地方衛生研究所4施設に4PlexリアルタイムPCRキット(4キット)ならびに医療機関1施設に百日咳菌陽性コントロールDNAを供与し

た。[蒲地一成、柴田美幸、大塚菜緒]

2. *Burkholderia mallei* 検出のための陽性コントロール DNA の提供

科学警察研究所1施設に*B. mallei* 検出法開発に使用するためのDNAを分与した。[堀野敦子]

サーベイランス業務

I. 百日咳関係

1. 医療機関(8施設)からの依頼を受けて、百日咳様患者の病原体診断を39件ならびに百日咳類縁菌の菌同定検査を1件実施した。[柴田美幸、蒲地一成、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

現行の破傷風トキソイドワクチンの力価試験には、マウスに多大な苦痛を強いる毒素攻撃法(*in vivo* で中和抗体価を見積もる)が用いられており、3Rsの観点から代替法の開発は急務である。結合抗体価を測定するELISA法は代替法として考慮されてこなかったが、攻撃法と整合する結果が得られれば代替法として機能する可能性があるため、本年度から実験的検討(マウスを免疫し血清を採取する)を開始した。[岩城正昭]

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

細菌第二部では細菌製剤、抗毒素製剤などの非常に多くの製剤について国家検定、検査を担当している。平成30年度は総務部作成のII国家検定・検査に示されている所掌の試験を実施した。ここでは、II国家検定・検査に記載されていない承認前検査、標準品の制定、依頼検査や、厚生労働省の依頼により特別に実施した試験などについて記載する。

1. 承認前検査の実績

無菌試験の書類審査(1件)

2. 標準品、参照品の制定

(1) 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作業を行ない、次期参照品としてLot. 6を制定した。[持田恵子、大塚菜緒、柴田美幸、蒲地一成]

(2) 標準A型ボツリヌス抗毒素の標準化作業を進めた。[岩城正昭、小宮貴子、妹尾充敏、加藤はる、柴山恵吾、与那

嶺澄代]

(3) 精製ツベルクリン標準品のロット更新を行った。[堀野敦子、林原絵美子、金玄、森茂太郎、持田恵子]

3. 依頼検査

(1) ユニセフ向け乾燥 BCG ワクチン(皮内用)関連

ア. 24 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3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、持田恵子]

(2) 無菌試験:

依頼試験として乾燥 BCG ワクチン(経皮用)8件およびイムノブラダー勝注用1件の無菌試験を行った。

[佐々木裕子、増田まり子、久保田真由美、見理 剛]

4. 収去検査

(1) 乾燥 BCG ワクチン(経皮用)について1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、持田恵子、本郷有美子]

III. 品質管理に関わる試験法の検討

1. 複数の製造販売業者から、ジフテリアトキソイド力価試験結果に関して問題提議があったため、ジフテリアトキソイドを含む製剤を製造する製造販売会社と国立感染症研究所で、ジフテリアトキソイド力価試験法に関する検討を行った。調べうる限りでは、参加した製造販売会社での試験技術は問題ないと判断された。[加藤はる、岩城正昭、妹尾充敏]

国際協力関係業務

I. JICA 関係

1. 医療関連感染管理指導者養成研修講義(国立国際医療研究センター、英語、2018年8月14日)[柴山恵吾]

2. 薬剤耐性にかかる実験室診断研修講義(ベトナム NIHE、Quang Ninh 省 CDC、Ha Giang 省 CDC、英語、2019年2月12-14日)[柴山恵吾]

II. WHO 関係

1. WHO Meeting to Discuss and Finalise Manual for Laboratory Diagnosis of Diphtheria (September 27-28, ロンドン、連合王国)に参加し、WHO のジフテリア実験室診断マニュアルの策定作業を行った。[岩城正昭]

2. WHO Training workshop on establishment, calibration and management of National Reference Standards (Secondary Reference Standard) in Vietnam (September 17-22, ハノイ、ベトナム)にワークショップ講師として参加し、ワクチンの品質管理について講義を行った。[岩城正昭]

III. その他

1. PRP and CSC Meeting of the JPIAMR Surveillance Network Call 2018 (September 18 – 19, 2018, ローマ、イタリア厚生省主催)に参加し、ヨーロッパでの薬剤耐性に関する研究課題の審査を行った。[柴山恵吾]

2. NICVB-NIID Collaborative meeting (June 11, 2018、感染研)にて、日本における細菌ワクチンの品質管理についての説明を行った。[岩城正昭]

研修業務

I. 生物学的製剤の品質保証に関する研修

1. 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30年5月)[佐々木裕子]

II. ボツリヌス症の細菌学的検査に関する講習会

1. 第7回ボツリヌス症の細菌学的検査に関する講習会を2018年11月7日から9日まで行った。千葉県、沖縄県、福岡市から計3名の参加があった。[岩城正昭、妹尾充敏、加藤はる、与那嶺澄代]

III. その他

1. 平成30年度院内感染対策研修(国立病院機構 近畿グループ)講義 *Clostridioides difficile* 感染症(CDI)の院内感染対策 (豊中市2019年3月)[加藤はる]

その他

I. 行政科学等に対する対応

1. 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2018(厚生労働省薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会)作成協力[柴山恵吾、他薬剤耐性研究センター職員]

2. 日本薬局方、生物試験法委員会が開催され(4回)、第十八改正以降の原案等について協議した。[佐々木裕子]

II. 感染症等についての対応

1. *Clostridioides difficile* 感染症やアウトブレイク疑事例につ

いての問い合わせに対応し、依頼があった医療機関や地域の研究会・勉強会においては講義や講演を行った。[妹尾充敏、加藤はる]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Muthuirulandi Sethuvel DP, Anandan S, Devanga Ragupathi NK, Gajendiran R, Kuroda M, Shibayama K, Veeraraghavan B. IncFII plasmid carrying antimicrobial resistance genes in *Shigella flexneri*: Vehicle for dissemination. J Glob Antimicrob Resist. 2019 Mar;16:215-219.
- 2) Chiba N, Tanimoto K, Hisatsune J, Sugai M, Shibayama K, Watanabe H, Tomita H. Detection of mcr-1-mediated colistin resistance in *E. coli* isolate from imported chicken meat from Brazil. J Glob Antimicrob Resist. 2019 Mar;16:249-250.
- 3) Oinuma KI, Suzuki M, Nakaie K, Sato K, Saeki K, Sakiyama A, Takizawa E, Niki M, Niki M, Yamada K, Shibayama K, Kakeya H, Kaneko Y. Genome-based epidemiological analysis of 13 *Acinetobacter* strains isolated from blood cultures of hospitalized patients from a university hospital in Japan. Jpn J Infect Dis. 2019 Feb 28
- 4) Segawa T, Sekizuka T, Suzuki S, Shibayama K, Matsui M, Kuroda M. The plasmid-encoded transcription factor ArdK contributes to the repression of the IMP-6 metallo- β -lactamase gene blaIMP-6, leading to a carbapenem-susceptible phenotype in the blaIMP-6-positive *Escherichia coli* strain A56-1S. PLoS One. 2018;13(12):e0208976.
- 5) Uematsu H, Yamashita K, Mizuno S, Kunisawa S, Shibayama K, Imanaka Y. Effect of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. Am J Infect Control. 2018 Oct;46(10):1142-1147.
- 6) Tsutsui A, Yahara K, Shibayama K. Trends and patterns of national antimicrobial consumption in Japan from 2004 to 2016. J Infect Chemother. 2018 Jun;24(6):414-421.
- 7) Yoshida M, Fukano H, Miyamoto Y, Shibayama K, Suzuki M, Hoshino Y. Complete Genome Sequence of *Mycobacterium marinum* ATCC 927T, Obtained Using Nanopore and Illumina Sequencing Technologies. Genome Announc. 2018 May 17;6(20).
- 8) Asakura K, Azechi T, Sasano H, Matsui H, Hanaki H, Miyazaki M, Takata T, Sekine M, Takaku T, Ochiai T, Komatsu N, Shibayama K, Katayama Y, Yahara K. Rapid and easy detection of low-level resistance to vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. PLoS One. 2018;13(3):e0194212.
- 9) Zomer A, Otsuka N, Hiramatsu Y, Kamachi K, Nishimura N, Ozaki T, Poolman J, Geurtsen J. *Bordetella pertussis* population dynamics and phylogeny in Japan after adoption of acellular pertussis vaccines. Microb Genom. 2018 May;4(5).
- 10) Suga S, Ishiwada N, Sasaki Y, Akeda H, Nishi J, Okada K, Fujieda M, Oda M, Asada K, Nakano T, Saitoh A, Hosoya M, Togashi T, Matsuoka M, Kimura K and Shibayama K. A nationwide population-based surveillance of invasive *Haemophilus influenzae* diseases in children after the introduction of the *Haemophilus influenzae* type b vaccine in Japan. Vaccine 36: 5678-5684, 2018.
- 11) Naito S, Takeuchi N, Ohkusu M, Takahashi-Nakaguchi A, Takahashi H, Imuta N, Nishi J, Shibayama K, Matsuoka M, Sasaki Y, Ishiwada N. Clinical and Bacteriologic Analysis of Nontypeable *Haemophilus influenzae* Strains Isolated from Children with Invasive Diseases, Japan, 2008-2015. Journal of Clinical Microbiology 56: e00141-18, doi: 10.1128/JCM.00141-18, 2018.
- 12) Kenri T, Kawakita Y, Kudo H, Matsumoto U, Mori S, Furukawa Y, Tahara YO, Shibayama K, Hayashi Y, Arai M, Miyata M. Production and characterization of recombinant P1 adhesin essential for adhesion, gliding, and antigenic variation in the human pathogenic bacterium, *Mycoplasma pneumoniae*. Biochem Biophys Res Commun. 2019, 508(4): 1050-1055.

- 13) Katsukawa C, Kenri T, Shibayama K, Takahashi K. Genetic characterization of *Mycoplasma pneumoniae* isolated in Osaka between 2011 and 2017: Decreased detection rate of macrolide-resistance and increase of *pl* gene type 2 lineage strains. PLoS One. 2019, 14(1): e0209938.
- 14) Akane Y, Tsugawa T, Hori T, Togashi A, Yoto Y, Inazawa N, Ito N, Kyan R, Senoh M, Kato H, Tsutsumi H. Tetanus in a partially immunized child. J Infect Chemother 2018; 24:980-982.
- 15) Oguri N, Sakuraba A, Morikubo H, Kikuchi O, Sato T, Tokunaga S, Minowa S, Ikezaki O, Mitsui T, Miura M, Saito D, Hayashida M, Mori H, Osaki T, Kamiya S, Senoh M, Kato H, Hisamatsu T. Community-acquired fulminant colitis caused by binary toxin-producing *Clostridium difficile* in Japan. Clin J Gastroenterol 2019 Feb 14
- 16) Kato H, Senoh M, Honda H, Fukuda T, Tagashira Y, Horiuchi H, Chiba H, Suzuki D, Hosokawa N, Kitazono H, Norisue Y, Kume H, Mori N, Morikawa H, Kashiwagura S, Higuchi A, Kato H, Nakamura M, Ishiguro S, Morita S, Ishikawa H, Watanabe T, Kojima K, Yokomaku I, Bando T, Toimoto K, Moriya K, Kasahara K, Kitada S, Ogawa J, Saito H, Tominaga H, Shimizu Y, Masumoto F, Tadera K, Yoshida J, Kikuchi T, Yoshikawa I, Watanabe T, Honda M, Yokote K, Toyokawa T, Miyazato H, Nakama M, Mahe C, Reske K, Olsen MA, Dubberke ER. *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection burden in Japan: A multicenter prospective study. Anaerobe. 2019 Mar 12
- 17) Senoh M, Iwaki M, Yamamoto A, Kato H, Fukuda T, Shibayama K. Development of vaccine for *Clostridium difficile* infection using membrane fraction of nontoxigenic *Clostridium difficile*. Microb Pathog. 2018; 123:42-46.

2. 和文発表

- 1) 見理剛 *Mycoplasma pneumoniae* の遺伝子型別法の比較。日本マイコプラズマ学会雑誌、2018、45、9-17.

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Shibayama K. National Surveillance of Antimicrobial Resistance in Japan, 第15回全国抗感染薬物臨床薬理学会議、第3回全国細菌薬剤耐性監視大会、第2回北京大学医学感染症フォーラム。(英語、口頭)2018年6月北京.
- 2) Shibayama K. National Surveillance of Antimicrobial Resistance in Japan, Tokyo AMR One-Health Conference(英語、口頭)2019年2月20日, 東京.
- 3) Otsuka N, Kamachi K. Molecular epidemiology of *Bordetella parapertussis* in Japan and Taiwan. The 15th Japan-Taiwan Symposium on Infectious Diseases, Sep. 2018, Taiwan.
- 4) Kenri T, Fujii H, Hashimoto T, Yamazaki T, Ohya H, Kuroki T, Katsukawa C, Takahashi K, Shibayama K. Genetic characterization of *Mycoplasma pneumoniae* in Japan. Joint Congress of 7th meeting of the Asian Organization for Mycoplasmology (AOM) and the 45th meeting of the Japanese Society of Mycoplasmology (JSM), 2018/5/18-20, Tokyo, Japan.
- 5) Murata K, Nakane D, Kenri T, Shibayama K, Nishizaka T. Length of cytoskeletal core acts as a speedometer in the gliding motility of *Mycoplasma pneumoniae*. Joint Congress of 7th meeting of the Asian Organization for Mycoplasmology (AOM) and the 45th meeting of the Japanese Society of Mycoplasmology (JSM), 2018/5/18-20, Tokyo, Japan.
- 6) Nakane D, Murata K, Kenri T, Shibayama K, Nishizaka T. Molecular speedometer for gliding motility of *Mycoplasma pneumoniae*. Joint Congress of 7th meeting of the Asian Organization for Mycoplasmology (AOM) and the 45th meeting of the Japanese Society of Mycoplasmology (JSM), 2018/5/18-20, Tokyo, Japan.
- 7) Kenri T, Murata K, Nakane D, Shibayama K, Nishizaka T. Nano-scale length control of cytoskeletal core in *Mycoplasma pneumoniae*. IOM 2018 (22nd Congress of the International Organization for Mycoplasmology),

2018/7/9-12, Portsmouth, NH, USA

- 8) Murata K, Nakane D, Kenri T, Shibayama K, Nishizaka T. Length of cytoskeletal core acts as a speedometer in the gliding motility of *Mycoplasma pneumoniae*. IOM 2018 (22nd Congress of the International Organization for Mycoplasmaology), 2018/7/9-12, Portsmouth, NH, USA
- 9) Nakane D, Murata K, Kenri T, Shibayama K, Nishizaka T. Molecular speedometer for gliding motility of *Mycoplasma pneumoniae*. IOM 2018 (22nd Congress of the International Organization for Mycoplasmaology), 2018/7/9-12, Portsmouth, NH, USA
- 10) Kubota M. Trends in invasive *Haemophilus influenzae* infection after the introduction of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine, and clinical characteristics of *Haemophilus influenzae* isolates, in Japan. US-Japan Cooperative Medical Science Program (USJCMSP): 21st ARI Panel Meeting, 2019/2/28-3/1, Hanoi, Vietnam.
- 11) Kenri T. Evaluation of genotyping methods of *Mycoplasma pneumoniae*. US-Japan Cooperative Medical Science Program (USJCMSP): 21st ARI Panel Meeting, 2019/2/28-3/1, Hanoi, Vietnam.
- 12) Kato H, Senoh M, Honda H, Tagashira Y, Dubberke ER, Reske K, Olsen MA, and The *Clostridium difficile* infection Japan Study Group. The burden of *Clostridioides difficile* infection in Japan: a prospective multi-center study. 6th International *C. difficile* Symposium. Bled, Slovenia 2018 Sept.
- 13) Niwa H, Sekizuka T, Kuroda M, Uchida E, Kinoshita Y, Katayama Y, Senoh M, Fukuda T, Kato H. Whole genome analysis of *Clostridioides difficile* strains isolated from horses in Japan. 6th International *C. difficile* Symposium. Bled, Slovenia 2018 Sept.
- 14) Murabata M, Kato H, Senoh M, Uchida K, Inoue M, Koike Y, Matushita K, Nagano Y, Yano H. Intestinal colonization of *Clostridioides difficile* in pediatric inflammatory bowel disease patients in Japan. 6th

International *C. difficile* Symposium. Bled, Slovenia 2018 Sept.

- 15) Iwaki M, Stickings P. Challenges with replacement of international standard equine antitoxins. Interagency Botulism Research Coordinating Committee (IBRCC) Meeting 2018. Chicago, USA 2018 Oct.
- 16) Mori S. Molecular mechanisms of antimicrobial resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, The 15th Taiwan-Japan Symposium. (英語, 口頭) 2018年9月台北.
- 17) Mori S. Crystal structure of the enzymes involved in nucleotide metabolism in *Mycobacterium tuberculosis* and the development of novel structure-based drugs, 21st International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim. (英語, 口頭) 2019年2月ハノイ.
- 18) Kim H, Rimbara E, Shibayama K, and Mori S. Functional analysis of quinolinic acid phosphoribosyltransferase activity from *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv and inhibition of its activity by pyrazinamide. 24th IUBMB congress & 15th FAOBMB congress. (ポスター) 2018年6月ソウル.

2. 国内学会

- 1) 藤本修平、本間操、八東眞一、大石貴幸、岩崎澄央、太田浩敏、八木哲也、村上啓雄、柴山恵吾、富田 治芳、谷本 弘一 JANIS データを活用して AMR 対策地域連携を進めよう 地域連携を支援するネットワークツール「地域連携支援ツール群」の開発と公開。第34回日本環境感染学会総会、神戸、2019年2月
- 2) 川上千晶、山岸拓也、松井珠乃、筒井敦子、矢原耕史、柴山恵吾、大石和徳 全国規模のバンコマイシン耐性腸球菌サーベイランスの公衆衛生対策への活用法の検討。第34回日本環境感染学会総会、神戸、2019年2月
- 3) 藤本修平、本間操、八東眞一、大石貴幸、岩崎澄央、静野健一、荻野 毅史、太田浩敏、八木哲也、村上啓雄、柴山恵吾、荒川宜親 「耐性菌条件/警告・案内定義メッセージ」の標準化と編集ツールの公開。第30

回日本臨床微生物学会総会、東京、2019年2月

2018年11月

- 4) 藤本修平、本間操、八束眞一、大石貴幸、岩崎澄央、静野健一、荻野毅史、太田浩敏、八木哲也、村上啓雄、柴山恵吾、荒川宜親 JANIS データを利用して薬剤耐性菌の地域拡散を調べよう 複数施設解析版 2DCM-web と関連ツールの開発と公開。第30回日本臨床微生物学会総会、東京、2019年2月
- 5) 島川宏一、川上小夜子、安齋栄子、平林亜希、筒井敦子、矢原耕史、柴山恵吾、菅井基行 JANIS 検査部門における検査材料別薬剤感受性集計の検討。第30回日本臨床微生物学会総会、東京、2019年2月
- 6) 川上小夜子、島川宏一、安齋栄子、平林亜希、筒井敦子、矢原耕史、柴山恵吾、菅井基行 厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)検査部門報告 2017年都道府県別薬剤耐性菌の分布状況。第30回日本臨床微生物学会総会、東京、2019年2月
- 7) 川上小夜子、島川宏一、安齋栄子、平林亜希、筒井敦子、矢原耕史、柴山恵吾、菅井基行 厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)検査部門報告 2008~2017年年报公開情報を中心に。第30回日本臨床微生物学会総会、東京、2019年2月
- 8) 鹿山鎮男、Le Nguyen Tra Mi、鈴木仁人、矢原耕史、横田和久、柴山恵吾、大毛宏喜、菅井基行 広島県内の医療施設において分離された中国由来 string test 陽性 blaKPC-2 保有 *K.pneumoniae* の解析。第30回日本臨床微生物学会総会、東京、2019年2月
- 9) 柴山恵吾 本邦の医療関連感染サーベイランスについて知ろう JANIS サーベイランスの概要。日本外科感染症学会総会、大阪、2018年11月
- 10) 文元礼、大塚菜緒、神谷元、蒲地一成 健常人における抗百日咳菌 IgA 抗体と抗 IgM 抗体の保有調査。第50回日本小児感染症学会総会、福岡、2018年11月
- 11) 砂川富正、神谷元、高橋琢理、有馬雄三、上月愛留、松井珠乃、蒲地一成、大塚菜緒、文元礼、大石和徳 百日咳新時代~新しいサーベイランスの導入と疫学の現状~。第50回日本小児感染症学会総会、福岡、
- 12) 上月愛留、神谷元、高橋琢理、有馬雄三、松井珠乃、蒲地一成、大塚菜緒、文元礼、大石和徳、砂川富正 全数把握疾患への変更により明らかになった日本の乳児百日咳の疫学。第50回日本小児感染症学会総会、福岡、2018年11月
- 13) 加藤はる シンポジウム4 食中毒の予防・原因究明対応に関する現在と未来展望:ボツリヌス症の発生に係る現況と課題。日本防菌防黴学会第45回年次大会 東京、2018年11月
- 14) 加藤はる ランチョンセミナー15 *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症 (CDI):一筋縄ではいかない細菌学的検査の話。第15回日本消化管学会総会学術集会、佐賀市、2019年2月
- 15) 加藤はる ランチョンセミナー1 *Clostridioides (Clostridium) difficile* (CDI)感染症(CDI)の細菌学的検査。第34回日本環境感染症学会総会・学術集会、神戸市、2019年2月
- 16) 妹尾充敏、加藤はる、柴山恵吾 *Clostridium difficile* 感染症に対する DNA ワクチンの開発。第92回日本感染症学会学術講演会第66回日本化学療法学会総会合同学会、岡山、2018年6月
- 17) 森茂太郎、金玄、田村敏生、前田百美、林原絵美子、Rizzi Menico、柴山恵吾 キノロン系抗菌薬の新規構造類縁体である BFF122 の抗結核菌活性と DNA gyrase に対する阻害活性。日本農芸化学会 2019年度大会、東京、2019年3月
3. その他(紀要・ホームページ等)
紀要
- 1) 森茂太郎 Crystal structure of the N-terminal deletion mutant of diadenosine polyphosphate phosphorylase from *Mycobacterium avium*. Photon Factory Activity Report 2017 Users' Report, 2018年7月, (http://pfwww.kek.jp/acr/2017pdf/u_reports.html)