

## 4.細菌第一部

### 部長 大西 真

#### 概要

当部では、多様な病原細菌に対する菌種内多様性の解析、病原機構の解明、新規検査法の開発に関する研究を行っている。また、肺炎球菌感染症に対する3種類のワクチン、4価髄膜炎菌コンジュゲートワクチンの検定検査、梅毒体外診断薬の承認前試験を担当するとともに、多様な病原細菌に対する行政検査あるいは臨床現場からの直接の検査依頼、レファレンス活動、病原体サーベイランスに係る業務を担当している。

腸管出血性大腸菌感染症の制御が困難な現状において、分離株間の同一性解析、さらには過去に分離された菌株との比較解析等、地方自治体からの要請が増している。今年度は、地方衛生研究所から送付される EHEC O157, O26, O111 菌株に加え、EHEC O103, O121, O145, O165 および O91 に関しても、迅速性、多検体処理に秀でている MLVA 法による解析を第一に行うこととなり、結果を速やかに返送するとともにデータの蓄積につとめた。ドラフトゲノムデータとその利用法について検討が進められた。

感染症研究国際ネットワーク推進プログラムの協力のもと、海外の研究拠点との連携を深めてきた。特に、岡山大学インド拠点、大阪大学タイ拠点、長崎大学ベトナム拠点との連携プロジェクトを引き続き実施した。今後は疫学解析にゲノムデータを十分に活用していくことが重要となる。また、これらの解析技術は腸管出血性大腸菌、コレラ菌にとどまらず、他の病原細菌の解析へ応用し、一部成果があげることができた。

劇症型溶血性レンサ球菌感染症、レジオネラ症、腸管出血性大腸菌感染症に関するレファレンス活動が進められた。赤痢菌、サルモネラ属菌、ビブリオ属菌、肺炎球菌、ボレリア属菌、薬剤耐性淋菌に関するサーベイランス等が進められ、感染症対策における基盤的情報の蓄積が進められている。特に、培養不能菌である梅毒トレポネーマに関して、国内伝播株のゲノム解析手法を用いた解析が開始され、検体から直接解析可能となった。

その他研究面においては、六室から構成される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、腸チフス菌、ビブリオ等の腸管感染症原因菌、レジオネラ、レンサ球菌、肺炎球菌、ボレリア、髄膜炎菌、レプトスピラ、淋菌、梅毒スピロヘータ、口腔細菌等)の検査法の開

発、分子疫学的手法の確立とその応用、薬剤耐性菌の疫学・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過程の分子機構の解明を目指した研究を従来に引き続いて行った。

平成29年度4月より、石原朋子が日本医療研究開発機構に2年間の予定で派遣された。また、7月より須藤直樹が任期付き研究員として着任した。

#### 業績

##### 調査・研究

##### I. 腸管感染症に関する研究

##### 1. 腸管出血性大腸菌 (EHEC) に関する研究

##### (1) EHEC の多様性解析

##### ア. EHEC の血清型別と重症例由来株

2017年に全国から受け付けたヒト由来の EHEC は 3,338 株であった。頻度の高い O 血清群 (O 群) の順に O157 (55.3%)、O26 (24.9%)、O103 (4.9%)、O111 (4.3%)、O121 (2.3%)、O145 (1.6%) で、その他は 59 の O 群、95 の血清型 (O:H 型) に分類された。ヒトの重症例 (血便、溶血性尿毒症症候群 [HUS]、脳症、死亡例など) 由来株はこのうち 1,138 株で、上記の 6 血清群に O165 を含めた 7 血清群で重症例由来株全体の 98% 以上を占めた [伊豫田 淳、小澤 さお美、竹本 歩、中島雪絵、李 謙一、泉谷秀昌、大西 真]。

##### イ. 重症例由来 EHEC の新規血清型の同定

2007-2017年にヒトの重症例から分離された O 群型別不能の EHEC 株について、これまでの研究で開発した大腸菌の血清型を遺伝学的に決定出来る O-/H-genotyping PCR 法による解析を行ったところ、少なくとも 10 種類の新規 O 群および 13 種類の新規 O:H 型の重症例由来 EHEC 株が存在することが判明した [伊豫田 淳、井口 純(宮崎大・農)、小澤 さお美、吉田 愛、竹本 歩、李 謙一、大西 真]。

##### ウ. HUS 患者由来の LEE 非保有型 EHEC の同定

アに記載の主要 7 血清群は志賀毒素 (Stx) 遺伝子に加えて locus of enterocyte effacement (LEE) を病原性遺伝子群として保有する。一方、LEE を保有しない EHEC による HUS 症例がいくつか報告されており、9 種類の異なる血清型に分離

されることが判明した。このうちの6種類(7株)はLEE保有型EHECには存在しない接着因子をコードする*saa*、*Stx*以外の細胞毒素をコードする*sub*を保有することから、これらはいずれもLEE非保有型EHECの重要な病原性遺伝子であると考えられる[伊豫田 淳、小澤 さお美、竹本 歩、李 謙一、大西 真]。

## (2) 分子疫学的解析

### ア. MLVA 解析

2016年に当研究所に送付され解析された腸管出血性大腸菌は3,362株であった。このうち血清群O157、O26、O111、O103、O121、O145、O165、O91として送付された3,182株についてMLVAによる型別を行った。また411株についてPFGEによる解析を実施した。MLVAについては890の型が同定された。最も多かった型は17m0121で257株であり、次いで16m0223(74株)、15m0278(56株)であった。17m0121は2017年8月に発生した広域食中毒事例関連株を含んでいた。[泉谷秀昌、伊豫田淳、李謙一、石嶋希、中島雪絵、齊藤康憲、竹本歩、大西真]

### イ. WGS および MLVA を用いたサーベイランスの高精度化

2017年度に広域の食中毒事例に関与した株を含む計369株のO157の全ゲノム配列を解読後、core genome (cg) SNP および cgMLST 解析を行い、従来法である MLVA 法との比較を行った。その結果、解析能としては cgSNP が最も高いことが明らかとなった。一方で、cgMLST は簡易的なゲノム解析、MLVA 法は迅速性および他検体処理において他の方法より優れており、目的に応じて使い分けることで効率的なサーベイランスが可能になると考えられた[李 謙一、伊豫田 淳、泉谷秀昌、小澤 さお美、大西 真]。

### ウ 腸管出血性大腸菌の分子疫学解析(データベースサーバー)

jpulsenet サーバーを設置し、腸管出血性大腸菌の PFGE 解析結果に関するデータベースをアップデートした。血清群 O157 については同サーバー上に IS-printing system の解析結果に関するデータベースをアップデートした。いずれのデータベースも研究班において、その活用について検討した。[泉谷秀昌、伊豫田淳、熊谷優子(秋田県健康環境センター)、平井昭彦(東京都健康安全研究センター)、松本昌門(愛知県衛生研究所)、勢戸和子(大阪府立公衆衛生研究所)、河合央博(岡山県環境保健センター)、世良暢之(福岡県保健環境研究所)、中島雪絵、齊藤康憲、竹本歩、大西

真]

### (3) HUS 患者由来の LEE 非保有型 EHEC の完全長ゲノム配列の決定

O113 など6種のO群のLEE非保有型EHECの完全長ゲノム配列をPacBioおよびIlluminaシーケンサーを用いて決定した。その結果、O86は*aggR*、その他の5株は*saa*、*sub*、*ehxA*および*espP*を保有し、これらが細胞への接着性や病原性に重要な役割を果たしていること示唆された。また、得られた完全長ゲノム配列を参照配列として用いることで、高感度にSNPおよび組換え領域を検出することが可能となり、より高精度な系統解析によるサーベイランスが可能になると考えられた[李 謙一、伊豫田 淳、小澤 さお美、大西 真]。

### (4) 血清診断によるEHEC-HUSの確定診断

EHECが不分離のHUS発症例(全体の約30%を占める)では、患者血清中の大腸菌O抗原に対する抗体の検出(血清診断)などでEHEC-HUSの確定診断となる。血清診断依頼があったHUS症例11例のうち、大腸菌O抗原に対する抗体陽性となったのは9事例であった。このうちO157抗体陽性が4例、O165抗体陽性が2例、O145抗体陽性が1例であった。その他のO群に対する抗体陽性が2例あり、これらの事例ではいずれも以下(5)で述べるEHECの分離と併せてEHEC感染によるHUS症例と確定した[伊豫田淳、小澤 さお美、竹本 歩、齊藤剛仁(疫学セ)、大西真]。

### (5) HUS 患者からの EHEC の分離同定

当初EHECが不分離とされたHUS発症例2事例について患者便を再検査したところ、1例はO165とO51(*stx*遺伝子として*stx2e*を持つ)のEHECが同時に分離され、もう1事例はO109とO70(いずれも*stx2f*を持つ)のEHECが同時に分離された。これらの計4株はそれぞれの患者血清中に凝集抗体が確認されたことから、いずれもHUS発症の原因と推定された。昨年HUS患者から分離した*stx2f*陽性の*E. albertii*と共に、希な*stx2*サブタイプを持つHUS由来株として注目される[伊豫田 淳、小澤 さお美、竹本 歩、李 謙一、石嶋希、大西 真]。

## 2. 赤痢菌に関する研究

### (1) 菌株の多様性および病原機構に関する研究

#### ア 赤痢菌の分子疫学解析

2017年に当研究所に送付された赤痢菌98株についてパルスフィールドゲル電気泳動法(PFGE)およびmultilocus

variable-number tandem-repeat analysis (MLVA)による分子疫学解析を行った。菌株の内訳は *S. sonnei* 70 株、*S. flexneri* 25 株、*S. boydii* 2 株、*S. dysenteriae* 1 株であった。*Shigella sonnei* では 2017 年に 48 の MLVA 型が検出された。[泉谷秀昌、森佳津美、竹本歩、大西真]

イ 病原性の発現メカニズムにもとづいた、広汎な血清型に作用する赤痢ワクチン候補株の開発

これまで、多数の血清型で構成される赤痢菌群に共通に効果を示すワクチンは実用化されていない。細菌第一部では赤痢の病原性が発現するメカニズムの研究から、赤痢菌群に共通する病原因子である III 型分泌装置 (T3SS) の発現が増える一方、ストレス応答の不調で宿主から排除されやすい変異 (*hfq*) を同定した。

これが血清型を超えた防御効果を示すワクチンとして利用できないか調べるため、インド国立コレラ・腸管感染症研究所 (NICED) と共同研究を進め、この変異を利用したワクチン候補株が、モルモットを用いた複数の実験系で血清型の壁を超えて、現在の流行株であるソンネ菌と、志賀毒素遺伝子をもつ志賀菌に対して、低い副反応で防御効果を示すことを明らかにした。また免疫した個体の産生する抗体がこれらを含む赤痢菌群に反応することを証明した。

効果的に免疫が誘導されるメカニズムとして、ワクチン候補株では T3SS の発現が増加している上に、変異による生存性の減弱によって通常の感染量をはるかに超えた菌の投与が可能であることが考えられた。これまで、赤痢菌の病原性の減弱は困難で、血清型に依存する従来タイプのワクチンも実用化されていない。まだ動物実験の段階ではあるが、血清型が全く異なる菌に対して効果が見られたことは、今後の発展に期待できそうである。[三戸部治郎]

### 3. サルモネラ属菌に関する研究

#### (1) 菌株の多様性および病原機構に関する研究

チフス菌、パラチフス A 菌のファージ型別

2017 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 13 株であった。チフス菌では、ファージ型 E1 が 11 株と最多となった。パラチフス A 菌ではファージ型 1 が 5 株検出され最多となり、それに次いでファージ型 2 が 4 株検出された。[森田昌知、泉谷秀昌、大西真]

イ 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

2017 年に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を検討した。ニューキノロン系薬剤 3 薬剤、第 3 世代セファロスポリン系薬剤 2 剤、その他従来の治療薬等合計 16 剤を用いた。感受性試験の結果、ニューキノロン薬に対して非感受性となるナリジクス酸耐性菌の割合はチフス菌で 83.9%、パラチフス A 菌で 76.9%であった。両菌とも第 3 世代セファロスポリンに耐性を示す株は検出されなかった。[森田昌知、泉谷秀昌、大西真]

ウ サルモネラの血清型別、遺伝子型別、ファージ型別

2017 年に当研究所に送付されたサルモネラ株は 190 株であった。血清型は 18 種類からなり、上位 6 位は Enteritidis、Montevideo、Infantis、Thompson、Saintpaul、Typhimurium であった。これらは、*Xba*I 消化による PFGE 解析により 39 パターンに分かれた。血清型 Enteritidis 109 株についてファージ型別を実施し、ファージ型 (PT) 47 が 84 株、PT21 が 13 株、PT14c が 5 株となった。[泉谷秀昌、森佳津美、竹本歩、大西真]

エ 保菌者サルモネラ O4 群の血清型別と薬剤耐性

2013 年に分離された保菌者由来サルモネラ O4 群 208 株について血清型別及び薬剤感受性試験を実施した。上位 5 位は Schwarzengrund、I 4:i:-、Typhimurium、Saintpaul、Agona であった。122 株が何らかの薬剤に耐性を示し、耐性パターンとしては、ABPC + SM + TC3 剤耐性、SM + TC + KM3 剤耐性、SM + TC2 剤耐性、が多く観察された。[泉谷秀昌、森佳津美、竹本歩、大西真]

### 4. ビブリオ属細菌に関する研究

#### (1) 菌株の多様性および遺伝子水平伝播に関する研究

ア コレラ菌の分子疫学解析

2016 年に当研究所に送付されたコレラ菌は 5 株であり、いずれも O1 であった。2 株は遺伝子型が一致したが、それ以外の 3 株はいずれも異なる遺伝子型を示した。[泉谷秀昌、森佳津美、荒川英二、森田昌知、大西真]

イ *V. cholerae* のゲノム解析

国内及びアジア地域で分離された *V. cholerae* のゲノム DNA を精製し、次世代シーケンサーによりゲノム配列を継続的に取得している。これまでに *V. cholerae* 及び他のビブリオ科細菌も含め約 1300 株のドラフト配列を取得した。全ゲノム配列を基盤とした系統解析により、インド・コルカタとバングラデッシュ・ダッカでは、両地域ともベンガル湾に面しているも

の、流行株の遺伝系統とその消長に地域差があることが明らかとなった。[森田昌知、荒川英二、泉谷秀昌、大西真]

ウ *Vibrionaceae* および *Aeromonadaceae* の同定および型別  
平成 29 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 10 株で、*Vibrio cholerae* O1 が 7 株であり、うち 5 株は海外渡航歴のある患者由来株で小川型であったが、2 株は海外渡航歴の無い患者由来株で稲葉型であった。国内発生の患者はいずれも高齢者で、同居者からの分離もなく、喫食調査などからも原因は明らかとならなかった。その他、国内例の *Vibrio vulnificus* 2 株(同一患者由来) および *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139 1 株であった。[荒川英二、森田昌知、泉谷秀昌]

エ 単一染色体を保有するコレラ毒素産生性 O1 株の同定

コレラ菌やビブリオ属細菌の染色体数は通常 2 本である。コレラ菌臨床分離株のゲノム解析を行い、1 本の染色体を持つコレラ毒素産生性 O1 株を世界で初めて同定した。この株では、2 本の染色体の間で相同組換えが起こり、単一の染色体が形成されていた。[山本章治、李謙一、森田昌知、荒川英二、泉谷秀昌、大西真]

オ エルシニアの血清型別

2017年に当研究所の送付されたエルシニア属菌は13株であり、*Y. enterocolitica*が12株、*Y. pseudotuberculosis*が1株であった。後者の血清型はO:1であった。*Y. enterocolitica*の血清型はO:3が9株、O:8が2株、O:9が1株であった。[泉谷秀昌、森佳津美、竹本歩、大西真]

(2) 検査法開発に関する研究

ア *V. cholerae* の LPS 合成遺伝子領域の解析および比較  
*V. cholerae* の O 血清群は現在 207 種類あり、その中にはコレラの原因菌である O1、O139 も含まれており、世界的に疫学解析に利用されている。次世代シーケンサーを利用して 207 種類全ての O 血清群の全塩基配列を解読し、そこから O 抗原合成遺伝子領域の抽出を試みた。109 種類の O 血清群が 1 つの contig として O 抗原合成遺伝子領域を抽出できた。さらに複数の contig に分かれたものについても、gap を walking により繋げ、さらに 47 種類について全塩基配列が解読された。これら 156 種類の O 血清群の遺伝子領域中の ORF についてそのアノテーションから、機能について分類、マッピングを行い、遺伝子構造の比較を行った。[荒川英二、森田昌知、泉谷秀昌、大西真; 浦井誠、宮崎義継(真菌部)]

イ *V. fluvialis/V. furnissii* の O 抗原領域の遺伝子解析

中国のヒト下痢症および環境から分離された *V. cholerae* と *V. fluvialis* において、疫学解析に利用される O 血清型別を行うにあたっては抗 O 血清が必要とされる。これを O 抗原遺伝子群を調べることで簡易に推定することを目的として、まず *V. fluvialis* の中国での分離頻度の高い O 抗原型について、ゲノム解析データから O 抗原遺伝子領域の抽出を行い、そこからその O 抗原型特異的 PCR の開発について検討を開始した。[荒川英二; Kan Biao(中国 CDC)]

II. 呼吸器感染症ならびに侵襲性感染に関する研究

1. *Streptococcus* 属に関する研究

(1) 菌株の多様性解析と疫学的解析

ア 日本における 2016 年の非侵襲性 A 群レンサ球菌感染症患者分離株の T 型別

2016 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、837 株であり、すべての株に対して T 型別を行った。分離頻度の高かった T 型は、T1 (197/837, 23.5%)、T12 (161/837, 19.2%)、T4 (117/837, 14.0%)、TB3264 (97/837, 11.6%)、T3 (88/837, 10.5%)であった。T1 型の分離比率は、2014 年以降、増加傾向である (2014 年, 11.9%、2015 年, 14.4%、2016 年, 23.5%)。T12、T4 型は、毎年、高い分離比率を示している。TB3264 型の分離比率は、減少傾向にある (2014 年, 27.1%、2015 年 15.8%、2016 年, 11.6%)。T3 型は増加傾向にある (2014 年, 1.6%、2015 年 9.8%、2016 年, 10.5%)。[池辺忠義、大西真、熊田裕子 (福島衛研)、大屋日登美 (神奈川衛研)、奥野ルミ (東京健安研セ)、内田薫 (富山衛研)、山口貴弘 (大阪公衛研)、大塚仁 (山口環保セ)、神田由子 (大分衛環研)、The Working Group for  $\beta$ -hemolytic Streptococci in Japan]

イ 日本において 2016 年に分離された劇症型 A 群レンサ球菌感染症患者分離株の T 型別、emm 遺伝子型

2016 年、A 群レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症(STSS)の報告が 151 症例あった。143 例が *S. pyogenes*、8 例が *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* による症例であった。

最も分離された型は、T1 型であり、昨年より高い分離比率であった(2014 年, 39.2%; 2015 年, 38.7%; 2016 年, 49.7%)。また、咽頭炎由来株の分離比率(23.5%)に比べ、高い分離比率を示している。次いで、TB3264 型が多く、その分離比率は昨年と比較して減少した(2015 年, 25.5%; 2016 年, 16.1%)。次いで T3 型が多く、昨年と比較して分離比率が増加した(2015 年, 6.6%; 2016 年, 8.4%)。この 3

つの型で全体の70%以上を占めていた。

STSSの確定診断例151例中、*emm1*型が72例(47.6%)と最も多く、次いで*emm89*型が25例(16.6%)、*emm3*型が13例(8.6%)と多かった。2015年と比較し、*emm1*型は、37.6%(41/109)から47.6%(72/151)に増加した。*emm89*型は23.4%(26/109)から16.6%(25/151)に減少した。*emm3*型は、6.4%(7/109)から8.6%(13/151)に増加した。[池辺忠義、大西真、熊田裕子(福島衛研)、大屋日登美(神奈川衛研)、奥野ルミ(東京健安研セ)、内田薫(富山衛研)、山口貴弘(大阪公衛研)、大塚仁(山口環保セ)、神田由子(大分衛環研)、The Working Group for  $\beta$ -hemolytic Streptococci in Japan]

ウ 日本における劇症型/重症溶血性A群レンサ球菌感染症の薬剤感受性試験

2016年に劇症型/重症溶血性レンサ球菌感染症を引き起こしたA群レンサ球菌151株について薬剤感受性試験を行った。全ての株において、ペニシリンG、アンピシリン、セファゾリン、セフトキシム、メロペネム、リネゾリドに対して感受性を示した。クリンダマイシンに対して2.6%(4/151)の株が耐性を示し、薬剤耐性遺伝子としてすべての株が*ermB*遺伝子を保有していた。2014年以降(2014年、16.2%(12/74)、2015年8.3%(9/151))分離率が減少傾向である。[池辺忠義、大西真、熊田裕子(福島衛研)、大屋日登美(神奈川衛研)、奥野ルミ(東京健安研セ)、内田薫(富山衛研)、山口貴弘(大阪公衛研)、大塚仁(山口環保セ)、神田由子(大分衛環研)、The Working Group for  $\beta$ -hemolytic Streptococci in Japan]

エ 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遺伝子型別

2016年、G群レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の報告が76例あった。菌種はすべて、*S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*であった。劇症型感染症患者分離株の*emm*遺伝子型別を行った結果、*stG6792*型が31例(40.8%)と最も多く、次いで、*stG485*が10例(13.1%)と多かった。[池辺忠義、大西真、熊田裕子(福島衛研)、大屋日登美(神奈川衛研)、奥野ルミ(東京健安研セ)、内田薫(富山衛研)、山口貴弘(大阪公衛研)、大塚仁(山口環保セ)、神田由子(大分衛環研)、The Working Group for  $\beta$ -hemolytic Streptococci in Japan]

オ A群、G群以外の劇症型レンサ球菌感染症のサーベイランスと起因株の血清型、遺伝子型

2016年、B群レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌

感染症の報告が32例あった。菌種はすべて、*S. agalactiae*であった。血清型は、Ib型が最も多く10例(31.3%)であり、次いでV型が8例(25.0%)、III型が6例(18.8%)であった。

2016年、C群レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の報告が2例あった。菌種は1例が*S. constellatus* subsp. *pharyngis*であった。もう1例は、*S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*であり、*emm*遺伝子型は、それぞれ*stC1400*であった。[池辺忠義、大西真、熊田裕子(福島衛研)、大屋日登美(神奈川衛研)、奥野ルミ(東京健安研セ)、内田薫(富山衛研)、山口貴弘(大阪公衛研)、大塚仁(山口環保セ)、神田由子(大分衛環研)、The Working Group for  $\beta$ -hemolytic Streptococci in Japan]

カ 小児侵襲性感染症由来原因菌の疫学調査

日本医療研究開発機構研究費(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 ワクチン実地使用下における有効性・安全性及びその投与方法に関する基礎的・臨床的研究)の研究分担者として、日本国内10道県の小児の侵襲性感染症より分離された肺炎球菌およびGBSの血清型別、薬剤感受性試験、シーケンスタイプピングを行った。[常 彬、菅 秀(国立病院機構三重病院)]

キ 成人侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)由来原因菌の疫学調査。厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの構築に関する研究)の研究分担者として、日本国内10道県の成人IPD由来肺炎球菌の血清型別、薬剤感受性試験、シーケンスタイプピングを行った。[常 彬、大石和徳(感染症疫学センター)]

(2) 肺炎球菌の病原因子・宿主応答に関する分子基盤構築

肺炎球菌はヒトの上気道部に常在する日和見感染菌であり、小児や高齢者では重篤な侵襲性肺炎球菌感染症を引き起こす。近年、血清型交代現象によりワクチンが効かない血清型の肺炎球菌が増加している。また、臨床分離される肺炎球菌の50%以上がペニシリン耐性であり、多剤耐性肺炎球菌の出現も報告されている。このことから、本研究では血清型に依存しない新規予防法・治療法の開発に必要な、肺炎球菌の病原因子と宿主因子との相互作用について知見を蓄積することを目的として解析を行った。肺炎球菌侵襲性感染において肺炎球菌は、咽頭上皮細胞への付着・侵入、上皮細胞内の通過後組織下への移行を経て血流に到達する。本研究

では、一次バリアである粘膜上皮細胞内において感染を成立させるために必要な病原因子、および菌の排除に必要な宿主因子について、特にオートファジー誘導に焦点を当てて解析を行った。その結果、ユビキチン-p62-LC3 カージレセプターにより誘導された選択的オートファジーによって肺炎球菌が殺菌され、その誘導には肺炎球菌の保有するニューモリシンが必要であることが明らかになった。さらに、詳細な解析の結果、その誘導には細胞内膜輸送に関与する Rabファミリーでありゴルジ体に局在する Rab41 と、ユビキチン化における E3 リガーゼである Nedd4-1 を介した K63 型ユビキチン鎖形成が必要であることが明らかになった。これらの結果は、細胞内に侵入した肺炎球菌と宿主との間に新たな攻防の局面が存在することを示唆している。[小川道永]

## 2. レジオネラ属菌に関する研究

### (1) 遺伝子型別に関する研究

ア *Legionella pneumophila* 臨床分離株の SBT 法による遺伝子解析

レジオネラ・レファレンスセンターで平成 29 年度に収集した *Legionella pneumophila* 臨床分離株 88 株（血清群 (SG) 1 が 77 株、SG3 および SG5 が各 3 株、SG2 および SG9 が各 2 株、SG4 が 1 株）について、SBT 法による遺伝子型別を実施した。これには、平成 29 年 3 月に入浴施設で発生し、確定患者数としては本邦最大となったレジオネラ集団感染事例（患者数 58 名）に由来する 24 株が含まれる。24 株の内訳は、ST2398 が 14 株、ST2399 が 9 株、ST2506 が 1 株で、いずれも新規遺伝子型であった。残りの 64 株は、54 種類の遺伝子型に分けられ、そのうち 14 種類が新規遺伝子型であった。入浴施設が感染源と推定されているのが 3 分の 1、6 分の 1 は土壌あるいは塵埃等が感染源であると推定されている。4 割が感染源不明で、残りの 1 割が水槽など種々の水系と推定されている。

平成 29 年度末現在で、合計 603 株の *L. pneumophila* 臨床分離株が収集され、ST1 から ST2593 まで 235 種類の遺伝子型に分けられた。遺伝子型と菌が生息する環境に関連性が見られ、遺伝子型別は感染源を推測する手がかりになると考えられる。[前川純子；千田恭子（仙台市衛研）；大屋日登美（神奈川衛研）；磯部順子（富山衛研）；田中 忍（神戸市環境研）；平塚貴大（広島県総技研保健環境セ）；吉野修司（宮崎県衛環研）；倉 文明（バイオ）、大西 真；The Working Group for *Legionella* in Japan]

イ *Legionella pneumophila* の MLVA 法による遺伝子型別  
*L. pneumophila* において、利便性の高い分子タイピン

グ法である MLVA 法を用いて、117 種類の ST (sequence type) を含む *L. pneumophila* 血清群 1 の菌株コレクション 315 株（臨床分離株 133 株、浴槽水由来 55 株、冷却塔水由来 48 株、修景水・噴水由来 18 株、シャワー水由来 25 株、土壌由来 36 株）の解析を行ったところ、168 種類の MLVA タイプに分類された。MLVA の分解能は、SBT 法と比較して同等の値を示した。また、過去の集団事例において、臨床分離株 45 株、浴槽水由来 21 株、浴槽ふきとり由来 22 株の MLVA を行い、PFGE および SBT のタイピング結果と比較したところ、MLVA 型は、PFGE および SBT のタイピングと概ね相関した。以上の結果から、簡便な MLVA タイピングは、感染源の推定のための遺伝子型別の迅速なタイピング方法として期待できると考えられた。[中西典子、田中 忍、野本竜平（神戸市環境研）；平塚貴大（広島県総技研保健環境セ）、前川純子]。

### (2) レジオネラ属菌の検査法

ア 比色系パルサー法によるレジオネラ属菌検出の特異性

レジオネラ属菌の 16S rRNA をターゲットとして遺伝子増幅せずに生菌のみを迅速に検出できる比色系パルサー (PALSAR : Probe Alternation Link Self-Assembly Reaction) 法について、レジオネラ 53 菌種 79 菌株および、非レジオネラ属菌 15 菌種 18 菌株の培養菌を用いた検討を行った。レジオネラ属菌 79 菌株は全て検出され、検出限界は  $1.0 \times 10^0$  CFU ~  $3.6 \times 10^4$  CFU であった。 $1 \times 10^6$  CFU/mL に調整した非レジオネラ属菌 15 菌種 18 菌株はすべて陰性であった。比色系パルサー法によるレジオネラ属菌生菌迅速検出キットは、特異性が高いことが示された。[森中りえか、原口浩幸（株式会社ファスマック）、倉 文明（バイオ）、伊豫田淳、小川道永、高橋英之、中尾龍馬、常 彬、三戸部治郎、山本章治、前川純子]

### イ レジオネラ属菌検査精度管理サーベイ

厚労科研レジオネラ研究班のサポートのもと、日水製薬株式会社を実施母体としたレジオネラ属菌検査精度管理サーベイが 2017 年度に行われ、全国 173 の検査機関が参加した。レジオネラ研究班への協力機関として参加した地方衛生研究所等 71 機関については、独自に集計・解析を実施し、2015、16 年度の結果と比較した。3 年連続参加した機関は 58 機関あり、そのうち今年度目標良好範囲外の結果を報告した 16 機関中 4 機関は 3 年連続で同様の結果を報告し、7 機関は 3 回の外部精度管理中 2 回目目標良好範囲外を報告していた。特定のいくつかの機関に

については、検査手技の再確認が必要と思われた。以上のことから、本外部精度管理サーベイは、検査手技の安定性を確認し、不安定な機関へ検査手技の検証を促すことができる方法であり、今後さらにシステムの検討を重ね、継続的かつ安定したサーベイの実施が望まれる。[森本 洋、小川恵子、渡邊涼太(北海道衛研);磯部順子、金谷潤一(富山衛研);黒木俊郎、大屋日登美(神奈川衛研);佐々木麻里(大分県衛環研)、緒方喜久代(大分県薬剤師会検査セ)、田中 忍(神戸市環保研)、千田恭子(仙台市衛研)、平塚貴大(広島県総技研保健環境セ)、武藤千恵子(東京都健安研)、山口友美(宮城県保環セ)、吉野修司(宮崎県衛環研)、倉 文明(バイオ)、前川純子]

### (3) 浴槽水のレジオネラ消毒法の開発に関する研究

ア 空気洗浄と高濃度塩素消毒を併用した砂ろ過器のろ材の洗浄方法(エアレーション・リフレッシュ法)の提案

温浴施設に一般的に導入されているろ過器の1つに砂ろ過がある。砂ろ過器の内部には微生物の餌となる汚れ(有機物)が蓄積する。その汚れを排出するために週に1回以上の逆洗浄を行っているが、逆洗効果が不十分であれば汚れが残留し、砂ろ過器がレジオネラ属菌の温床、供給装置に成りかねない。砂ろ過器の逆洗浄の効果を高めるために、既存施設の砂ろ過器において、手動操作で行う空気洗浄と高濃度塩素消毒を併用した砂ろ過器洗浄方法(エアレーション・リフレッシュ法)を適用し、効果を検証した。本エアレーション・リフレッシュ法は、逆洗後の排出液と砂ろ過器内部の濁度等に大きな改善が認められ、砂ろ過器内の汚れの排出効果が大きいことを確認した。これを短い周期で行い、砂ろ過器内の衛生状態を良好に保つことを提案したい。[中臣昌広(文京区文京保健所)、斎藤利明、木村哲也、田中悠樹、小森正人(株式会社ヤマト)、泉山信司(寄生動物部)、前川純子]

イ 入浴施設及び医療機関におけるレジオネラ汚染実態調査

入浴施設及び医療機関の給水系及び給湯系におけるレジオネラ汚染の実態調査を行い、汚染予防対策を確立することを目的として調査を行った。神奈川県内の1入浴施設においては、カラン・シャワーにレジオネラ属菌による継続的な汚染が検出され、対策を実施して、効果を検証した。高置貯湯槽とカラン・シャワー及びその間の配管への高濃度塩素消毒を施したところ、施術後はレジオネラ属菌は培養にて検出されなくなったが、その後の経過を追ったところ、レジオネラ属菌が検出されるよう

になった。そこで、高置貯湯槽の前に塩素添加装置を設置し、貯湯槽と配管中の温水の消毒を行うこととした。消毒開始後の調査では、培養によりレジオネラ属菌が検出された。医療機関については、これまでの調査によりレジオネラ属菌汚染が明らかとなっている医療機関の給水系・給湯系の汚染状況を詳細に調査した。その結果、給水系と給湯系のいずれもがレジオネラ属菌により汚染されていた。初流水に比して3L流水後及び3分間(9L)流水後に採取した試料のレジオネラ属菌数及び従属栄養細菌数が減少していたことから、レジオネラ属菌及び従属栄養細菌が蛇口とその近辺の配管中で増殖していることが推測された。[黒木俊郎、大屋日登美、陳内理生、政岡智佳、中嶋直樹(神奈川県衛生研究所)、泉山信司(寄生動物部)、前川純子]

ウ モノクロラミン消毒効導入スキームの構築と消毒効果の検証

厚生労働省のレジオネラ防止対策マニュアルが改正され、浴槽水に対するモノクロラミン消毒が記載された。本研究ではその普及を目的に、営業施設におけるモノクロラミン消毒の導入スキームを構築した。モノクロラミンであっても泉質によっては効果が減ることから、対象泉質に対するモノクロラミンの濃度変化の検証が必須の最重要項目であった。これまで遊離塩素での消毒効果が期待できず、モノクロラミンの消毒効果も難しいと思われたヨウ化物イオン、臭化物イオンを含むフミン質有機物泉においても注入方法を工夫することで一定の消毒効果が得られた。実運用に際して、施設ごとにモノクロラミンの注入方法を検討する必要性もスキームに加えられた。[長岡宏美、森主博貴、水本嗣郎、村田学博(静岡県環境衛生科学研究所)、杉山寛治(株式会社マルマ)、市村祐二、青木信和(ケイ・アイ化成株式会社)、泉山信司(寄生動物部)、前川純子]

### 3. 髄膜炎菌に関する研究

#### (1) 菌株の多様性および疫学解析

ア 本年度に発生した髄膜炎菌性感染症の起炎菌株の疫学的解析

本年度は44株の国内分離株が収集され、その血清学的及び分子疫学的解析を行なった。それらの髄膜炎菌株の血清型はY群28株、B群7株、W群1株及びnon-typableが8株であった。MLST法による分子疫学的解析の結果は血清群Yの株はST-23が13株、ST-1655(ST-23 complex)が14株、ST-13126(ST-167 complex)が1株、ST-13126(ST-167 complex)であった。血清群B

の株は ST-2057 が 4 株、ST-687、ST-467 (ST-267 complex)、ST-437 (ST-41/44 complex)、ST-3496 (ST-231 complex)、ST-13468 (ST-41/44 complex)、ST-13100 (ST-2057 complex)、が各 1 株ずつであった。血清群 W の株は ST-11、non-typable の血清群は ST-11026 が 4 株、ST-198 が 2 株、ST-13109 (ST-254 complex)、ST-13129 (ST-198 complex) が各 1 株であった。

今年度の分離株の中では、例年通り ST-23 complex に属する分離株が依然として国内で多く分離されることが注目される。日本の侵襲性髄膜炎感染症の起炎菌の大部分は血清群 Y、ST-23&1655 で占められていることになり、本年度の結果から日本の髄膜炎菌の分布としてはやはりこの株が潜在している可能性が推測される。また、昨年度も議論したが、non-typable の株は基本的には非侵襲性の患者の非侵襲部位（喀痰など）の分離例がほとんどであるが、近年は血液からの分離も認められるようになってきた。本年度は髄液からの分離例も一例認められ、non-typable の髄膜炎菌も国内の「髄膜炎菌プール」のサブポピュレーションとして国内の髄膜炎菌感染症の危機を脅かす可能性は否定できない。

また、ST-13126 (ST-167 complex)、ST-467 (ST-267 complex)、ST-3496 (ST-231 complex)、といった、新規遺伝子型の株であると共その派生由来株と推測される株（カッコ内の遺伝子型）の株さえも過去の国内分離株では検出されなかった遺伝子型であり、例年に比べてこういった傾向が今年度は強くなってきた可能性が考えられた。来年度のラグビーワールドカップ、再来年度のオリンピック・パラリンピックの日本での開催が予定されており、海外から日本へのヒトの流入の増加が予想され、国内で分離される髄膜炎菌株のプロファイルの変化を注視していく必要であろう。[高橋英之、加賀優子、福住宗久、神谷元、砂川富正、(感染症疫学センター)、大西真]

#### イ 神戸で発生した侵襲性髄膜炎菌感染症の起炎菌ニューキノロン耐性髄膜炎菌株の解析

神戸で発生した、4 歳女兒の侵襲性髄膜炎菌感染症の起炎菌を解析した結果、シプロフロキサシンに対する MIC が 0.25 諍g/ml を示し、シプロフロキサシンに対して耐性を示すことが明らかとなった。そこで、さらに血清学的及び分子疫学的解析を行なった結果、血清群 C、ST-4821 であることが明らかとなった。日本国内では臨床分離株が血清群 B と Y が非常に多い状況を考慮しても血清群 C は珍しく、ST-4821 に分類される国内分離株は本件が初めてであった。さらに、ST-4821 はシプロフロキサシン耐性髄膜炎菌として中国での分離例が非常に多いことが報告されており、本件は港町であ

る神戸における輸入感染の可能性が考えられた。上述のように、来年度のラグビーワールドカップ、再来年度のオリンピック・パラリンピックの日本での開催が予定されており、本件はそのモデルケースとして考えられる症例と解析結果であると考えられた。[高橋英之、森田昌知、大西真、川崎悠、松原康策(西神戸医療センター)]

ウ 東京で発生した侵襲性髄膜炎菌感染症の起炎菌の解析  
東京都で発生した、27 歳女性の侵襲性髄膜炎菌感染症の起炎菌の血清学的及び分子疫学的解析を行なった。その結果、血清群 W、ST-11 であることが明らかとなった。日本国内では臨床分離株が血清群 B と Y が非常に多い状況を考慮しても血清群 W は珍しく、ST-11 に分類される国内分離株も非常に稀有である。さらに、ST-11 はヨーロッパを中心とした地域で C 群 conjugate ワクチンが導入されて以降、ワクチンの選択圧によって C 群が W 群に capsule switching で莢膜多糖体合成遺伝子が変化した株であり、そういう観点から世界的に近年発生した株が輸入感染により国内に入ってきた可能性が考えられた。[高橋英之、森伸晃、(東京医療センター)]

#### (2) 病原機構に関する研究

ア 髄膜炎菌システイントランスポーターの病原性因子としての機能解析

昨年度、髄膜炎菌の臨床分離株の中でヒト脳血管内皮細胞 (HBMEC) への *in vitro* における感染能の高い株 9 株と低い株 9 株の外膜タンパクを抽出し、TMT ラベリング法を用いた網羅的なタンパク発現量の比較を行ない、システイン輸送に関与するシステイン(Cys)結合蛋白 Cbp が髄膜炎菌の病原性に関与する可能性を見出した。そこで、さらなる解析を行い以下のような結果を得た。その結果、(1)cbp 欠損株において髄膜炎菌の細胞侵入能が野生株と比して約 1/100 まで減少する事が確認された。(2)cbp 遺伝子を含むオペロン因子群(*cts* 遺伝子群)の相補で抑圧された、(3)HBMEC への侵入能の低下と回復は Cys 取り込み活性と相関性が認められた、(4)cbp 変異株においても野生株同様 ezrin の集積は認められた、(5)*cts* 変異株はグルタチオン(GSH)合成酵素破壊株と同等の HBMEC 内での生存率が低下していた、(6)GSH の合成量は GSH 合成酵素破壊株と同じレベルまでは低下しておらず、野生株の約半分しか低下していなかった、(7)GSH は ROS 抵抗性を示す抗酸化作用を持つことが知られているが、*in vitro* においては cbp 変異株は ROS 抵抗性を優位に示した、(8)完全培地では cbp 変異株は野生株と変わらない生育を示したが、Cys を欠如させた合成培地では野生株は 50 μM の Cys の添加で十分な生育が相補されたが、cbp 変



異株は 300 $\mu$ M 以上の Cys の添加が完全な生育欠損の抑圧に必要であった。以上の結果から、髄膜炎菌の髄膜炎菌の CTS を介した Cys の取り込みは Cys 量が極めて少ない HBMEC 内で、GSH の産生に利用する一方で、髄膜炎菌の宿主細胞内での維持・生育に必須であり、nutrient virulence factor として機能することが示された。[高橋英之、柳沢達男、横山茂之(理研)、Kwang Sik Kim (Johns Hopkins Univ)]

イ 糖転移酵素 EarP・翻訳因子 EF-P 複合体の構造から明らかになった EF-P(Arg32)ラムノシル化の反応メカニズム

遺伝暗号情報に従いタンパク質が合成される翻訳段階においてはリボソーム、翻訳因子、アミノアシル tRNA 合成酵素(aaRS)など様々な成分が精密にその役割を果たしている。翻訳因子 EF-P は tRNA の L 字構造を擬態するタンパク質で、プロリンが連続する配列(プロリンストレッチ)において起こるリボソームの停滞を解消し、翻訳を正常に戻す役割を担う。大腸菌やサルモネラ菌では L 字先端にある Lys34 の  $\beta$  リジル化修飾が EF-P の活性には重要であるが、一方で EF-P の  $\beta$  リジル化に関わる酵素は、大腸菌、サルモネラ菌、赤痢菌など細菌全体の 3 割弱のみに存在し、残り 7 割以上の細菌には存在しない。近年になり緑膿菌や髄膜炎菌などの一部の細菌において、糖転移酵素 EarP が EF-P の Arg32(大腸菌 EF-P の Lys34 に相当する)をラムノシル化修飾すること、EF-P のラムノシル化は EF-P の活性、菌の生育、感染性、抗生物質耐性に重要であることが明らかになった。

今回、我々は髄膜炎菌由来の EarP 単体、補因子 dTDP ラムノース結合型、EF-P 複合体の結晶構造を解明すると共に、生化学的解析、構造モデリングの結果から、EF-P の Arg32 へラムノースの転移が起こる際、ラムノースの形が「いす型」から「ねじれ舟」型に反転することで反応が促進されるという新たな反応メカニズムを解明した (Sengoku *et al.*, *Nat. Chem. Biol.* **14**, 368-374, 2018)。EarP は淋菌・緑膿菌・百日咳菌などの臨床的に重要な病原菌にも保存されており、本研究で得られた立体構造と反応メカニズムの知見は、これらの EarP を持つ病原性細菌にのみ有効な抗菌剤の開発にも道を開くと期待される。[高橋英之、柳沢達男、仙石徹、横山茂之(理研)]

### III. ボレリアならびにレプトスピラ感染症に関する研究

#### I. ボレリア感染症に関する研究

##### (1) ボレリア感染症の疫学研究

アフリカ南部の回帰熱未調査国で、患者より新規回帰熱ボレリアの分離に成功した。ボレリア分離株 DNA を材料

に MiSeq 等を用い、常法に従いシーケンスを行った。得られた配列は CLC Genomics Workbench Genome Finishing module を用いてハイブリッドアセンブルし、コンプライトゲノム配列を取得した。ゲノム配列は、遺伝研スーパーコンピュータに構築された MiGAP パイプラインを用いてアノテーションを行った。得られたゲノム配列をもとにボレリア属細菌の MLST 型別と系統解析を行い、本研究で分離された患者由来株は米国で回帰熱病原体となっている *Borrelia johnsonii* ならびに *B. turicatae* 等の新世界型ボレリアと近縁であることが明らかとなった。ついで、その感染経路を探索する目的で、患者がヒメダニ刺咬を受けた地域での野生動物の捕獲ならびにボレリア検出を試みた。患者がダニ刺咬を受けた場所に生息した *Ornithodoros feinii* ならびにコウモリから病原体が分離検出された。この地域ではコウモリを保菌宿主とし、ヒメダニが伝播する新型回帰熱が潜在していることが強く示唆された。[川端寛樹、佐藤梢(細菌第一部)、邱永普、中尾亮、杉本千尋他(北海道大学)]

#### (2) 新興回帰熱ボレリアの病原機構に関する研究

新興回帰熱ボレリア *Borrelia miyamotoi* の病原性解析のためのツール開発を目的として、ライム病ボレリア血清感受性 *B. garinii* 株を用いた遺伝子導入系の確立を行った。試験に用いた 8 株中 1 株のみ形質転換が可能であった。pBSV2 を用いた場合の本株の形質転換効率は 19 transformants /  $\mu$ g DNA であり、海外で報告された *B. garinii* G1 株の 380 倍の形質転換効率を示した。次いで *B. miyamotoi* draft genome 配列より、表層抗原をコードすると推定された 90 orf 中、74 orf について *B. garinii* へ、各々導入し、血清感受性などを評価するためのアーカイブを構築した。これら 74 orf 中、ボレリア属の P35 superfamily の一部と考えられる 2 遺伝子 (T-027, T-076) が親株へ血清耐性の表現系を付与した。これら遺伝子群はボレリア属で既知の血清耐性に関与する遺伝子群とは相同性が低く、新規の血清耐性遺伝子であることが考えられた。[川端寛樹、佐藤梢、大西真(細菌第一部)、熊谷由美(順天堂大学)、関塚剛史、黒田誠(病原体ゲノムセンター)、高野愛(山口大学)、林哲也(九州大学)]

#### 2. レストスピラ症に関する研究

##### (1) 運動制御機構に関する研究

ア レプトスピラベン毛鞘タンパク質 FcpA の解析

レプトスピラベン毛鞘タンパク質 FcpA と他のベン毛タンパク質との相互作用を解析した。 $\Delta fcpA$  株はベン毛タ

ンパク質 FlaA1, FlaA2, FlaB1 および FlaB2 を発現しているが、精製べん毛からは FlaB2 以外の Fla タンパク質は検出されなかった。抗 FcpA 抗血清を用いた共免疫沈降により、FcpA は FlaA2 および FlaB1 と結合していることが明らかとなった。また FcpA と FlaA2 の結合はプルダウンアッセイによっても確認された。さらに Bacterial two-hybrid 法により、FcpA は FlaA2 の 155 番目から 238 番目のアミノ酸領域に、また FlaB1 の 1 番目から 195 番目のアミノ酸領域に結合することが明らかとなった。[小泉信夫, 大西真 (細菌第一部), 佐々木祐哉 (東京農工大大学院), 中村修一 (東北大学大学院), 川本晃大 (大阪大学) ]

#### (2) 小型哺乳動物由来レプトスピラの解析

ア ベトナム・ハノイのドブネズミ由来レプトスピラの解析

2017 年 10 月および 2018 年 3 月にハノイ地域 6 ヶ所で 111 匹のドブネズミを捕獲し、腎臓からレプトスピラの分離を行った。その結果、3 ヶ所 11 匹のドブネズミからレプトスピラが分離された。分離 11 株中 10 株が *Leptospira interrogans* 血清群 Bataviae, 1 株が *Leptospira interrogans* 血清群 Pomona と同定された。MLVA の結果、捕獲 A 地点と B 地点の Bataviae 分離株で 1 ヶ所の VNTR のリピート数が異なっていた。[小泉信夫, 大西真 (細菌第一部), 三浦こずえ (東京大学大学院), 竹村太地郎 (長崎大学ベトナム拠点) ]

イ アジアの小型哺乳動物由来レプトスピラのゲノム解析

1 分子シーケンサー PacBio およびキャピラリーシーケンサー (サンガー法) により *L. borgpetersenii* 血清群 Javanica WFA41 および WFA81, *L. interrogans* 血清群 Autumnalis WFA69 のゲノム配列を解読した結果、それぞれ大ゲノムおよび小ゲノムに相当するコンティグの環状化を行うことができた。[小泉信夫, 森田昌知, 大西真 (細菌第一部), 和田崇之 (長崎大学熱帯医学研究所), 鈴木定彦, 中島千絵 (北海道大学 CZC) ]

### IV 泌尿生殖器感染症に関する研究

#### 1. 淋菌に関する研究

##### (1) 菌株の多様性と薬剤耐性に関する解析

ア 淋菌の液体培養の検討

淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) の多剤耐性化が世界中で問題となっている。分離株の薬剤感受性の傾向を知ることは、適切な抗菌薬使用を行う上で重要である。薬剤感受性試験

において、微量液体希釈法は一般細菌の簡易的な検査法として汎用されているが、淋菌は液体培養法が確立されていないため、CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) のプロトコルでも微量液体希釈法は認められておらず、平板寒天希釈法が標準法である。そこで淋菌の薬剤感受性試験において、簡易な微量液体希釈法による測定を可能とするために、淋菌の微量液体希釈法で利用出来る液体培地について検討を行った。GW 培地、gonococcus (GC) 培地、brain heart infusion (BHI) 培地、Luria-Bertani (LB) 培地を用いた淋菌の培養実験を行った。5%炭酸ガス環境下、37°C、24 時間の静置培養 (5ml) を実施し、生菌数を調べることで各液体培地の評価を行った。その結果、GW 液体培地を用いることで、調べた淋菌 3 株において  $1 \times 10^8$  cfu/ml 程度 (24 時間培養) の菌培養液を得ることができた。また、BHI 培地、LB 培地使用時には、十分な生菌数を得ることが出来なかった。菌培養液における分光吸光度測定による濁度 (OD<sub>600</sub>) と生菌数の相関を調べたところ、OD<sub>600</sub> = 0.4 は  $1.0 \times 10^8$  cfu/ml であった。分光吸光度測定による濁度と液体培養菌液の生菌数との相関を得ることが出来たことより、今後、この微量液体希釈法を用いた淋菌株の薬剤感受性試験への利用が可能であると考えられる。[志牟田 健、大西 真]

イ 昨年度に引き続き 2017 年 4 月から 2018 年 3 月の間に、京都市内 2 ヶ所および大阪府内 3 ヶ所のクリニックより送付された臨床検体のうち、本研究所にて淋菌と分離同定した 198 株について penicillin G、cefixime、ceftriaxone、ciprofloxacin、azithromycin、spectinomycin に対する MIC 測定を実施した。その結果、それぞれ上記の薬剤に対して 0%、62.6%、87.3%、28.8%、83.8% が感受性株であった。昨年度と比較して 100% 感受性が続いている spectinomycin 以外の 5 剤のうち、4 剤、cefixime、ceftriaxone、ciprofloxacin、azithromycin の感受性率に若干改善が見られた反面、penicillin G で悪化が見られ感受性率 0% となった。近年危惧されている ceftriaxone 耐性株について、2015 年 1 月分離株で ceftriaxone MIC=0.5 のものが 1 株検出されたことを一昨年度報告した。H29 年度はこのサーベランスでもこの株由来と推定される同程度耐性度株 1 株が 5 月に検出された他、同様の型の耐性遺伝子を持つ株の分離報告が国内外で相次いだ。その拡散状況の注視と拡散のメカニズムの解明の必要が有る。[中山周一、吉田 愛、志牟田健、飛田収一 (飛田病院)、伊東三喜雄 (伊東泌尿器科)、石川和弘 (京都市衛生環境研究所)、古林敬一 (そねざき古林診療所)、亀岡博 (亀岡クリニック)、川畑拓也 (大阪府立公衆衛生研究所)、安本亮二 (安本クリニック)、大西 真]

## 2. 梅毒トレポネーマに関する研究

## (1) 菌株の多様性解析

## ア 梅毒トレポネーマの分子タイピング

連携クリニックをさらに拡充し、昨年度に引き続き、今年度から4つのSTIクリニック(東京都3、大阪府1)と共同で、皮膚病変が有り、梅毒を疑う場合の病変漿液からの梅毒トレポネーマ DNA 検出、分子タイピングとを実施した。

2017年4月～2018年3月の総計で、100例のPCR陽性例中タイピングに成功したものは69例で、このうち49例は海外でも最頻とされる14d/fであった。他は14d/gと14j/fが3例ずつ、10b/a、14l/f、14p/fが2例ずつ、他はいずれもそれぞれ単一型となる8例であった。[中山周一、松本喜美子、金井瑞恵、井戸田一朗(しらかば診療所)、澤村正之(新宿さくらクリニック)、濱田 貴(新宿レディースクリニック)、亀岡 博(亀岡クリニック)、大西真]

## イ 梅毒ゲノム多様性解析の予備検討

梅毒トレポネーマは均質性がかなり高い上に培養不能であるため、その基本的生態に加えゲノム多様性についても検討が大きく立ち遅れている。近年、ヒトゲノムが多量に混在する検体から菌培養を経ずに目的菌ゲノムのみを選択濃縮し、事後にPCRを行い、次世代シーケンサーで多数菌株間での多様性解析を行う試薬キットが上市された。ただし、この有用性の高いキットにも、出発材料となるDNA総量として比較的少量を要するという難点がある。

そこで我々はこのキットでの作業に入る前段階として、検体中の全DNAをファージ由来のDNA polymeraseとランダムヘキサマープライマーで増幅する試薬を流用し、増幅後のサンプルを上記試薬キットでの処理に使用することを着想した。予備検討でレファレンス株であるNichols株オリジナルDNAと増幅後DNAのペアを次世代シーケンサーで解析した結果、前段階増幅によるエラー誘発は認められないレベルであったことを昨年度の報告済みである。今年度はこれを踏まえて、検体からの抽出DNAを出発材料に、前増幅後の選択濃縮、ゲノム解析を試行した。11検体中、8検体で多様性解析に十分なシーケンスリード数が得られた。今後、今回のプロトコルでは十分なリード数が得られない検体からの安定解析のため、上記キットのプロトコルの一部改変などの検討を行い、実際の解析をさらに検体数を増やして行う予定である。[中山周一、松本喜美子、大西真]

## ウ マクロライド耐性型梅毒トレポネーマの2016年度からの急激な増加のフォローアップ

国内ガイドラインでazithromycin等マクロライド製剤は梅毒治療には推奨されていないが、海外での耐性型の増加報告

や、現実に期待される治療効果評価の観点から耐性型サーベイランスを行ってきた。2012年から2015年までのトータルで23S rRNA A2058G変異解析が可能であったもので11.1%が耐性型であったが2016年～2017年3月の期間では、同じく解析ができたもので58.3%と、2016年からの急激な耐性型の増加を昨年度報告している。今年度もサーベイランスを続行し、23S rRNA解析に成功した76例について耐性型分布を見ると、68例(89.5%)とさらに耐性率上昇が進行していることが判明した。現状では梅毒治療にazithromycinが無効と判断すべき状態が依然継続している。なお、8例の感受性例中、7例(87.5%)が男性同性愛患者由来であること(すなわち、男性異性愛および女性患者由来60例中感受性は1例のみ)、は特徴的であり、今後2016年以降の急激な耐性率上昇の原因解明にあたって考慮すべき因子となりえる。[中山周一、松本喜美子、金井瑞恵、井戸田一朗(しらかば診療所)、澤村正之(新宿さくらクリニック)、濱田 貴(新宿レディースクリニック)、亀岡 博(亀岡クリニック)、大西真]

## エ 非典型的部位、症状でのPCR、菌体検出による梅毒の確定診断

近年、非典型的な部位や、非典型的臨床症状経過を示す梅毒疑い例の相談が増えており、病原体ベースでの確定診断のサポートを依頼されるケースが多い。H29年度においては心血管梅毒疑い患者の心臓血管内膜贅贅でPCR陽性結果が得られ、病原体ベースで特定組織での梅毒トレポネーマDNAの存在を確定できた。[中山周一、本郷偉元(武蔵野赤十字病院)、土方禎裕(武蔵野赤十字病院)、大西真]

## V 口腔内細菌に関する研究

## 1. う蝕原因菌に関する研究

## (1) バイオフィーム形成機構に関する研究

ア NaClによる*Staphylococcus aureus*を含む複合菌バイオフィーム形成の誘導

歯表面では、様々な環境下で*Streptococcus*を中心に多くの微生物による複合菌バイオフィームを形成している。そこで、*Staphylococcus aureus*と口腔streptococciのモデル菌として*Streptococcus mutans*を用いて複合菌バイオフィーム形成の誘導と塩分濃度(NaCl)の効果について検討を行った。*S. mutans* UA159と*S. aureus* Cowan Iをヒト唾液コート96穴培養プレートにおいて5%CO<sub>2</sub>含好気培養を行った。バイオフィームをSyto 9/PIにより染色し、共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。その結果、0.09M～0.21MのNaCl濃度は、濃度依存的に*S. aureus*単独のバイオフィーム形成量を上昇させた。さらに、*S. mutans*と*S. aureus*との混合菌バイオフィーム形成量は、*S. aureus*単独よりも上昇した。この混合菌バイオフィーム形

成量の上昇に伴い、死菌が多く誘導されていた。その結果、ある一定の NaCl 濃度は死菌を誘導することで混合菌バイオフィルム形成量を上昇させることが考えられた。[泉福英信、大西真]

イ メンブレンヴェジクルによる *Streptococcus mutans* のバイオフィルム形成

*Streptococcus mutans* のメンブレンヴェジクル(MV<sub>s</sub>)によるバイオフィルム形成メカニズムを詳細に明らかにする目的で本研究を行った。培養上清を超速心し、MV<sub>s</sub>を採取した。MV<sub>s</sub>を本来バイオフィルム形成が出来ない *S. mutans* UA159 *gtf BC* 変異株(砂糖を基質として、グルカンを合成するグルコシルトランスフェラーゼ(GTF)を欠落している。)に加えると、0.25% 砂糖存在下で有意なバイオフィルムを形成した。この MV<sub>s</sub>には GTFが存在していることがウエスタンブロッティングにより明らかとなった。さらに、この MV<sub>s</sub>に DNA か RNA が結合していることも明らかとなった。この MV<sub>s</sub>は、*S. mutans* 以外に *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii*, *Actinomyces naeslundii* などの歯表面初期付着菌のバイオフィルム形成も誘導した。よって、MV<sub>2</sub>は重要な病原因子であることが考えられた。[泉福英信、中尾龍馬、大西 真]

ウ *Streptococcus mutans* のメンブレンヴェジクルを用いた粘膜免疫応答

*Streptococcus mutans* のメンブレンヴェジクル(MV<sub>s</sub>)が、様々な口腔細菌のバイオフィルム形成を誘導することが明らかとなった。そこで、MV<sub>s</sub>に対する抗体を誘導するため、MV<sub>s</sub>のワクチン抗原としての有用性の検討を行った。口腔に抗体を誘導するためには粘膜免疫応答を誘導する必要がある。MV<sub>s</sub>を鼻腔粘膜に免疫する検討を行った。MV<sub>s</sub>をアジュバントである poly I-C と共に鼻粘膜へ2週間置きに計3回接種すると、唾液、鼻腔洗浄液に抗 MV<sub>s</sub> IgA 抗体、血清に抗 MV<sub>s</sub> IgG 抗体が誘導された。これらの抗体は、MV<sub>s</sub>に結合したバイオフィルム誘導因子である GTF に強く反応することが明らかとなった。さらにこの抗体が、MV<sub>s</sub>に依存したバイオフィルム形成を一部抑制することが明らかとなった。よって、MV<sub>s</sub>はワクチン抗原として有用であることが示唆された。[泉福英信、中尾龍馬、大西 真]

エ *Actinomyces oris* の初期付着およびバイオフィルム形成に対する短鎖脂肪酸の効果

*Actinomyces oris* は *Actinomyces naeslundii* の遺伝種であり、線毛を介して歯面への初期付着やバイオフィルム形成及び他の口腔内細菌と共凝集する。短鎖脂肪酸の一つである酪酸(短鎖脂肪酸)は、*A. naeslundii* のバイオフィルム形成の促進

や初期付着菌量を増加させることが報告されている。*A. oris* のバイオフィルム形成に対する短鎖脂肪酸の効果を明らかにするために、*A. oris* 及び線毛遺伝子欠損株 ( $\Delta fimA$ ,  $\Delta fimB$ ,  $\Delta fimP$ ,  $\Delta fimQ$ ) を用いて、初期付着菌及び口腔バイオフィルム形成に対して、SCFAs (酪酸、乳酸、ギ酸、プロピオン酸、吉草酸) が与える影響について検討を行った。60 mM SCFAs は *A. oris* MG1 の初期付着菌量を増加させた。中でも酪酸とプロピオン酸は、FimQ 依存的に初期付着菌量を増加させた。他の SCFAs は、菌量の増加効果は認められなかった。酪酸は、FimA 依存的にバイオフィルム形成の促進効果が認められた。[泉福英信、鈴木到、大西 真]

2. 歯周病、および歯周病原細菌等に関する研究

(1) 歯周病原細菌外膜ヴェシクルの経鼻免疫による粘膜ワクチン効果

グラム陰性細菌は、外膜ヴェシクル(OMV)と呼ばれるナノサイズの小胞を菌体外へ放出する。OMV は種々の細胞構成要素を含有し、構造安定性も高いため、新規ワクチン抗原として応用が期待されている。主要な歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* (Pg) 及び *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) の OMV を用い、マウスマクロファージ様細胞やマウスに対する免疫活性を評価した。マウスマクロファージ様細胞にこれらの OMV を添加すると、添加量依存的に Il6 及び Il12 の mRNA 発現が誘導された。誘導活性は Aa-OMV よりも Pg-OMV では小さかった。また、マウスに対し両者の OMV を併用して経鼻免疫することにより、各細菌特異的な抗体産生を同時に誘導できた。Pg-OMV 単独投与では少なかった Pg 特異的な抗体の産生量が、Aa-OMV を併用するとその投与量依存的に増大し、Aa-OMV の有する高いアジュバント活性が有効にはたらくことが示唆された。さらに、両 OMV を併用した免疫により、マウス口腔内に接種した Pg 細菌の排除能が有意に増大した。以上より、これら歯周病原細菌 OMV を併用した経鼻免疫の有効性が示された。[平山悟、泉福英信、大西真、中尾龍馬]

(2) グリシンによる細菌ヴェシクル産生の増大

グリシンは細菌のペプチドグリカンを脆弱化させるため、細菌活性を有する。培地にグリシンを添加して培養することにより、大腸菌プロバイオティクス株 Nissle 1917 のヴェシクル産生が顕著に増大することを見出し、最大でタンパク質量として約 70 倍にまで増大した。グリシンによって誘導されたヴェシクルは粒径が顕著に大きくなるとともに、タンパク質構成が変化し、内膜や細胞質タンパク質の割合が増大していることが示唆された。SEM による細胞の観察等から、大きなサイズのヴェシクルはグリシンにより促進された定常期の溶菌に伴

って形成されること、また細胞膜の budding によるヴェシクル形成もグリシンによって促進されることが考えられた。通常のヴェシクル及びグリシン誘導ヴェシクルのどちらを用いても、マウスマクロファージ様細胞からの II6 及び II12 の mRNA 発現を添加量依存的に誘導することができ、免疫活性を有することが示された。これらのことから、グリシンは免疫活性がアクティブなヴェシクルを顕著に誘導することができ、細菌ヴェシクル増産法として応用可能と考えられた。[平山悟、中尾龍馬]

#### (3) 抗菌薬が細菌細胞に及ぼす影響の解析及びリアルタイムイメージング

ポリミキシン B 及びコリスチンはポリペプチドの抗菌薬であり、グラム陰性細菌の細胞膜に作用する。これらの膜作用性抗菌薬が細菌の細胞膜に及ぼす影響をフローサイトメトリーにて調べた。ポリミキシン B やコリスチンを大腸菌に作用させると、濃度依存的に細胞の透過性が増大した。さらに、膜の脱分極を引き起こした。また、高速原子間力顕微鏡 (AFM) BIXAM (オリンパス) を用いた細胞のリアルタイムイメージングを行った。大腸菌にポリミキシン B を添加すると、細胞の表面に著しい変化が急速に生じ、10 分以内に多くのヴェシクル様の構造物が細胞の表面に形成された。BIXAM では AFM と光学顕微鏡による蛍光観察を同時に行うことが可能なため、膜の透過性を蛍光によりに検出すると、ポリミキシン B の添加により膜の透過性が増大していることが視覚的にも捉えることができた。このような変化は、大腸菌を完全に死滅させるよりも低い濃度においても生じることが考えられ、膜作用性抗菌薬により細胞が死ぬ際や死ぬ前にダイナミックな変化が生じていることが示唆された。[平山悟、吉益由莉、酒井信明(オリンパス)、八木明(オリンパス)、泉福英信、大西真、中尾龍馬]

#### (4) プロポリス由来化合物による歯周病細菌に対する作用の検討

ウェルシュ菌メンブレンヴェシクル (MV) による細菌-宿主間相互作用に関する研究

免疫原性を示すウェルシュ菌の MV に含まれるタンパク質を同定したところ、2 種の推定リポタンパク質が高度に MV に濃縮されていた。これらの推定リポタンパク質の蛍光タンパク質融合レポーターを作成し解析したところ、両タンパク質は細胞表層と MV に局在することが明らかとなった。これらのタンパク質の遺伝子欠損株は MV 生産量や粒度分布には影響を与えず、MV の生産には影響を与えないと考えられた。MV を免疫したマウスより得た血清 IgG を用いたウエスタン解析の結果、MV 中の immunodominant タンパク質は上述の推定リポタンパク質であることが明らかとなった。つまり、本菌の MV

は immunodominant リポタンパク質を輸送し、宿主の免疫を調節する機能を有すると考えられた。[尾花望、中尾龍馬、永山恭子、泉福英信、野村暢彦(筑波大学)]

## レファレンス業務

### I. 大腸菌に関するレファレンス業務

平成 29 年度厚生労働省外部制度管理事業として、腸管出血性大腸菌 (O157、O26 および O165 各 1 株の計 3 株) の志賀毒素または志賀毒素遺伝子の検出と O 群の同定について、全国 80 カ所の地衛研または保健所を対象に精度管理を実施した [伊豫田 淳、石嶋 希、李 謙一、小澤 さお美、竹本 歩、梅山 隆(真菌部)、河合康洋(バイオ)、須藤直樹、山本章治、三戸部 治朗、大西 真]。

### II. 劇症型/重症レンサ球菌感染症に関するレファレンス業務

地方衛生研究所および病院から送られた 336 症例分の劇症型/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た。[池辺忠義、大西真、The Working Group for  $\beta$ -hemolytic Streptococci in Japan]

### III. レジオネラ症に関するレファレンス業務

地方衛生研究所、保健所、病院等から送られたレジオネラ属菌株の菌種同定、血清群別を行っている。L. pneumophila については、遺伝子型別を行っている。個別の結果は分与元に還元するとともに、集計し、経年変化等を確認している。[前川純子、大西 真、The Working Group for Legionella in Japan]

## 品質管理に関する業務

### I. 4 価髄膜炎菌ワクチンに関する検定検査業務

国家検定 [川端寛樹、高橋英之]

### II. 10 価結合型肺炎球菌ワクチンに関する検定検査業務

国家検定 [池辺忠義、小川道永、大西真]

### III. 13 価結合型肺炎球菌ワクチンに関する検定検査業務

国家検定 [常彬、小川道永、大西真]

### IV. 23 価肺炎球菌ワクチンに関する検定検査業務

国家検定 [前川純子、小川道永、大西真]

## 国際協力関係業務

I. 中国内モンゴル自治区 CDC ならびに Hetao 大学との共同研究

ライム病、BMD、アナプラズマ症、リケッチア症に関する共同研究を 2014 年より継続して実施している。ポレリア感染症の検査法、ポレリア細菌の分離技術指導とあわせ、疫学情報解析のためのツールの導入を行った。内モンゴル自治区でのリケッチア、アナプラズマ感染事例が発生していることを見出した。

## 研修業務

I. 平成 29 年度細菌研修（国立保健医療科学院主催）：講義「EHEC 総論」、2017 年 11 月 [伊豫田 淳]、「赤痢総論」、2017 年 11 月 [泉谷秀昌]。

実習補助、2017 年 11 月 [李 謙一、山本章治、三戸部 治朗、伊豫田 淳]。

II. 平成 29 年度希少感染症診断技術研修会：講義「腸管出血性大腸菌」、2018 年 2 月 [伊豫田 淳]

III. 平成 29 年度 地域保健総合推進事業 腸管出血性大腸菌 MLVA 技術研修会 2017 年 10 月 [泉谷秀昌]

IV. 厚生労働省 腸管出血性大腸菌遺伝子型試験法研修会 2018 年 3 月 [泉谷秀昌]。

V. ダニ媒介性感染症に関する研修：国立国際医療研究センター・厚生労働省共催 第 3 回 節足動物媒介性感染症講習会。2017 年 6 月。東京（川端寛樹）

VI. レジオネラ属菌に関する研修

1. 2017 年度レジオネラ属菌検査セミナー「レジオネラ検査法の現状」、2018 年 3 月、東京 [前川純子]

2. 平成 29 年度レジオネラ属菌検査研修会（静岡県環境衛生科学研究所）「レジオネラ症とレジオネラ属菌を知る」、2017 年 11 月、静岡市 [前川純子]

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

#### 1. 欧文発表

1) [Lee K](#), [Morita-Ishihara T](#), [Iyoda S](#), [Ogura Y](#), [Hayashi T](#), [Sekizuka T](#), [Kuroda M](#), and [Ohnishi M](#). A geographically widespread outbreak investigation and development of a rapid screening method using whole genome sequences of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O121. 2017. *Front. Microbiol.* 8:701.

2) [Lee K](#), [Kusumoto M](#), [Iwata T](#), [Iyoda S](#), and [Akiba M](#). Nationwide investigation of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* among cattle in Japan revealed the risk factors and potentially virulent subgroups. 2017. *Epidemiol. Infect.* 145:1557-1566.

3) [Ogura Y](#), [Gotoh Y](#), [Itoh T](#), [Sato MP](#), [Seto K](#), [Yoshino S](#), [Isobe J](#), [Etoh Y](#), [Kurogi M](#), [Kimata K](#), [Maeda E](#), [Piérard D](#),

[Kusumoto M](#), [Akiba M](#), [Tominaga K](#), [Kirino Y](#), [Kato Y](#), [Shirahige K](#), [Ooka T](#), [Ishijima N](#), [Lee KI](#), [Iyoda S](#), [Mainil JG](#), [Hayashi T](#). Population structure of *Escherichia coli* O26:H11 with recent and repeated *stx2* acquisition in multiple lineages. *Microb Genom.* 2017 Nov; 3(11).

4) [Yahiro K](#), [Nagasawa S](#), [Ichimura K](#), [Takeuchi H](#), [Ogura K](#), [Tsutsuki H](#), [Shimizu T](#), [Iyoda S](#), [Ohnishi M](#), [Iwase H](#), [Moss J](#), [Noda M](#). Mechanism of inhibition of Shiga-toxicogenic *Escherichia coli* SubAB cytotoxicity by steroids and diacylglycerol analogues. *Cell Death Discov.* 2018 Feb 14; 4:22.

5) [Sudo N](#), [Soma A](#), [Iyoda S](#), [Ohshima T](#), [Ohto Y](#), [Saito K](#), [Sekine Y](#). Small RNA Esr41 inversely regulates expression of LEE and flagellar genes in enterohaemorrhagic *Escherichia coli*. 2018. *Microbiology.* 164:821-834.

6) [Furukawa I](#), [Ishihara T](#), [Teranishi H](#), [Saito S](#), [Yatsuyanagi J](#), [Wada E](#), [Kumagai Y](#), [Takahashi S](#), [Konno T](#), [Kashio H](#), [Kobayashi A](#), [Kato N](#), [Hayashi KI](#), [Fukushima K](#), [Ishikawa K](#), [Horikawa K](#), [Oishi A](#), [Izumiya H](#), [Ohnishi T](#), [Konishi Y](#), [Kuroki T](#). Prevalence and Characteristics of *Salmonella* and *Campylobacter* in Retail Poultry Meat in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2017 May 24;70(3):239-247.

7) [Izumiya H](#), [Furukawa M](#), [Ogata K](#), [Isobe J](#), [Watanabe S](#), [Sasaki M](#), [Ichinose K](#), [Arakawa E](#), [Morita M](#), [Kurane I](#), [Ohnishi M](#). A double-quadratic model for predicting *Vibrio* species in water environments of Japan. *Arch Microbiol.* 2017 Nov;199(9):1293-1302.

8) [Alfouzian W](#), [Bulach D](#), [Izumiya H](#), [AlBassam K](#), [Sheikh S](#), [Alrubai'aan N](#), [Albert MJ](#). Carbuncle due to *Salmonella* Enteritidis: a novel presentation. *Gut Pathog.* 2017 Sep 11;9:51.

9) [Sugimoto R](#), [Suzuki H](#), [Nei T](#), [Tashiro A](#), [Washio Y](#), [Sonobe K](#), [Nakamura Y](#), [Wakayama N](#), [Inai S](#), [Izumiya H](#). Neck abscess due to *Salmonella* Choleraesuis: case study and literature review. *JMM Case Rep.* 2017 Sep 1;4(8):e005109.

10) [Yamamoto S](#), [Ohnishi M](#). Glucose-specific enzyme IIA of the phosphoenolpyruvate:carbohydrate phosphotransferase system modulates chitin signaling pathways in *Vibrio cholerae*. *J Bacteriol.* 2017 199(18).

11) [Mitobe J](#), [Sinha R](#), [Mitra S](#), [Nag D](#), [Saito N](#), [Shimuta K](#), [Koizumi N](#), [Koley H](#). An attenuated *Shigella* mutant lacking the RNA-binding protein Hfq provides cross protection against *Shigella* strains of broad serotype. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Jul 20;11(7)

12) [Ogawa M](#), [Matsuda R](#), [Takada N](#), [Tomokiyo](#)

- M, Yamamoto S, Shizukushi S, Yamaji T, Yoshikawa Y, Yoshida M, Tanida I, Koike M, Murai M, Morita H, Takeyama H, Ryo A, Guan JL, Yamamoto M, Inoue JI, Yanagawa T, Fukuda M, Kawabe H, Ohnishi M. Molecular mechanisms of *Streptococcus pneumoniae*-targeted autophagy via pneumolysin, Golgi-resident Rab41, and Nedd4-1 mediated K63-linked ubiquitination. *Cell Microbiol.* e12846 doi: 10.1111/cmi.12846. (2018)
- 13) Hubber A, Kubori T, Coban C, Matsuzawa T, Ogawa M, Kawabata T, Yoshimori T, Nagai H. Bacterial secretion system skews the fate of Legionella-containing vacuoles towards LC3-associated phagocytosis. *Sci Rep.* 7:44795. doi: 10.1038/srep44795.(2017)
- 14) Minami S, Nakanishi T, Kishita M, Chang B, Eguchi Y, Tanaka T, Fujimoto N. Necrotizing fasciitis caused by *Streptococcus pneumoniae*. *European Journal of Dermatology.* 2017. 27:326-328.
- 15) Miyazaki H, Shibuya R, Midorikawa N, Chang B, Ohnishi M, Matsumoto T. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Japan after introduction of the routine immunization program. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2017. 23:234-240.
- 16) Akata K, Chang B, Yatera K, Kawanami T, Naito K, Noguchi S, Kido T, Mukae H. The distribution and annual changes in the *Streptococcus pneumoniae* serotypes in adult Japanese patients with pneumococcal pneumonia from 2011 to 2015. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2017. 23:301-306.
- 17) Yamazaki Y, Goto N, Iwanami N, Hama M, Fujiwara N, Takahashi Y, Sekiguchi M, Chang B, Yamazaki M. Outbreaks of influenza B infection and pneumococcal pneumonia at a mental health facility in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2017. 23:837-840.
- 18) Nakano S, Fujisawa T, Ito Y, Chang B, Matsumura Y, Yamamoto M, Nagao M, Suga S, Ohnishi M, Ichiyama S. Spread of meropenem-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 15A-ST63 clone in Japan, 2012-2014. *Emerging Infectious Diseases.* 2018. 24:275-283.
- 19) Ikebe T, Okuno R, Sasaki M, Kanda Y, Otsuka H, Kawahara R, Ohya H, Suzuki M, Uchida K, Nihonmatsu H, Ohnishi M. The Working Group for Beta-Hemolytic Streptococci in Japan. Molecular characterization and antibiotic resistance of *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* isolated from patients with streptococcal toxic shock syndrome. *J Infect Chemother.* 2018; 24: 117-122.
- 20) Yamamura Y, Mihara Y, Nakatani K, Nishiguchi T, Ikebe T. Unexpected Ventriculitis Complication of Neonatal Meningitis Caused by *Streptococcus gallolyticus* Subsp. *pasteurianus*: a Case Report. *Jpn J Infect Dis.* 2018;
- 21) Kanatani JI, Isobe J, Norimoto S, Kimata K, Mitsui C, Amemura-Maekawa J, Kura F, Sata T, Watahiki M. Prevalence of *Legionella* species isolated from shower water in public bath facilities in Toyama Prefecture, Japan. *J Infect Chemother.* 2017. 23:265-270.
- 22) T. Kuroki, Y. Watanabe, H. Teranishi, S. Izumiyama, J. Amemura-Maekawa, and F. Kura. *Legionella* prevalence and risk of legionellosis in Japanese households. *Epidmiol Infect.* 2017. 145:1398-1408.
- 23) A. Ito, T. Ishida, H. Tachibana, Y. Ito, T. Takaiwa, H. Fujii, T. Hashimoto, H. Nakajima, J. Amemura-Maekawa. A case of community-acquired pneumonia due to *Legionella pneumophila* serogroup 9 wherein initial treatment with single-dose oral azithromycin appeared useful. *Jpn J Infect Dis.* 70:660-2, 2017.
- 24) Iwabu-Itoh Y, Bazartseren B, Naranbaatar O, Yondonjamts E, Furuno K, Lee K, Sato K, Kawabata H, Takada N, Andoh M, Kajita H, Oikawa Y, nakao M, Ohnishi M, Watarai M, Shimoda H, Maeda K, Takano A. Tick surveillance of *Borrelia miyamotoi* and phylogenetic analysis of isolates in Mongolia and Japan. *Ticks and Tick-borne Diseases.* 2017. 8(6): 850-857.
- 25) Yamano K, Ito T, Kiyanagi K, Yamazaki H, Sugawara M, Saito T, Ohashi N, Zamoto-Niikura A, Sato K, Kawabata H. Clinical features of a case of suspected *Borrelia miyamotoi* disease in Hokkaido, Japan. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 2017. 97(1): 84-87.
- 26) Oda R, Kutsuna S, Sekikawa Y, Hongo I, Sato K, Ohnishi M, Kawabata H. First Case of Imported *Borrelia miyamotoi* Disease Concurrent with Lyme disease. *Journal of Infection Chemotherapy.* 2017. 23(5): 333-335.
- 27) Lee N, Kitashoji E, Koizumi N, Lacuesta TLV, Ribo MR, Dimaano EM, Saito N, Suzuki M, Ariyoshi K, Parry CM. Building prognostic models for adverse outcomes in a prospective cohort of hospitalised patients with acute leptospirosis infection in the Philippines. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2017. 111(12):531-539.
- 28) Mutoh Y, Koizumi N, Morino E, Hayakawa K, Kato Y, Ohmagari N. Leptospirosis cases in the Tokyo Metropolitan area, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2017. 70:669-671, 2017.

- 29) Tomizawa R, Sugiyama H, Sato R, Ohnishi M, Koizumi N. Male-specific pulmonary hemorrhage and cytokine gene expression in golden hamster in early-phase *Leptospira interrogans* serovar Hebdomadis infection. *Microb Pathog*. 2017. 111: 33–40.
- 30) Kanai M, Kamiya H, Smith-Palmer A, Takahashi H, Hachisu Y, Fukusumi M, et al. Meningococcal disease outbreak related to the World Scout Jamboree in Japan, 2015. *Western Pac Surveill Response J. Western pacific Surveillance and Response*. 2016.7.3.007, 2017.
- 31) Ma K, Unemo M, Jeverica S, Kirkcaldy B, Takahashi H, Ohnishi M, Grad Y. Genomic characterization of urethritis-associated *Neisseria meningitidis* shows that a wide range of *N. meningitidis* strains can cause urethritis. *Journal of Clinical Microbiology* 55(12):3374-3383, 2017.
- 32) Sengoku T, Suzuki T, Dohmae N, Watanabe C, Honma T, Hikida Y, Yamaguchi Y, Takahashi H, Yokoyama S, Yanagisawa T. Structural mechanism of protein arginine rhamnosylation by glycosyltransferase EarP. *Nature Chemical Biology* 14:368-374, 2018.
- 33) Kawasaki Y, Matsubara K, Takahashi H, Morita M, Ohnishi M, Hori M, Isome K, Iwata A, Nigami H, Yamamoto G, Ohkusu K. Invasive meningococcal disease due to ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis* sequence type 4821: the first case in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy* 24:305-308, 2018.
- 34) Mori N, Hayashi T, Nakamura H, Takahashi H. Meningococcal meningitis with neurological complications and meningococemia due to serogroup W sequence type 11 complex. *Journal of Infection and Chemotherapy* 24:398-400, 2018.
- 35) Itoh, N., Katano, H., Nakayama S, Kurai, H. Gastric syphilis. *Internal Medicine*. 56:1753. 2017.
- 36) Kizumi Y, Watabe T, Ota Y, Nakayama S, Asai N, Hagihara M, Yamagishi Y, Suematsu H, Tsuzuki T, Takayasu M, Ohnishi M, Mikamo H. Cerebral Syphilitic Gumma can arise within months of reinfection: a case of histologically proven *Treponema pallidum* Strain Type 14b/f infection with Human Immunodeficiency Virus positivity. *Sex Transm. Dis*. 45:e1-e4. 2018.
- 37) Igawa G, Yamagishi Y, Dorin M, Shimuta K, Suematsu H, Nakayama S, Mikamo H, Unemo M, Ohnishi M. *Neisseria cinerea* with high ceftriaxone MIC is a source of ceftriaxone and cefixime resistance-mediating *penA* sequences in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 62: e02069-17. 2018.
- 38) Ito S, Hatazaki K, Shimuta K, Mizutani K, Yasuda M, Tsuchiya T, Yokoi S, Nakano M, Ohnishi M, Deguchi T. *Haemophilus influenzae* isolated from men with acute urethritis: its pathogenic roles, responses to antimicrobial chemotherapies, and antimicrobial susceptibilities. *Sexually Transmitted Diseases*. 2017; 44: 205-210.
- 39) Iwata A, Shimuta K, Ohnishi M. Conjunctivitis caused by a strain of *Neisseria gonorrhoeae* that was less susceptible to ceftriaxone. *Intern Med*. 2017;56: 1443-1445.
- 40) Deguchi T, Ito S, Hatazaki K, Horie K, Yasuda M, Nakane K, Mizutani K, Tsuchiya T, Yokoi S, Hanaoka N, Shimuta K, Ohnishi M, Muratani T, Nakano M. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* strains isolated from the urethra of men with acute urethritis and/or epididymitis. *J Infect Chemother*. 2017; 23:804-807.
- 42) Okada K, Wongboot W, Chantaraj S, Natakathung W, Roobthaisong A, Kamjumhol W, Maruyama F, Takemura T, Nakagawa I, Ohnishi M, Hamada S. *Vibrio cholerae* embraces two major evolutionary traits as revealed by targeted gene sequencing. *Sci Rep*. 2018 Jan 26;8(1):1631
- 43) Jönsson A, Foerster S, Golparian D, Hamasuna R, Jacobsson S, Lindberg M, Jensen JS, Ohnishi M, Unemo M. In vitro activity and time-kill curve analysis of sitafloxacin against a global panel of antimicrobial-resistant and multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates. *APMIS*. 2018 Jan;126(1):29-37.
- 44) Hamasuna R, Ohnishi M, Matsumoto M, Okumura R, Unemo M, Matsumoto T. In vitro activity of Sitafloxacin and additional newer generation fluoroquinolones against ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates. *Microb Drug Resist*. 2017 Jun 5. doi: 10.1089/mdr.2017.0054
- 45) Johura FT, Parveen R, Islam A, Sadique A, Rahim MN, Monira S, Khan AR, Ahsan S, Ohnishi M, Watanabe H, Chakraborty S, George CM, Cravioto A, Navarro A, Hasan B, Alam M. Occurrence of hybrid *Escherichia coli* strains carrying Shiga toxin and heat-stable toxin in livestock of Bangladesh. *Front Public Health*. 9;4:287, 2017.
- 46) Kechker P, Senderovich Y, Ken-Dror S, Laviad-Shitrit S, Arakawa E, Halpern M. Otitis Media Caused by *V. cholerae* O100: A Case Report and Review of the Literature. *Front Microbiol*. 2017 Aug 28;8:1619.



- 47) Nagasawa R, Sato T, Senpuku H. Raffinose induces biofilm formation by *Streptococcus mutans* in low concentrations of sucrose by increasing production of extracellular DNA and fructan. *Applied Environmental Microbiology*. 2017. doi: 10.1128/AEM.00869-17.
- 48) Suzuki Y, Nagasawa R, Senpuku H. Inhibiting effects of fructanase on competence-stimulating peptide-dependent quorum sensing system in *Streptococcus mutans*. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2017. 23(9):634-641.
- 49) Senpuku H, Yonezawa H, Yoneda S, Suzuki I, Nagasawa R, Narisawa N. *SMU.940* regulates dextran-dependent aggregation and biofilm formation in *Streptococcus mutans*. *Molecular Oral Microbiology*, 2018, 33: 47-58.
- 50) Iwamoto A, Nakamura T, Narisawa N, Kawasaki Y, Abe S, Torii Y, Senpuku H, Takenaga F. The Japanese fermented food natto inhibits sucrose-dependent biofilm formation by cariogenic streptococci. *Food Science and Technology Research*, 2018. 24: 129-137.
- 51) Obana N, Nakao R, Nagayama K, Nakamura K, Senpuku H, Nomura N. : Immunoactive clostridial membrane vesicle production is regulated by a sporulation factor. : *Infection and Immunity*. 2017. 21;85(5). pii: e00096-17
- 52) Yoshimasu Y, Ikeda T, Sakai N, Yagi A, Morinaga Y, Furukawa S, Nakao R. : Rapid bactericidal action of propolis against *Porphyromonas gingivalis* : *Journal of Dental Research*. 2018. 97(8). 928-936.

## 2. 和文発表

- 1) 李謙一, 石原朋子, 泉谷秀昌, 伊豫田淳, 大西真. 全ゲノム配列解析を用いた腸管出血性大腸菌の分子疫学的解析. 2017. 化学療法の領域 7:1467-1471.
- 2) 泉谷秀昌, 石原朋子, 李謙一, 伊豫田淳, 大西真 : 2016年に分離された腸管出血性大腸菌O157、O26およびO111株のMLVA法による解析. IASR、第38巻、100-101、2017年5月
- 3) 泉谷秀昌, 森田昌知, 李謙一, 大西真 : 分子疫学解析を用いた赤痢菌のサーベイランスについて。日本食品微生物学会雑誌、第34巻第2号、90-95、2017年
- 4) 杉山寛治、長岡宏美、佐原啓二、神田 隆、久保田 明、縣 邦雄、小坂浩司、前川純子、遠藤卓郎、倉 文明、八木田健司、泉山信司 : モノクロラミン消毒による掛け流し式温泉のレジオネラ対策. 防菌防黴誌. 2017. 45:295-300.
- 5) 赤井仁志、井上浩章、枝川亜希子、倉 文明、小瀬博之、関 雅文、高貝健治、高橋佳代子、舘田一博、長岡

- 宏美、比嘉 太、古畑勝則、前川純子、松村佳明、宮下修行、柳 宇 : レジオネラ症防止指針第4版、公益財団法人 日本建築衛生管理教育センター、p166、2017.
- 6) 高橋英之、大西真 : 2013~2017年までの髄膜炎菌性髄膜炎の起炎菌の血清学および分子疫学的解析. IASR: Vol. 39 p. 3-5: 2018年
- 7) 泉福英信、共同編集 : 歯科発アクティブプロモーション21;健康増進からフレイル予防まで、監修花田信弘、デンタルダイヤモンド社、2017年。
- 8) 泉福英信、他210名 : 食と微生物の事典、監修北本勝ひこ、春田伸、丸山潤一、後藤慶一、尾花望、斎藤勝晴、朝倉書店、7月30日、2017年、東京
- 9) 泉福英信、口腔バイオフィルムの特殊性と制御法の現状、監修松村吉信、バイオフィルム制御に向けた構造と形成過程、一特徴・問題点・事例・有効利用から読み解くアプローチ、シーエムシー出版、11月30日、2017年、東京。
- 10) 泉福英信、単独編集 : デンタルスタッフの口腔衛生学・歯科衛生統計、医歯薬出版、2018年2月

## II. 学会発表

### 1. 国際学会

- 1) Naito S, Takeuchi N, Ishiwada N, Abe K, Hishiki H, Hoshino T, Chang B, Shimojo N. Impact of the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on community-acquired pneumonia and pneumococcal pneumonia in children <5 years in Japan. *Pediatric Academic Societies Meeting*. San Francisco, 2017.
- 2) Mitobe J, Sinha R, Mitra S, Nag D, Saito N, Shimuta K, Koizumi N, Koley H. An attenuated *Shigella* mutant lacking the RNA-binding protein Hfq affords cross protection against *Shigella* strains of broad serotype. 2018 Feb20-24 52nd Joint Panel Conference on Cholera and other Bacterial Enteric Infection. Hat Yai, Thailand
- 3) Amemura-Maekawa J, Kuroki T, Ohya H., Furukawa I., Suzuki M., Masaoka T., Aikawa K., Hibi K., Morita M., Lee K. Ohnishi M, Kura F. Molecular and epidemiological analysis of *Legionella pneumophila* strains in an outbreak at bath facilities in Japan. 9th International Conference on *Legionella*, Rome, Sept. 2017.
- 4) Kanatani J., Isobe J., Norimoto S., Kimata K., Uchida U., Kura F., Amemura-Maekawa J, Watahiki M. Detection and identification of *Legionella* species in aerosols from the area nearby asphalt roads and bath water in public bath facilities in Toyama Prefecture, Japan. 9th International Conference on

*Legionella*, Rome, Sept. 2017.

5) Isobe J., Jun-ichi K., Keiko K., Amemura-Maekawa J., Fumiaki K., Masanori W. Distribution of *Legionella* species in windshield washer fluid of motor vehicles in Toyama, Japan. 9th International Conference on *Legionella*, Rome, Sept. 2017.

6) Morinaka R., Amemura-Maekawa J., Kanatani J., Sasaki M., Isobe J., Haraguchi H., Futo S., Kura F. Detection of *Legionella* spp. by a New Colorimetric Probe Alternation Link Self-Assembly Reaction (PALSAR) Method. 9th International Conference on *Legionella*, Rome, Sept. 2017.

7) Taguri, T A, Cai, G A, Ebisu-Ojima, H, Amemura-Maekawa J. And Kura F. Breakpoint Chlorination as Control of *Legionella* in Bath Water using flow cytometry. 9th International Conference on *Legionella*, Rome, Sept. 2017.

8) Kura F., Amemura-Maekawa J. *Legionella* detections in environments and their impacts on the occurrence of legionellosis in Japan. 9th International Conference on *Legionella*, Rome, Sept. 2017.

9) Kawabata H. *Borrelia miyamotoi* disease. 11th Japan-China-South Korea Infectious diseases forum. Seoul, Korea. November 2017.

10) Kawabata H., Sato K, Kumagai Y, Yamano K, Takano A, Ohnishi M. A case control study: Serological investigation for *Borrelia miyamotoi* disease in Japan. 9<sup>th</sup> Tick and Tick-borne Pathogen Conference and 1st Asia Pacific Rickettsia Conference. Cairns, Australia. August 2017.

11) Sasaki Y, Kawamoto A, Sato R, Ohnishi M., Nakamura S, Koizumi N. Interaction of flagellar sheath protein FcpA with other flagellar proteins in *Leptospira biflexa*. Biology of Spirochetes Gordon Research Conference, USA, January 2018.

12) Tahara H, Takabe K, Kawamoto A, Sasaki Y, Koizumi N., Nakamura S. Movement of the outer membrane in *Leptospira*: Implication for their diverse motilities. Biology of Spirochetes Gordon Research Conference, USA, January 2018.

13) Toma C, Koizumi N., Kakita T, Kyan H, Hermawan I, Higa N, Yamashiro T. Evaluation of a leptospiral enzyme for diagnosis of acute leptospirosis. 10th Meeting of the International Leptospirosis Society, New Zealand, November, 2017.

14) Muthusinghel DS, Shiokawa K, Gunathilake Y, Kumaraa

WNAT, Yoshimatsu K, Arikawa J, Koizumi N., Gamage CD. Isolation and phylogenetic identification of pathogenic leptospires from rats and shrews infested in municipal market, Kandy, Sri Lanka. Fifth International Conference on Sri Lanka-Japan Collaborative Research-2017, Sri Lanka, September 2017.

15) Matono T, Morita M., Izumiya H., Kaku M, Ohnishi M. Microbiological evolutionary process of acquired genetic mutations in *Salmonella enterica* serovar Typhi against fluoroquinolones. 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2017). 2017年4月

16) Matono T, Sherchan J, Morita M., Izumiya H., Ohnishi M., Sherchand J, Tandukar S, Laghu U, Nagamatsu M, Ohmagari N, Hayakawa K. Molecular and clinical epidemiology of *Salmonella* Paratyphi A isolated from bacteraemic patients in Nepal. 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2017). 2017年4月

17) Morita M., Izumiya H., Matono T, Ohnishi M. Genomic epidemiology of *Salmonella* Paratyphi A isolates from imported cases in Japan. International Union of Microbiological Societies 2017 Congress (IUMS2017). 2017年7月

18) Ohnishi M. A new ceftriaxone resistant *N. gonorrhoeae* in Japan. 2017 International Forum on Gonococcal Infections and Resistance. Shenzhen, China, September 2017.

19) Nakao R., Ogata Y, Shimizu T, Senpuku H. Therapeutic implications of propolis and curry leaf against periodontitis. 94<sup>th</sup> General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research, Seoul, Republic of Korea, June 22-25, 2016.

20) Saeki Y, Mohri S, Tsugane T, Suzuki Y, Arai T, Ochiai K, Senpuku H. Effects of Potherb mustard extract on *Actinomyces naeslundii* biofilm formation. 95<sup>th</sup> General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research, San Francisco, USA, March 22-25, 2017.

21) Ishikawa M, Senpuku H., Shibuya K, Nakasugi T, Murata T, Hanada N. Effects of black cumin seed oil on *Streptococcus mutans* biofilm. San Francisco, USA, March 22-25, 2017.

22) Suzuki I, Shimizu T, Senpuku H. Effects of SCFAs on attachment and biofilm of *Actinomyces oris*. 95<sup>th</sup> General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research, San Francisco, USA, March 22-25, 2017.

23) Nagasawa R, Sato T, Senpuku H. Raffinose induces

extracellular DNA-dependent biofilm formation of *Streptococcus mutans*. 95<sup>th</sup> General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research, San Francisco, USA, March 22-25, 2017.

24) Nakao R., Yoshimasu Y, Ikeda T, Yagi A, Morinaga Y, Furukawa S. Propolis immediately triggers bactericidal action through the aberrant bleb formation and membrane perturbation at the bacterial surface: Symposium to celebrate the Knut and Alice Walenberg foundation's 100-year anniversary: Infection Research to meet current and future challenge. Umeå, Sweden. Jun. 2017.

25) Nakao R., Yoshimasu Y, Wai SN, Uhlin BE. A membrane-targeting small lipoprotein "Kil" increased membrane permeabilization and biofilm formation in *Escherichia coli*: FEMS 7th Congress of European Microbiologists Valencia, Spain. Jul. 2017

26) Yoshimasu Y, Ikeda T, Sakai N, Yagi A, Morinaga Y, Furukawa S, Nakao R. Identification of antibacterial compounds in propolis and mechanistic insight into its bactericidal action: FEMS 7th Congress of European Microbiologists Valencia, Spain. Jul. 2017.

27) Hirayama S, Senpuku H., Ohnishi M., Nakao R. Humoral immune responses in mice elicited by intranasal immunization with combination vaccine containing outer membrane vesicles of two major periodontopathic bacteria: International Union of Microbiological Societies 2017 Congress, Singapore. Jul. 2017.

28) Senpuku H., Nagasawa R, Suzuki I, Nakao R. Biofilm formation of oral bacteria by membrane vesicles from *S. mutans*: Eurobiofilms 2017. Amsterdam, Netherlands. Sep. 2017.

## 2. 国内学会

1) 李 謙一, 伊豫田 淳, 泉谷秀昌, 大西 真, EHEC Working Group. 腸管出血性大腸菌 O157 における反復配列多型解析と全ゲノム配列解析の比較. 第 160 回日本獣医学会学術集会. 鹿児島、2017 年.

2) 李 謙一, 伊豫田 淳, 泉谷秀昌, 大西 真, EHEC Working Group. 腸管出血性大腸菌 O157 サーベイランスにおける反復配列多型解析と全ゲノム配列解析の分子型別能の比較. 第 21 回腸管出血性大腸菌感染症研究会. 鹿児島、2017 年.

3) 伊豫田 淳, 李 謙一, 石嶋 希, 勢戸和子, 齊藤剛仁, 大西 真. HUS 発症例における血清診断と EHEC の分

離同定について. 第 21 回腸管出血性大腸菌感染症研究会. 鹿児島、2017 年.

4) 小原敦美, 松本一俊, 近藤ひとみ, 原田誠也, 大迫英夫, 李 謙一, 伊豫田 淳, 大西 真. HUS 患者から分離された EHEC O76:H7 (*stx2* 陽性) について. 第 21 回腸管出血性大腸菌感染症研究会. 鹿児島、2017 年.

5) 木全恵子, 磯部順子, 綿引正則, 勢戸和子, 尾畑浩魅, 小西典子, 李 謙一, 伊豫田 淳, 大西 真. LEE を保有しない腸管出血性大腸菌のゲノム解析. 第 21 回腸管出血性大腸菌感染症研究会. 鹿児島、2017 年.

6) 李 謙一, 伊豫田 淳, 小椋義俊, 林 哲也, 大西 真, EHEC Working Group. 腸管出血性大腸菌 O115 における国内分離株の系統解析および病原性評価. 第 91 回日本細菌学会総会、福岡、2018 年.

7) 石嶋 希, 李 謙一, 勢戸和子, 大西 真, 伊豫田 淳. 混合感染が確認された HUS 症例 2 例から分離された腸管出血性大腸菌の性状解析. 第 91 回日本細菌学会総会、福岡、2018 年.

8) 伊豫田 淳, 大西 真. HUS 症例における腸管出血性大腸菌感染症の確定診断. 第 91 回日本細菌学会総会・シンポジウム「注目すべき細菌感染症の事例検討」、福岡、2018 年.

9) 松尾 眞奈, 中村 佳司, 西田 留梨子, 伊豫田 淳, 大西 真, 大岡唯祐, 小椋義俊, 林 哲也. 腸管出血性大腸菌 O121 用 IS printing の開発に向けた O121 に分布する IS の網羅的検索. 第 91 回日本細菌学会総会、福岡、2018 年.

10) 西田 留梨子, 中村佳司, 佐藤光彦, 村瀬一典, 後藤恭宏, 大岡唯祐, 伊豫田 淳, 大西 真, 小椋義俊, 林 哲也. 腸管出血性大腸菌 O121:H19 のゲノム多様性と *Stx2* 産生量の菌株間バリエーション. 第 91 回日本細菌学会総会、福岡、2018 年.

11) 中村佳司, 村瀬一典, 伊豫田 淳, 大西 真, 大岡唯祐, 後藤恭宏, 小椋義俊, 林 哲也. EHEC O145:H28 におけるゲノム多様性解析と *Stx2* 高産生性に関与する遺伝子のゲノムワイドな探索. 第 91 回日本細菌学会総会、福岡、2018 年.

12) 須藤直樹, 伊豫田 淳, 満仲翔一, 関根靖彦, 大西 真. 腸管出血性大腸菌における Hfq による LEE 遺伝子群の発現制御. 第 91 回日本細菌学会総会、福岡、2018 年.

13) 八尋 錦之助, 永澤明佳, 小倉康平, 清水 健, 津々木 博康, 伊豫田 淳, 大西 真, 野田公俊. LEE-negative STEC の産生する Subtilase cytotoxin (SubAB) の毒性阻害薬の検索と阻害機序の解明. 第 91 回日本細菌学会総会、福岡、2018 年.

14) 津々木 博康, Tianli Zhang, 八尋 錦之助, 小野勝彦, 伊豫田 淳, 勢戸和子, 大西 真, 野田公俊, 赤池孝章, 澤 智裕. マウス感染モデルを用いた腸管出血性大腸菌毒素 Subtilase cytotoxin の機能解析. 第 91 回日本細菌学会総会、福岡、2018 年.

15) 番上将也, 伊豫田 淳, 勢戸和子, 井口 純. *E. coli* H-genotyping PCR : 大腸菌の全 H 型を判定できるマルチプレックス PCR 法. 第 38 回日本食品微生物学会学術総会、徳島、2018 年.

16) 勢戸和子, 原田哲也, 若林友騎, 伊豫田 淳. EHEC O165 選択分離培地の検討. 第 21 回腸管出血性大腸菌感染症研究会. 鹿児島、2017 年.

17) 小原敦美, 松本一俊, 近藤 ひとみ, 原田誠也, 大迫英夫, 李 謙一, 伊豫田 淳, 大西 真. HUS 患者から分離された EHEC O76:H7 (*stx2*陽性) について. 第 21 回腸管出血性大腸菌感染症研究会. 鹿児島、2017 年.

18) 須藤直樹, 相馬 亜希子, 伊豫田 淳, 関根靖彦, 大西 真. 腸管出血性大腸菌が保持する低分子 RNA Esr41 による LEE 遺伝子群の発現抑制. 第 21 回腸管出血性大腸菌感染症研究会. 鹿児島、2017 年.

19) 中村佳司, 村瀬一典, 豊田 敦, 伊藤武彦, Mainil Jacques, 吉野修司, 黒木 真理子, 木全恵子, 磯部順子, 勢戸和子, 江藤良樹, 前田 詠里子, 緒方 喜久代, 成松浩志, 斉藤 志保子, 八柳 潤, 伊豫田 淳, 大西 真, 大岡唯祐, 後藤恭宏, 小椋義俊, 林哲也. EHEC O145:H28 の遺伝的多様性と *Stx2* 高産生性に関与する遺伝子の探索. 第 21 回腸管出血性大腸菌感染症研究会. 鹿児島、2017 年.

20) 番上将也, 伊豫田 淳, 勢戸和子, 井口 純. *E. coli* H-genotyping PCR 法の開発と実用性評価. 第 21 回腸管出血性大腸菌感染症研究会. 鹿児島、2017 年.

21) 中村佳司, 村瀬 典, 豊田 敦, 伊藤武彦, 伊豫田 淳, 大西 真, 後藤恭宏, 小椋義俊, 林 哲也. 志賀毒素 2 型遺伝子を 2 コピー保有する腸管出血性大腸菌の遺伝的特性. 第 160 回日本獣医学会学術集会. 鹿児島、2017 年.

22) 番上将也, 伊豫田 淳, 勢戸和子, 井口 純. *E. coli* H-genotyping PCR : 大腸菌の全 H 型を判定できるマルチプレックス PCR 法. 第 160 回日本獣医学会学術集会. 鹿児島、2017 年.

23) 井口 純, 伊豫田 淳. 腸管出血性大腸菌などから見出した新規 O 血清群遺伝子型とその PCR 判定法. 第 160 回日本獣医学会学術集会. 鹿児島、2017 年.

24) 三戸部治郎 西海史子 柳原格 大西真. 赤痢菌の 3 型分泌装置発現に関わるバクテリア細胞骨格 RodZ の RNA 結合活性と多量体形成機構の解析第 91 回日本細菌学会

総会

25) 泉谷秀昌, 李謙一, 石嶋希, 伊豫田淳, 大西真 : 2016 年における腸管出血性大腸菌 O157・O26・O111 の分子疫学解析. 第 38 回日本食品微生物学会学術総会、2017 年 10 月、徳島県徳島市。

26) 小川道永、松田竜太、友清帝、村井美代、大西真. 肺炎球菌に対する選択的オートファジーの分子機構、第 91 回日本細菌学会総会、福岡国際会議場、平成 30 年 3 月 28 日

27) 高田直輝、小川道永、大西真、竹山春子. 宿主細胞内における肺炎球菌殺菌機構の解析、第 100 回日本細菌学会関東支部会、帝京大学医学部、平成 29 年 9 月 28

28) 松田竜太、小川道永、村井美代、大西真. 肺炎球菌に対する選択的オートファジーの分子メカニズム解析、第 100 回日本細菌学会関東支部会、帝京大学医学部、平成 29 年 9 月 28 日

29) 小川道永. 宿主細胞内における肺炎球菌認識機構、第 49 回 レンサ球菌研究会、新潟大学歯学部、2017 年 6 月 17 日

30) 津畑千佳子、田邊嘉也、佐藤瑞穂、坂上亜希子、張仁美、青木信将、茂呂寛、菊地利明、齋藤昭彦、常彬、大石和徳. 新潟県における小児肺炎球菌結合型ワクチン導入後の成人の侵襲性肺炎球菌感染症についての調査. 第 91 回日本感染症学会総会・学術講演会 第 65 回日本化学療法学会学術集会合同学会、東京都、2017 年。

31) 安部朋子、古野憲司、常彬、大隈英子、渡邊真理、青木知信. 小児の気道由来肺炎球菌の血清型置換と薬剤耐性. 第 91 回日本感染症学会総会・学術講演会 第 65 回日本化学療法学会学術集会合同学会、東京都、2017 年。

32) 宮崎治子、渋谷理恵、常彬、金城雄樹、大西真、松本哲哉. ワクチン非含有血清型の肺炎球菌臨床分離株における病原性についての検討. 第 91 回日本感染症学会総会・学術講演会 第 65 回日本化学療法学会学術集会合同学会、東京都、2017 年。

33) 星野直、石和田稔彦、大楠美佐子、廣瀬翔子、竹下健一、竹内典子、深沢千絵、常彬、大石和徳. *Haemophilus influenzae* type e における *fucK* 欠損株に関する検討. 第 91 回日本感染症学会総会・学術講演会 第 65 回日本化学療法学会学術集会合同学会、東京都、2017 年。

34) 赤田憲太郎、常彬、川波敏則、内藤圭祐、野口真吾、迎寛、矢寺和博. 当院の成人肺炎球菌性肺炎死亡例 11 例の検討(2011 年～2015 年). 第 91 回日本感染症学会総会・学術講演会 第 65 回日本化学療法学会学術集会合同学会、東京都、2017 年。

35) 赤田憲太郎、常彬、川波敏則、内藤圭祐、野口真吾、

迎寛、矢寺和博。肺炎球菌性肺炎における Vaccine serotype と Non-vaccine serotype での臨床背景と予後の差異の検討。第 87 回日本感染症学会西日本地方会学術集会、長崎、2017 年。

36) 成相昭吉、常彬。肺炎球菌結合型ワクチンが導入された 2010 年以後 2016 年までの下気道感染症乳幼児上咽頭から検出された肺炎球菌の血清型疫学の変化。第 21 回日本ワクチン学会学術集会、福岡、2017 年。

37) 西順一郎、藺傘田直子、児玉祐一、川村英樹、大岡唯祐、常彬。鹿児島県における小児と成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) サーベイランス。第 91 回日本細菌学会学術集会、福岡、2018 年。

38) 木村 浩、岡田和弘、中野晃子、屋敷尚司、近澤博夫、池辺忠義。Lancefield 群別で A 群に凝集した *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の 1 例。第 91 回日本感染症学会学術講演会、東京、2017 年。

39) 中植竜大、村井美代、前川純子。Legionella pneumophila の血清群別を目的とした塩基配列の解析。第 12 回日本臨床検査学教育学会学術大会。2017 年 8 月、越谷。

40) 村井美代、田野ルミ、前川純子。追跡調査による咽頭と鼻腔の黄色ブドウ球菌保菌状況の比較。第 91 回日本細菌学会総会。2018 年 3 月、福岡。

41) 川端寛樹。ダニが媒介する感染症 (教育講演)。畜水産品残留安全協議会研修会。2017 年 11 月。東京。

42) 佐藤梢、熊谷由美、山野公明、大西真、川端寛樹。Borrelia miyamotoi disease の新規診断抗原の探索。第 63 回日本衛生動物学会北日本支部大会・日本寄生虫学会北日本支部合同大会。2017 年 10 月。札幌。

43) 川端寛樹、関塚剛史、高野愛、黒田誠、佐藤梢、大西真。ゲノム情報から推定されたボレリア属細菌の進化イベント。第 63 回日本衛生動物学会北日本支部大会・日本寄生虫学会北日本支部合同大会。2017 年 10 月。札幌。

44) 佐藤 (大久保) 梢、熊谷由美、福士秀悦、下島昌幸、西條政孝、山野公明、大西真、川端寛樹。新興回帰熱の新規抗体検査用抗原の性能評価に関する研究。第 160 回日本獣医学会学術集会。2017 年 9 月。鹿児島

45) 川端寛樹、熊谷由美、佐藤梢、新倉綾、今岡浩一、森川茂、大西真。国内シカが保菌する回帰熱群ボレリアの全国調査。第 160 回日本獣医学会学術集会。2017 年 9 月。鹿児島。

46) 平良雅克、安藤秀二、川端寛樹、藤田博己、角坂照貴、門馬直太、佐藤寛子、西條政幸。マダニにおけるエーリキア属菌の遺伝子検出および分離状況。第 160 回日本獣医学会学術集会。2017 年 9 月。鹿児島。

47) 大屋賢司、高島康弘、小川寛人、大松勉、片山幸枝、水谷哲也、佐藤梢、川端寛樹、松本 干城、中尾亮、福士秀人、Chris Adenyo, Boniface Kayang, 村山美穂。西アフリカの大型齧歯類グラスカッターの保有する微生物について。第 160 回日本獣医学会学術集会。2017 年 9 月。鹿児島。

48) 大屋賢司、高島康弘、小川寛人、大松勉、水谷哲也、川端寛樹、Chris Adenyo, Boniface Kayang, 村山美穂。ガーナにおけるグラスカッター飼育プロジェクト-グラスカッターの微生物学的解剖-。日本アフリカ学会第 54 回学術大会。2017 年 5 月。長野。

49) 川端寛樹、佐藤梢、熊谷由美、福士秀悦、下島昌幸、西條政孝、山野公明、大西真。新興回帰熱：SFTS の鑑別診断としての重要性について。第 69 回日本衛生動物学会大会。2017 年 4 月。長崎。

50) 佐藤梢、熊谷由美、山野公明、大西真、川端寛樹。新興回帰熱 (Borrelia miyamotoi disease: BMD) の新規抗体検査用抗原の探索。第 69 回日本衛生動物学会大会。2017 年 4 月。長崎。

51) 佐藤(大久保)梢、大西真、川端寛樹。新興回帰熱 (Borrelia miyamotoi disease: BMD) の新規抗体検査系の確立。第 91 回日本感染症学会総会。2017 年 4 月。東京。

52) 今内寛、伊東拓也、高野愛、川端寛樹、安藤秀二、村田史郎、大橋 和彦。マダニ唾液由来因子の病原体伝播における役割。第 90 回日本細菌学会総会。2017 年 3 月。仙台。

52) 高野愛、伊藤幸枝、DeMar Taylor、川端寛樹、前田健。マダニ体内での効率的な感染に関与すると推察されるボレリア属細菌遺伝子群の検索。第 90 回日本細菌学会総会。2017 年 3 月。仙台。

53) 川端寛樹。新興ボレリア感染症。第 90 回日本細菌学会総会。2017 年 3 月。仙台。

54) 佐藤(大久保)梢、熊谷由美、山野公明、大西真、川端寛樹。新興回帰熱 (Borrelia miyamotoi disease: BMD) の新規抗体検査系の確立。第 9 回リケッチア臨床研究会。2017 年 1 月。滋賀。

55) 川端寛樹、佐藤(大久保)梢、熊谷由美、福士秀悦、下島昌幸、西條政孝、大西真。実験室診断で SFTSV 感染が否定された SFTS 疑い例における新興回帰熱 (Borrelia miyamotoi disease: BMD) 感染例。第 9 回リケッチア臨床研究会。2017 年 1 月。滋賀。

56) 佐々木祐哉、川本晃大、中村修一、佐藤令一、大西真、小泉信夫。Interaction of flagellar sheath protein FcpA with other flagellar proteins in Leptospira biflexa。第 91 回日本細菌学会総会、福岡、2018 年 3 月。

- 57) 村田亮, 美名口順, 荒川祐衣, 松田一哉, 小泉信夫, 浅川満彦, 内田郁夫, 菊池直哉. 北海道のアライグマからのレプトスピラの分離. 第 91 回日本細菌学会総会, 福岡, 2018 年 3 月.
- 58) 佐々木祐哉, 川本晃大, 中村修一, 佐藤令一, 大西 真, 小泉信夫. レプトスピラベシ毛鞘タンパク質 FcpA は FlaA2 および FlaB1 と相互作用する. 第 55 回レプトスピラシンポジウム, 福岡, 2018 年 3 月.
- 59) 村田亮, 美名口順, 荒川祐衣, 松田一哉, 小泉信夫, 浅川満彦, 内田郁夫, 菊池直哉. 北海道のアライグマにおけるレプトスピラ浸潤状況の変遷. 第 55 回レプトスピラシンポジウム, 福岡, 2018 年 3 月.
- 60) 高橋 英之, 柳沢 達男, 横山 茂之, 臨床分離株の宿主細胞への侵襲能と細胞外因子の発現量の相互比較による髄膜炎菌の病原性因子の探索及び解析, 第 91 回日本細菌学会総会, 福岡, 2018 年
- 61) 中山周一, 金井瑞江, 井戸田一朗, 本郷偉元, 亀岡博, 澤村正之, 濱田 貴, 錦 信吾, 大西 真. 国内における 2016 年からのマクロライド耐性型 *Treponema pallidum* の急激な増加. 日本性感染症学会第 30 回学術大会 2017 年 12 月 札幌.
- 62) 金井瑞江, 中山周一, 李 謙一, 志牟田 健, 大西真. 近年本邦で流行する梅毒トレポネーマのゲノム解析法の検討. 日本性感染症学会第 30 回学術大会 2017 年 12 月 札幌.
- 63) 志牟田 健, 井川ジーン, 中山周一, 大西 真: セフトリアキソン耐性淋菌特異的リアルタイム PCR 系の構築. 日本性感染症学会 第30回学術大会, 札幌, 2017年12月
- 64) 川畑拓也, 古林敬一, 亀岡 博, 安本亮二, 中山周一, 志牟田健, 大西 真: 大阪府内において分離された淋菌株の薬剤感受性率の推移と多剤耐性の傾向. 日本性感染症学会 第 30 回学術大会, 札幌, 2017 年 12 月
- 65) 志牟田 健: 種を超えた遺伝子伝播-耐性遺伝子プールの存在(シンポジウム). 第 66 回日本感染症学会東日本地方学術集会, 第 64 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 東京, 2017 年 11 月
- 66) 梅毒患者の受診行動と診断経緯に関する検討. 澤村正之, 中山周一, 錦 信吾, 有馬雄三, 大西 真. 日本性感染症学会第 30 回学術大会 2017 年 12 月 札幌.
- 67) Hijikata S, Hongo I, Nakayama S, Sekikawa Y, Iwai T, Yamaguchi J, Sagawa Y, Watanabe K, Masuda R, Miyazaki R, Miwa N, Hara N, Yamaguchi T, Nagata Y, Nozato T, Hirano K. Infective endocarditis due to *Treponema pallidum*: A case diagnosed by polymerase chain reaction analysis of aortic valve. The 82<sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. March 2018, Osaka.
- 68) 的野多加志, 森田昌知, 泉谷秀昌, 大西真 渡航国別腸チフス・パラチフス登録率(感染者数/渡航者 10 万人)および渡航国別シプロフロキサシン感受性率 第 91 回日本感染症学会学術講演会, 2017 年 4 月
- 69) 早川佳代子, 永松麻希, 森田昌知, 泉谷秀昌, 大西真, 大曲貴夫 ネパールにて検出されたチフス菌・パラチフス A 菌の薬剤感受性について 第 91 回日本感染症学会学術講演会, 2017 年 4 月
- 70) 森田大地, 大西真, 森田昌知, 水野環, 今村大輔, 三好伸一, 篠田純男, Mukhopadhyay AK, 高橋栄造, 岡本敬の介 *Vibrio cholerae* の保有する可動性伝達因子 SXT element の解析 第 51 回ビブリオシンポジウム, 2017 年 10 月
- 71) 竹村太地郎, 丸山史人, 太田篤, 村瀬一典, Nguyen DT, Tuan CN, Nguyen BM, 森田昌知, 滝沢木綿, 大西真, 山城哲 2007-2010 年コレラ流行時におけるベトナム分離コレラ菌の全ゲノム解析 第 51 回ビブリオシンポジウム, 2017 年 10 月
- 72) 泉福英信, 平野浩彦, 枝広あや子, 白部麻樹, 角田衣理加, 花田信弘, 富永燦, 武内博朗, 西山佳秀高齢者の口腔常在菌に対するヨーグルト摂取習慣の効果, 第 66 回日本口腔衛生学会, 山形, 2017 年 5 月 30 日.
- 73) 泉福英信, 永沢亮, 細胞外 DNA による *Streptococcus mutans* バイオフィルム形成メカニズムの解明, 第 31 回日本バイオフィルム学会, つくば, 2017 年 7 月 7 日.
- 74) 中尾龍馬, 平山 悟, 泉福英信, プロポリスのジンジバリス菌に対する殺菌機構, 第 59 回歯科基礎医学会, 塩尻, 2017 年 9 月 16 日~18 日.
- 75) 泉福英信, NaCl による *Staphylococcus aureus* を含む複合菌バイオフィルム形成の誘導, 第 59 回歯科基礎医学会, 塩尻, 2017 年 9 月 16 日~18 日.
- 76) 平山 悟, 泉福英信, 中尾龍馬, マウスにおける *P. gingivalis* 及び *A. actinomycetemcomitans* 外膜ヴェシクルの複合的経鼻免疫による粘膜ワクチン効果, 第 59 回歯科基礎医学会, 塩尻, 2017 年 9 月 16 日~18 日.
- 77) 泉福英信, 有家巧, 丸岡豊, 富永 燦, 宇佐美雄司, 吉村和久, HIV 感染者における唾液 M-CSF と口腔微生物量の意義, 第 31 回日本エイズ学会学術総会, 東京, 2017 年 11 月.
- 78) 泉福英信, 中尾龍馬, 大西真, *Streptococcus mutans* からのメンブレンヴェシクルによる口腔細菌バイオフィルムの確立, *Streptococcus mutans* の黄色色素産生に関する検討, 第 91 回日本細菌学会総会, 福岡, 2018 年 3 月

27日～29日。

79) 奥脇響、尾花望、中尾龍馬、泉福英信、野村暢彦、宿主の免疫を誘導するウェルシュ菌メンブレンヴェジクルの解析、第91回日本細菌学会総会、福岡、2018年3月27日～29日。

80) 永沢亮、泉福英信、*Streptococcus mutans* のバシトラシン耐性とバイオフィーム形成の関連、第91回日本細菌学会総会、福岡、2018年3月27日～29日。

81) 中尾龍馬、池田剛、吉益由莉、酒井信明、八木明、平山悟、大西真、泉福英信、プロポリス由来抗菌化合物Xの構造-活性相関、第91回日本細菌学会総会、福岡、2018年3月27日～29日。

82) 井上紗智、稲葉知大、尾花望、八幡穰、泉福英信、野村暢彦、う蝕病原性細菌のスクロースに応答した細胞外DNA放出機構の解析、WS8 細菌学若手コロッセウム in つくば優秀発表、第91回日本細菌学会総会、福岡、2018年3月27日～29日。

83) 平山悟、吉益由莉、酒井信明、八木明、泉福英信、大西真、中尾龍馬、膜作用性抗生物質が細菌細胞に及ぼす影響の解析およびリアルタイムイメージング、WS9 選抜ワークショップ(生態-2, 生理、構造)、第91回日本細菌学会総会、福岡、2018年3月27日～29日。

84) 奥脇響、尾花望、中尾龍馬、泉福英信、野村暢彦：宿主の免疫を誘導するウェルシュ菌メンブレンベシクルの解析：グラム陽性菌学会。つくば、2017年8月

85) 中尾龍馬、平山悟、泉福英信：プロポリスのジンジバリス菌に対する殺菌効果：第59回歯科基礎医学会。松本、2017年9月

86) 平山悟、泉福英信、中尾龍馬：Mucosal vaccine effect in mice by intranasal coadministration with outer membrane vesicles of *P. gingivalis* and *A. actinomycetemcomitans*：第59回歯科基礎医学会。松本、2017年9月

87) 平山悟、中尾龍馬：グリシンによる大腸菌メンブレンベシクル産生の増大とその特性解析。日本農芸化学学会 2018。名古屋、2018年3月