

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、肺炎球菌ワクチン、13 価肺炎球菌コンジュゲートワクチン、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依頼検査、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た。

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。特に、地方衛生研究所等において簡易的な型別法がスクリーニングとして普及してきた。簡易法で同一型が見出された時には詳細な解析が必要である。地方衛生研究所から送付される EHEC O157, O26, O111 菌株 (n=2379) に関しては、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った。1,441 株については PFGE による解析もあわせて実施し、新規に導入した MLVA 法の検証も同時に行った。また、大腸菌 O 型別の迅速、効率、低コスト化を目的とし、*Escherichia coli* O-genotyping PCR 法 (Iguchi et al. J. Clin. Microbiol. 2015, 53: 2427-2432) の評価を行った。

劇症型溶血性連鎖球菌感染症、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も進められ、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。

感染症研究国際ネットワーク推進プログラムにおける、海外の研究拠点との連携を深めるために、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、神戸大学インドネシア拠点との連携プロジェクトを開始した。コレラ菌の大規模ゲノム解析に焦点を当て各拠点で分離された菌株のゲノム配列情報を取得した。同時に感染研で保管されているコレラ菌血清型別参照 210 株についてもそのゲノムデータを取得した。腸管出血性大腸菌

をはじめとする他の病原細菌のゲノムデータ取得にもつとめた。

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。

なお平成 27 年 3 月をもって、倉文明主任研究官が定年退官を迎えた。

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 (志賀毒素産生性大腸菌 : STEC) に関する研究

(1) 菌株の多様性解析による重症例由来株の同定

ア 血清型別

2014 年に地衛研等から受け付けたヒト由来株は 2,765 株であった。頻度の高い O 血清群の順に O157 (61.8%)、O26 (21.1%)、O103 (3.9%)、O145 (3.8%)、O111 (2.7%)、O121 (2.4%) となっており、その他は 39 の O 群、60 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、脳症など) 由来株として頻度の高い O 群は上記の 6 血清群に加えて O165 であり、これら 7 血清群で重症者由来株全体の 95% 以上を占めることが 2007-2014 年までの解析から明らかとなった [伊豫田淳、高井信子、小澤さお美、石原朋子、大西真]。

イ O157 の系統解析による重症例由来株の解析

O157 ゲノム上の 96 箇所の SNP 解析から、O157 は大きく 9 つのクレード (クレード 1-9) に分類される。国内で 1999 年-2011 年に分離された HUS 患者由来の O157 株 (n=269) と無症状保菌者由来株 (n=387) の系統を比

較したところ、クレード6および8で志賀毒素遺伝子サブタイプとして *stx2a* のみ、または *stx2a stx2c* を保有する株が HUS 由来株に、クレード7でサブタイプ *stx2c* のみを保有する株が無症状保菌者由来株にそれぞれ有意に多いことが統計学的に示された [伊豫田淳、泉谷秀昌、石原朋子、大西真、EHEC ワーキンググループ]。

(2) 分子疫学的解析

ア 腸管出血性大腸菌の MLVA 解析 (血清群 O157, O26, O111)

2014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2,786株であった。このうち血清群 O157、O26 および O111 として送付された2,379株について MLVA による型別を行った。また1,441株については PFGE による解析もあわせて実施した。MLVA については932の型が同定された。最も多かった型は13mO157で142株であり、次いで13m0551 (102株)、14m0004 (99株) であった。これらはそれぞれ23機関、12機関、13機関において分離されたものであった。13m0551 および 14m0004 は、それぞれ7月および4月に発生した広域食中毒事例関連株を含んでいた。MLVA および PFGE の分解能 (Simpson's Diversity Index) は、O157 967株についてはそれぞれ0.984 および 0.988 であった。同じく O26 414株についてはともに0.988 であった。(泉谷秀昌、石原朋子、伊豫田淳、李謙一、石嶋希、中島雪絵、齊藤康憲、高井信子、吉田愛、大西真)

イ PFGE による DNA 型別

2014年に国内で分離された O157、O26、O111 (3大血清群) 2,433株とその他の O 群 479株に対して、*Xba*I 消化によるパルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) 解析を行った。3大血清群以外の O 群で、2つ以上の異なる自治体で検出された同一 PFGE 型として、O103 の Type No. (TN) 103k1-3、O121 の TN121k1-8、O145 の TN145k1、O146 の TN146k1、O165 の TN165k1 など14種類があった。同一 PFGE 型を示す様々な O 群による広域発生事例の存在を明らかにした [石原朋子、齊藤康憲、吉田愛、中島雪絵、高井信子、泉谷秀昌、伊豫田淳、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構築中である。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構築中である。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ている。(泉谷秀昌、石原朋子、伊豫田淳、八柳潤 (秋田県健康環境センター)、甲斐明美 (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)、中嶋洋 (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)、李謙一、石嶋希、中島雪絵、齊藤康憲、高井信子、吉田愛、大西真)

(3) HUS 患者の血清診断による EHEC 感染症の確定診断

EHEC が不分離の HUS 症例では、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 感染症の確定診断とすることが出来る。血清診断依頼があった HUS 症例 10 件中、O157 が 5 件、O115 と O145 が各 1 件ずつ陽性例があり、いずれも EHEC 感染による HUS 症例と確定した。血清診断で O157 抗体陽性となった症例のうち、1 件については同時に依頼があった便培養 (O157 抗体を感作させた免疫磁気ビーズを用いた増菌培養液の濃縮培養) から O157:H7 株を分離した [伊豫田淳、高井信子、小澤さお美、石原朋子、齊藤剛仁 (情報セ)、大西真]。

(4) マルチプレックス PCR による大腸菌 O 血清群型別法の導入

大腸菌 O 型別の迅速、効率、低コスト化を目的とし、*Escherichia coli* O-genotyping PCR 法 (Iguchi et al. J. Clin. Microbiol. 2015, 53: 2427-2432) の評価を行った。同法は、各 O 血清群に特異的または共通な抗原決定領域を標的とした計 20 種のマルチプレックス PCR 法である。20 種全てのマルチプレックス PCR で O 血清群標準株の型別が可能であり、従来の血清を用いた型別法を補完する方法として有用であることが確認された [李謙一、井口純 (宮崎大学・農)、小澤さお美、伊豫田淳、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

2014年に当研究所に送付された赤痢菌 66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* 34 株、*S. flexneri* 29 株、*S. boydii* 2 株、*S. dysenteriae* 1 株であった。*Shigella sonnei* では 2014年に 30 の MLVA 型が新たに検出された。(泉谷秀昌、李志英、高井信子、大西真)

イ 赤痢菌の III 型分泌装置遺伝子群の転写後調節機構の解析

赤痢菌の病原性に必須な III 型分泌装置は、環境の温度と塩濃度によって発現が厳密に制御される。この制御を失う変異体をスクリーニングしたところ、III 型分泌装置遺伝子群のレギュレーターである InvE (VirB) の発現が翻訳レベルで増加する変異体が得られた。この変異遺伝子は後に、桿菌の桿状構造を形成するバクテリア細胞骨格蛋白 RodZ として同定されたが、赤痢菌の病原性の表現型は RodZ に細胞骨格以外の機能があることを示唆していた。

この *rodZ* 変異体では *invE* の mRNA の分解速度が遅く、mRNA が安定化しており、精製した RodZ 蛋白は *invE*-RNA と強く結合することから細胞骨格以外の RodZs の機能が明らかになった。さらに国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の流動研究員である Soma Mitra と共に InvE の転写後調節に働くと考えられる新規遺伝子を同定し、その解析を進めている。(三戸部治郎 Soma Mitra)

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

ア チフス菌、パラチフス A 菌のファージ型別

2014 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 46 株、パラチフス A 菌 12 株であった。チフス菌では、ファージ型 UVS1 が 20 株と最多となったほか、A、B1、E1 等が検出された。パラチフス A 菌ではファージ型 1 及び 2 が 5 株ずつ検出された。[森田昌知、泉谷秀昌、高井信子、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

2014 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 世代セフェム系薬剤 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、ニューキノロン薬であるシプロフロキサシン非感受性菌の割合はチフス菌で 73.9%、パラチフス A 菌で 75.0% であった。また、第 3 世代セフェム系抗菌薬に対して非感受性であるチフス A が 1 株検出された。[森田昌知、泉谷秀昌、高井信子、大西真]

ウ 食中毒統計上、初めてのチフス菌による食中毒が報告

された。関連株として送付された 14 株のチフス菌の分子疫学解析を行ったところ、全ての関連株が遺伝学的に近縁であることが示唆された。[森田昌知、泉谷秀昌、高井信子、大西真]

エ サルモネラのファージ型別

2014 年に当研究所にファージ型別のために送付されたサルモネラ株は 72 株であった。うち 70 株は血清型 Enteritidis であり、ファージ型 1 が 21 株と大勢を占めた。

同じく Typhimurium は 2 株送付され、ファージ型 U302 であった。(泉谷秀昌、李志英、高井信子、大西真)

オ サルモネラの血清型別など

上記ファージ型別以外に当研究所に血清型別もしくは遺伝子型別のために送付されたサルモネラ株は 102 株であった。血清型別の上位 5 位は Braenderup、I 4:i:-、Infantis、Schwarzengrund、Thompson であった。(泉谷秀昌、李志英、高井信子、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 *Vibrionaceae* および *Aeromonadaceae* 菌株

平成 26 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 283 株で、全て *Vibrio cholerae* non-01/non-0139 であり、うち 5 株は国内、278 株は海外からの依頼であった。国内株 5 株は、下痢症から分離された株であったが、いずれも患者が高齢者ではあったが、コレラを疑うような激しい下痢症状を示す事例であった。散発事例であり、かつ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。いずれの事例も異なる 0 血清型であり、共通性は認められなかった。海外からの型別依頼株はイスラエルの分離株 278 株で 4 株の耳からの *V. cholerae* non-01/non-0139 の分離株を除き、大部分が環境から分離株で、*V. cholerae* non-01/non-0139、*V. mimicus*、*Aeromonas* spp. が含まれていた。(荒川英二、森田昌知、泉谷秀昌)

イ ビブリオ属菌の環境調査

沿岸海水を採取し、*Vibrio vulnificus*、*V. parahaemolyticus*、*V. cholerae* の分布状況を調べた。各地の平均から、3 菌種とも 8 月に最も多く検出された。当該ビブリオ属菌の分布に関し、塩分濃度および水温をパラメータとする 2 次回帰曲線による解析を行った。(泉谷秀昌、森田昌知、渡邊節 (宮城県保健環境センター)、

磯部順子（富山県衛生研究所）、緒方喜久代（大分県衛生環境研究センター）、古川真斗（熊本県保健環境科学研究所）、荒川英二、大西真

ウ 二成分制御系ヒスチジンキナーゼ ChiS を介した非典型的なシグナル伝達ネットワーク

二成分制御系はヒスチジンキナーゼ（HK）とレスポンスレギュレーター（RR）から成るリン酸基転移系の一つであり、細菌が外部環境を認識して遺伝子発現を制御する上で主要な役割を担う。コレラ菌の DNA コンピテンスに関わる遺伝子群の発現は、キチン応答性 HK である ChiS に支配されているが、そのシグナル伝達の様式は従来までのドグマから大きく逸脱している。ChiS は RR ではなく非二成分制御系の転写因子 TfoS を制御しており、その過程でリン酸基転移に関わるアミノ酸残基を必要としない。以上に加えて本年度は、ChiS によるシグナル伝達が細胞外からのキチン刺激だけでなく、糖の取り込みに関わるリン酸基転移系 PTS を介して細胞内からも調節されている遺伝学的な証拠を得た。現在、ChiS を介した非典型的なシグナル伝達ネットワークの形成機構について生化学的手法を用いて解析しているところである。[山本章治]

(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 210 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。すでに O141 およびそれと交差反応のある O53、O75、O162 について O 抗原合成遺伝子領域の全塩基配列を決定した。このうち O141、O75 については、真菌部との共同研究により、O 多糖の構造解析を行っている。さらに O141、O75 と部分的に類似の遺伝子領域を持つ O50、O57、O62、O103、O107、O113 の O 血清群についてもその O 抗原合成遺伝子領域の解析を行い、その遺伝子群の類似性について解析を行なっている。また、次世代シーケンサーを利用して 210 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ている。（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. cholerae* 血清群参照株のゲノム解析

V. cholerae の O 血清群は現在、210 種に分類される。全ての血清群参照株のゲノム DNA を精製し、次世代シーケンサーによりドラフトゲノム配列を取得した。その結果、一株あたり平均約 787Mb の解読情報が得られた。

現在、コアゲノム上の SNP 解析を進めている。[森田昌知、荒川英二、泉谷秀昌、大西真]

II. 呼吸器感染症ならびに侵襲性感染に関する研究

1. レンサ球菌属に関する研究

(1) 菌株の多様性解析と疫学的解析

ア 日本における 2013 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

2013 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、951 株であり、すべての株に対して T 型別が行った。分離頻度の高かった T 型は、T12 (211/951, 22.2%)、TB3264 (189/951, 19.9%)であった。T12 型は 1992 年以降、毎年、高い分離頻度を示している。TB3264 型の分離比率は、2010 年、急激に上昇し、2013 年さらに増加した (2009 年, 5.3%、2010 年, 12.6%、2011 年, 11.1%、2012 年, 14.5%、2013 年, 19.9%)。2011 年最も分離比率の高かった T1 型は、2013 年さらに減少した (2011 年, 31.1%、2012 年, 26.8%、2013 年, 12.1%)。[池辺忠義、大西真、二本松久子（福島衛研）、大屋日登美（神奈川衛研）、奥野ルミ（東京健安研セ）、三井千恵子（富山衛研）、河原隆二（大阪公衛研）、矢端順子（山口環保セ）、佐々木麻里（大分衛環研）、The Working Group for β -hemolytic Streptococci in Japan]

イ 日本において 2013 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

2013 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の報告が 50 症例あった。49 例が *S. pyogenes*、1 例が *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* による症例であった。

最も分離された型は、TB3264 型であり、分離比率が上昇している (2011 年, 10.7%；2012 年, 18.9%；2013 年, 30.0%)。また、咽頭炎由来株の分離比率 (26.8%) に比べ、依然高い分離比率を示している。次いで、昨年最も分離された T1 が多く、その分離比率は昨年と比較して減少した (2011 年, 69.0%；2012 年, 51.6%；2013 年, 28.0%)。この 2 つの型で全体の 50%以上を占めている。

STSS の確定診断例 50 例中、emm89 型 (M 型別不能) が 15 例 (30.0%) と最も多く、次いで emm1 型 (M1) が 14 例 (28.0%)、emm3 型 (M3) が 4 例 (8.0%) と多かった。2012 年と比較し、emm1 型は、51.6% (49/95) から 28.0% (14/50) に減少し、emm89 型は 17.9% (17/95) から 30.0% (15/50) に増加した。[池辺忠義、大西真、二本松久子（福島衛研）、大屋日登美（神奈川衛研）、奥野ルミ（東京健安研セ）、三井千恵子（富山衛研）、河原隆二（大阪公衛研）、矢端順子（山口環保セ）、佐々木麻里（大分衛環研）、The Working Group

for β -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

2013 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 61 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、イミペネム、パニペネムに対して感受性を示した。クリンダマイシンに対して 6.6%(4/61)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。昨年(2011年, 11.8% (13/110)) より分離率が減少した。[池辺忠義、大西真、二本松久子(福島衛研)、大屋日登美(神奈川衛研)、奥野ルミ(東京健安研セ)、三井千恵子(富山衛研)、河原隆二(大阪公衛研)、矢端順子(山口環保セ)、佐々木麻里(大分衛環研)、The Working Group for β -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

2013 年、30 例が劇症型溶血性レンサ球菌感染症の報告があった。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 7 例(23.3%)と最も多く、次いで、*stG2078* が 5 例(16.7%)、*stG485* が 4 例(13.3%)と多かった。次いで、*stC5345*, *stG245*, *stG652* が 2 例ずつ、*stC36*, *stC46*, *stC74a*, *stG6*, *stG10*, *stG116b*, *stG480*, *stG653* が 1 例ずつであった。

[池辺忠義、大西真、二本松久子(福島衛研)、大屋日登美(神奈川衛研)、奥野ルミ(東京健安研セ)、三井千恵子(富山衛研)、河原隆二(大阪公衛研)、矢端順子(山口環保セ)、佐々木麻里(大分衛環研)、The Working Group for β -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

2013 年、8 例の B 群レンサ球菌、および 1 例の 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あった。菌種は、B 群は 8 例とも *S. agalactiae*、C 群は *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* であった。B 群の血清型は Ib が最も多く 4 例であった。C 群の *emm* 遺伝子型は、*stG653* であった。また、豚レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症が 1 例あり、血清型は 2 型であった。

[池辺忠義、大西真、二本松久子(福島衛研)、大屋日登美(神奈川衛研)、奥野ルミ(東京健安研セ)、三井千恵

子(富山衛研)、河原隆二(大阪公衛研)、矢端順子(山口環保セ)、佐々木麻里(大分衛環研)、The Working Group for β -hemolytic Streptococci in Japan]

カ 小児侵襲性感染症由来原因菌の疫学調査

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(Hib、肺炎球菌、HPV 及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究)の協力研究者として、日本国内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、シークエンシングを行った。(常 彬、庵原俊昭[国立病院機構三重病院])

キ 小児健常児の後鼻腔における肺炎球菌の保菌調査。

健常乳幼児の後鼻腔より分離された肺炎球菌の分離、同定および血清型別を行い、2013 年 11 月から導入された小児 13 価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV13)の接種普及による肺炎球菌の保菌状況の変化を観測し、PCV13 接種が保菌に及ぼす影響を調べた。(常 彬、住田裕子[住田こどもクリニック])

(2) 次世代肺炎球菌ワクチンのための病原機構に関する研究

ア 肺炎球菌病原因子の機能解析

日本では高齢者用のポリサッカライドワクチンと小児用の結合型ワクチンが導入されているが、血清型交代現象による肺炎球菌ワクチンのワクチンカバー率の低下が大きな問題となっており、夾膜の血清型に依存しない次世代ワクチンの開発が急務である。本研究では次世代ワクチンの開発のために必要な分子基盤を構築することを目指し、肺炎球菌の病原因子の機能と肺炎球菌感染の発症機序の解明を目的とした。

肺炎球菌が感染した細胞内において、溶菌した菌由来の DNA がエンドソームから細胞質へと移行し TypeI インターフェロンを誘導することが報告されている。このことから、肺炎球菌の菌体表層に局在する多種多様な病原因子がエンドソームから細胞質へと移行して機能を発揮する可能性について解析を行っている。肺炎球菌由来の病原因子を培養細胞に発現させ、局在パターンや細胞の形態変化を指標に検討している。(小川道永、山本章治)

イ 培養細胞を用いた肺炎球菌感染モデル

肺炎球菌の菌液の調製には血液寒天培地から掻き取っ

たコロニーを液体培地に懸濁し濁度を調整したものを直接細胞に感染させる方法が広く用いられている。しかし、このような方法では、実験毎に菌の growth phase や moi など菌のコンディションをコントロールすることが困難である。そこで、本研究では肺炎球菌を安定的に液体培養する系を構築した。さらに、構築した肺炎球菌の液体培養系を用いて培養細胞に対する肺炎球菌の感染系の構築を行っている。(小川道永)

2. レジオネラ属細菌に関する研究

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前年度に収集したレジオネラ属菌 67 株は全て *L. pneumophila* (血清群 (SG) 1 は 61 株、SG3、4、6、8、9、13 が各 1 株) で、感染源が、浴槽水と推定・確定されている例は 28 例 (42%) だった。2014 年 3 月末現在で、当センターで合計 383 株のレジオネラ属菌臨床分離株が収集されている (集団感染事例由来の重複している株を含めると 388 株)。*L. pneumophila* が 375 株 (97.9%) で、その中でも血清群 1 が多く、全体の 84% を占める。375 株は、ST1 から ST1966 まで 175 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ており、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); 渡辺祐子 (神奈川県衛研); 磯部順子 (富山衛研); 田中 忍 (神戸市環境保健研); 中嶋 洋 (岡山県環境保健センター); 吉野修司 (宮崎県衛生環境研); 倉 文明、大西 真; Working Group for *Legionella* in Japan]

イ シャワー水、噴水由来の *L. pneumophila* SG1 株の遺伝子型別

これまで *L. pneumophila* SG1 環境分離株の調査から、冷却塔水分離株、浴槽水分離株、土壌・水溜り分離株が、由来によりそれぞれ異なる遺伝子型グループを形成することを明らかにしてきた。シャワー水分離株がどのような遺伝子型を有するか、異なる施設に由来する 19 株について調べたところ、特有の遺伝子型グループは形成せず、10 株は冷却塔水分離株に多い C1 グループに属し、残りの株は遺伝的に散在していたが、浴槽水遺伝子型グループに属するものが多かった。噴水分離株 18 株は、13 株が C1 グループに属し、残りの株はシャワー水分離株とは異なり、浴槽水遺伝子型グループに属するものは見られなかった [前川純子; 神保江莉加、村井美代 (埼玉県立大・健康開発); 川口定男 (板橋区保健所); 内田順子

(香川県環境保健研究センター); 林 千尋 (尼崎市衛生研究所); 高瀬佳彦 (荒川区保健所); 倉 文明]。

ウ 水たまり中に生息するレジオネラ属菌に関する研究

東京都 36 か所 51 検体、神奈川県 4 か所 4 検体の道路の水たまりの水を採水し、レジオネラ属菌の検出を試み、2 検体から *L. pneumophila* SG5 と *Legionella beliardensis* が分離された。また、検体から直接 DNA を抽出し、リアルタイム PCR により、ほとんどの水たまり検体からレジオネラ属菌の 16S rRNA 遺伝子が検出された。15 検体から抽出した DNA について、レジオネラ属菌で保存されている *mip* 遺伝子をクローニングし、153 クローンを解析したところ、64 の OTU が得られた。既存の菌種の *mip* 遺伝子は 2 クローン (どちらも *L. pneumophila*) のみで、他はすべて既存のレジオネラ菌種の配列とは異なっていた。道路の水たまりに、多種多様なレジオネラ属菌が生息することが示唆された。[石井将仁 (日大院・生物資源); 倉 文明、前川純子]

(2) 検査法の開発に関する研究

ア. レジオネラ DNA 陽性検体からの直接遺伝子型別法の確立

レジオネラ症の届出の 9 割以上が尿中抗原陽性の実験室診断によるものだが、起因菌が *L. pneumophila* 血清群 1 の場合しか陽性にならない。近年保険収載となった LAMP 法は広くレジオネラ属菌の遺伝子検出が可能である。LAMP 法で陽性となった検体 DNA を用いて、追加検査として *L. pneumophila* に特異的な *mip* 遺伝子の検出、および Sequence-based typing (SBT) 法を行うことで、遺伝子型別が可能となった。レジオネラ属菌が分離培養できない場合も、遺伝子型別を行うことで、環境から分離された菌株との遺伝的異同が確認でき、疫学調査に有用である。[前川純子、倉 文明、大西 真]

イ レジオネラ症の診断のための検査等

行政検査 2 件、その他の依頼された検査 8 件を実施した。菌株 12 株と菌株以外の 45 検体であった。臨床検体からの菌由来 DNA の検出が 7 症例 11 件 (内 1 件陽性)、MAT による血清抗体価の測定が 4 症例 7 件であった。内 2 症例では MAT で *L. pneumophila* SG2、SG12 に対してそれぞれ 64 倍、128 倍であったが確定診断には到らなかった。尿中抗原陰性でレジオネラ症を疑う症例の場合には、これらの検査が重要となる。[倉 文明、前川純子、大西 真]

(3) 浴槽水のレジオネラ消毒法の開発に関する研究
ア. 温泉施設におけるモノクロラミンによるレジオネラ属菌消毒効果の検証

遊離塩素消毒の各種問題点を補う新たな消毒方法として、結合塩素の一種であるモノクロラミンの浴槽水に対する消毒効果を継続して検討している。鉄泉の源泉水にモノクロラミンと遊離塩素(次亜塩素酸ナトリウム)溶液を加え、それらの濃度の経時変化を調べた。その結果、遊離塩素は直ちに結合型に変化した。モノクロラミンは濃度の減少がほぼなく安定なことが判明した。その源泉使用の浴槽水をモノクロラミン 3mg/L に維持したところ、レジオネラ属菌やアメーバは検出されず、トリクロラミンは不検出で消毒副生成物も少なく、消毒効果と安全性が確認された。リスクが高い気泡発生装置 3 か所の浴槽をモノクロラミン消毒した結果、いずれにおいてもレジオネラやアメーバの検出はなく、消毒副生成物は少なかった。入浴施設 2 か所において、タイマー注入方式の導入、アンモニア源の変更と低減の試験では、注入方式と硫酸アンモニウムの使用、モル比の 1:1.5 (塩素剤:アンモニア) への低減が可能であった。[長岡宏美(静岡県環境衛生科学研究所)、縣 邦雄(アクアス株式会社)、神野透人(国立医薬品食品衛生研究所)、杉山寛治(株式会社マルマ)、小坂浩司(国立保健医療科学院)、八木田健司、泉山信司(寄生動物部)、片山富士男(静岡市保健所)、江原広里、和田裕久(静岡市環境保健研究所)、市村祐二、青木信和(ケイ・アイ化成株式会社)、倉文明]

イ. 消毒副生成物の暴露評価

昨年度の研究で、ヨウ化物イオンを含有する温泉では、遊離塩素消毒、モノクロラミン消毒のいずれにおいても、消毒副生成物としてヨウ素化トリハロメタン類、ヨウ素化ハロ酢酸類が生じることを見出した。従前の遊離塩素消毒時の消毒副生成物の実態を把握する目的で、源泉中のヨウ素イオン濃度が比較的高い 11 施設を調査した。2 施設でヨードホルム(CHI₃) およびジヨードメタン

(CH₂I₂) が比較的高濃度で検出され、濃度範囲はそれぞれ 35~75 μg/L、17~31 μg/L であった。ヨウ素化消毒副生成物の有害作用に関しては限られた情報しかないものの、化学的な反応性等から、塩素化あるいは臭素化消毒副生成物と比較して、強い毒性を示す可能性が示唆されている。温泉施設におけるヨウ素化消毒副生成物は、遊離塩素消毒、モノクロラミン消毒のいずれにおいても、暴露評価並びに低減化策を検討すべき重要な問題と考えられる。[神野透人、香川(田中)聡子、田原麻衣子、川原陽子、真弓加織(国立医薬品食品衛生研究所)、高橋淳子(桐

生大学短期大学部)、縣邦雄(アクアス株式会社)、杉山寛治(株式会社マルマ)、小坂浩司(国立保健医療科学院)、八木田健司、泉山信司(寄生動物部)、倉文明]

3. 髄膜炎菌に関する研究

(1) 菌株の多様性解析

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

感染症法の改正により、これまでに「髄膜炎菌性髄膜炎」による髄膜炎症状のみの届出基準から、昨年度からは「侵襲性髄膜炎菌感染症」として敗血症症例も届出基準に追加され、それに伴った報告例の増加が認められた。具体的には一昨年度は 15 例であった報告数が今年度は 36 例にまで増加した。昨年度は 11 株が収集されたが本年度は 20 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 16 株、B 群 2 株、C 群及び non-typable が 1 株ずつであった。MLST 法による分子疫学的解析の結果は ST-23 株が 7 株、ST-1655 株が 7 株で、ST-23 と ST-1655 は 1 塩基違いであり、血清群 Y の 16 株のうち 14 株が ST-23 complex として同定された。残りの Y 群 2 株は ST-11026 及び ST-3015 であった。血清群 B の株は ST-687 及び ST-2149、血清群 C の株は ST-11010、non-typable の血清群であった 1 株は ST-198 であった。今年度の分離株の中では血清群 C の ST-11010、及び血清群 C の ST-11026 の 2 株が目される。この ST は新規の遺伝子型であり、本解析により新たに検出された遺伝子型であり、日本でも新規の遺伝子の株が分離されるという事実は日本国内でもまだ髄膜炎菌株分布の全容は把握しきれていないことを意味すると考えられた。また、今回は圧倒的に Y 群の ST-23 complex の臨床分離株が多く認められた。このことから、日本では「Y 群、ST-23 complex」の株が多く分布する可能性が考えられた。一方で、36 の症例報告の中から臨床分離株を入手出来た訳ではなく、殆どの株は医療に携わる先生方の任意の問い合わせに対応して得られたものである。逆に 38 例中、回収可能であったものは 6 株のみで、現状では臨床分離株を効率良く回収し、解析できていない。今後も菌株回収の努力を続けるとともに、より積極的な起炎株の回収方策を何か講じる必要性も感じられた。[高橋英之、福住宗久(FETP)、大西真]

(2) 検査法に関する研究

ア 咽頭うがい液を用いた髄膜炎菌の健康保菌者の調査
昨年度は咽頭うがい液中の髄膜炎菌 DNA を検出する

事により健康保菌者の検出する系の構築を試み、その方法を確立した。本年度はその系を用いて咽頭うがい液を用いた健康保菌者の保菌率を実際に調査を行なった。2014年4月上旬に北海道教育大学の健康診断の際に、咽頭うがい液の提供を依頼し、836名の学生の咽頭うがい液の提供を受けた。20mlの生食を溶媒として得たうがい液を遠心で濃縮し、その沈殿物をキアゲンのDNA精製キットを用いてDNAを抽出した。その結果、7つ(約0.8%)の陽性検体が検出され、さらにはその5つが血清群Y、1つがBであることが判明し、日本人の保菌率が低く、検出された菌の血清群YとBが主要な血清群であることが確認された。[高橋英之、大西真(細菌第一部)、砂川富正、斎藤剛仁(感染症疫学センター)、羽賀将衛(北海道教育大学)、北原武尊、松本壮吉(新潟大学医学部)]

(3) 病原機構に関する研究

ア 髄膜炎菌の細胞侵入時における *gltT-gltM* グルタミン酸トランスポーターを分子作用機序の解明

過去に行なった signature tag mutagenesis の変法を用いた髄膜炎菌の病原性因子の網羅的探索によって細胞侵入の際に GltT を介した髄膜炎菌のグルタミン酸の一過的な取り込みが髄膜炎菌及び宿主細胞へのシグナルとなって髄膜炎菌の細胞侵入が起こる機構の存在を見出した。昨年度の解析からグルタミン酸の一過的な取り込みは転写制御、翻訳制御には影響しないことが確認されたため、その作用機序のさらなる解析を行なった。その結果、a) 血清を含む培地(Assay medium[AM])では *gltT-gltM* 欠損株は野生株に比べて 1/100 の細胞侵入能の低下が認められたが、血清を含まない培地(AM-serum[AM(-S)])中ではその低下が 1/10 までに抑圧された。b) その *gltT-gltM* 欠損株の細胞侵入能低下の抑圧は AM(-S)への NaCl 添加では解除されなかったが、500 μ M グルタミン酸添加で解除された。c) AM 中のグルタミン酸濃度は AM[-S]と比較して低濃度であった。d) 低 MOI で感染させた際には AM[-S]への 500 μ M グルタミン酸添加によっても *gltT-gltM* 欠損株の細胞侵入能低下の抑圧は解除されなかった。e) Ezrin の集積も AM 中の *gltT-gltM* 欠損株では認められず、AM(-S)中で認められるが、AM(-S)へのグルタミン酸添加によりその集積が解除される現象が認められた。f) GltT-GltM トランスポーターを介して取り込まれるグルタミン酸量は細菌のみの条件下では野生株と *gltT-gltM* 欠損株で相違がなかったが、培養細胞感染時には *gltT-gltM* 欠損株で顕著な低下が認められた。g) 抗酸化作用を持つグルタチオン量もそのグルタミン酸の取り込み低下に伴って感染時に

gltT-gltM 欠損株で顕著な低下が認められ、それに伴った細胞内生存率の低下が確認された。

以上の結果から、髄膜炎菌の GltT-GltM トランスポーターは宿主細胞へ接着・侵入する際に自身の環境中(マイクロコロニー内)のグルタミン酸濃度を一過的に低下させて髄膜炎菌の細胞侵入を促進し、さらにはグルタチオン量を増加させて細胞内生存率を上昇させると共に、髄膜炎菌にとって必須アミノ酸であるグルタミン酸を栄養源として取り込み、細胞内増殖に生かしていることが明らかとなった。このグルタミン酸トランスポーターのように、一見、病原性とは関連性が低いと思われる生物因子が実は髄膜炎菌の病原性に多面的に関与していることが明らかとなり、細菌の病原性因子の新しい側面を見いだすことが出来た。[高橋英之、大西真(感染研)、Kwang Sik Kim (Johns Hopkins Univ)]

イ 髄膜炎菌の培養細胞における接着の研究

淋菌と髄膜炎菌との組織トロピズムの違いに着目し、尿道炎の発症メカニズムを詳細に説明することでその予防戦略構築を目指している。本研究では主に尿道炎由来髄膜炎菌の細胞接着性に着目している。これまでに本研究所保有の髄膜炎菌(n=447)における尿道炎由来髄膜炎菌(n=15)では、MLST型23に属する株が有意に分離され、これらの多くの株では *Opc* 高発現型であることを示した。更に、この *opc* の発現が HeLa 細胞接着に関与することも示した。*opc* の発現制御は相変異に依存しており、そのプロモーター領域の Cytidine の数によってその発現量が決定される。これまでに、株間におけるこの相変異の違いについては知られていない。そこで、髄膜炎菌株間での相変異の様式に違いがあるか検討した。*opc* のプロモーター領域の Cytidine 数の変化率を調べた。高発現型株、低発現型株における継代培養前後のプロモーター領域の Cytidine 数をフラグメント解析にて比較検討した。はじめに、両発現型共にプロモーター領域の Cytidine 数が 12 である株を得た。これらの株を用いた 10 回継代後のフラグメント解析の結果、高発現型は、継代開始時には Cytidine 数が 12 であるものが、約 80.0% 存在したが、継代後には約 73.0~76.6% となった。一方、低発現型は継代開始時には Cytidine 数が 12 であるものが、約 77.0% 存在したが、継代後には約 3.9~14.1% となった。高発現型と低発現型では Cytidine 数の変化率の違いが見られ、結論を得るには更なる検討は必要であるが、株間における *opc* の相変異様式に違いがあることが推測された。(志牟田 健、高橋 英之、大西 真)

III. ボレリアならびにレプトスピラ感染症に関する研究

1. 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 Ticks associate rash illness (TARI) 国内症例の報告
ライム病感染初期に現れる遊走性紅斑と良く似た症状を呈する Ticks associate rash illness (TARI) 国内症例を見出し報告した。米国以外の地域でははじめての報告である。発症の要因は未確定であり、今後その病因同定が必要である。[夏秋優, 山西清文 (兵庫医大), 川端寛樹 (細菌第一部), 安藤秀二 (ウイルス一部) 高田伸弘 (福井大)]

イ *Borrelia miyamotoi* 薬剤感受性

新興回帰熱 (*Borrelia miyamotoi* 感染症) の治療指針の基盤となる、本菌の抗生物質感受性を調べた。2012 年以降に北海道で採取されたマダニより分離された本菌 5 株を用い、各々の MIC, MBC は、ドキシサイクリン (MIC=0.0625-0.25 µg/ml, MBC=4-8 µg/ml), ミノサイクリン (MIC=0.0313-0.125 µg/ml, MBC=1-4 µg/ml), セフトリアキソン (0.0313-0.125 µg/ml, MBC=2-4 µg/ml)、セフロキシム (MIC=0.125-0.5 µg/ml, MBC=8-16 µg/ml), エリスロマイシン (0.0156-0.0625 µg/ml, 1-8 µg/ml), クラリスロマイシン (0.0020-0.0078 µg/ml, MBC=1-4 µg/ml) であった。比較に用いたライム病ボレリアとほぼ同等の感受性を示したことから、ライム病治療に用いられるこれら抗菌薬が *B. miyamotoi* 感染症の治療にも用いることが出来る可能性があると考えられた。[佐藤梢, 大西真, 川端寛樹 (細菌第一部)]

ウ 野生シカからの新規ボレリアの分離

北海道において、野生シカで菌血症を呈する新規ボレリアを発見した。本ボレリアは過去にウシのボレリア症と同定された *B. theireli* ならびに *B. lonestari* と近縁関係にある。本ボレリアは、野生シカにおいて高度の菌血症を呈していることから、狩猟やジビエ調理に携わる職種において曝露機会があると考えられる。本ボレリアのヒト病原性は調べられていないことから、今後、ヒト疫学調査などを通じて、本ボレリアの病原性の有無等を評価する必要があると考えられた。[李景利, 坪田敏男 (北海道大), 高野愛 (山口大学), 川端寛樹 (細菌第一部)]

(2) ボレリア感染症の病原機構に関する研究

ア *Ixodes persulcatus* 由来 Salp15 のボレリア伝播能に与える影響

Ixodes persulcatus より Salp15 遺伝子を同定し、ボレリアの伝播能に及ぼす影響を調べた。組換え Salp15 (rSalp15) は Schneider 2 細胞を用いて作製し、ライム病ボレリア 3 種 (*B. burgdorferi*, *B. garinii* および *B. afzelii*) に対する rSalp15 の結合能は、Solid-phase overlay assay 法および蛍光顕微鏡で調べた。抗ボレリア血清存在化における rSalp15 の抗溶菌作用を in vitro で確認したのち、rSalp15 を加えた *B. garinii* 分離株をマウスに接種し realtime PCR 法による体内分布の定量解析を行った。*I. persulcatus* 由来 Salp15 は、*B. garinii*, *B. afzelii*, *B. burgdorferi* いずれの OspC とも結合した。同 Salp15 は、各抗ボレリア菌抗血清による溶菌作用に抵抗性を付与し、ボレリアの宿主への伝播を促進した。以上の結果から、本因子は宿主免疫からボレリアを保護することが明らかとなり、ボレリア伝播において重要な役割を果たす可能性が示唆された。[今内覚, 大橋和男 (北海道大), 高野愛 (山口大学), 川端寛樹 (細菌第一部)]

イ *Borrelia bavariensis* のゲノム解析

欧州、アジアで神経ボレリア症を好発するとされる *Borrelia bavariensis* のゲノム解析を Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU Munich), Bayerisches Landesamt für Gesundheits-und Lebensmittelsicherheit (LGL) 等と共同で行った。我が国を含むアジアでは本菌の多様性が示される一方で、欧州では、本菌の clonal expansion が起っている可能性が示唆された。これは本ボレリア種の起源がアジアである可能性を示唆しているものと考えられた。[Gatzmann F, Metzler D, Becker NS, Krebs S, Blum H (LMU Munich), 高野愛 (山口大学), 川端寛樹 (細菌第一部), Sing A, Fingerle V, Margos G (LGL)]

2. レプトスピラ症に関する研究

(1) レプトスピラ症疫学研究

ア イヌのレプトスピラ保有状況調査および分離株の性状解析

12 都道府県 29 頭のレプトスピラ症疑いイヌの実験室診断を行い、7 府県 10 頭のレプトスピラ症が確定した。1 頭からレプトスピラが分離され、*L. interrogans* 血清群 Hebdomadis と同定された。また 2007 年から 2012 年までにイヌから分離された *L. interrogans* の血清学的解析と multiple-locus variable-number tandem repeat analysis (MLVA) による分子タイピングを行うとともに、血清群あるいは MLVA タイプと感染イヌの臨床所見の関連性を調査した。その結果、すべての血清群・MLVA タイ

ブは統計的な有意差なく致死感染を引き起こしたが、血清群 Australis 感染では他の血清群よりも重篤な腎障害がみられた。また MLVA タイプにより病原性メカニズムや標的臓器が異なる可能性が示唆された。[小泉信夫, 泉谷秀昌, 大西真 (細菌第一部)]

(2) 病原機構解明に関する研究

ア ハムスターを用いた *Leptospira interrogans* 2 血清型の病原性の比較

レプトスピラ症の重症化メカニズムを明らかにするために、シリアンハムスターに対して異なる病原性を示す *Leptospira interrogans* 2 株を用いて、感染 96 時間後の各臓器におけるレプトスピラ DNA 量およびサイトカイン遺伝子発現量を比較した。強毒株 UP-MMC-NIID 接種群の肝臓におけるレプトスピラ DNA 量は、弱毒株 OP84 接種群に比べて有意に多かった。他の組織ではレプトスピラ DNA 量の差が認められなかったことから、強毒株は肝臓において高い増殖能を有することが明らかとなった。また強毒株、弱毒株両接種群において、全ての組織で炎症性および抗炎症性サイトカイン遺伝子の発現量増加が見られ、いくつかの遺伝子は強毒株接種群で有意に遺伝子発現が上昇していた。また昨年度行った感染実験において、腎臓、肺臓では顕著な病変の差が観察されるのに対し、肝臓では強毒、弱毒株接種群間で顕著な病変の差は観察されないことを明らかにした。このことから、強毒株 UP-MMC-NIID はシリアンハムスター肝臓を増殖の場とし、弱毒株にはない腎臓、肺臓を障害する特有の病原因子を有する可能性が考えられた。[小泉信夫, 大西真 (細菌第一部) 藤田理恵 (東京農工大学)]

イ レプトスピラ感受性の性差に関する研究

レプトスピラ感染において、これまでの疫学調査から男性のほうが女性よりも重症化しやすいことが知られている。ハムスターにおいてもヒトと同様の感受性性差がみられるかを調査した。レプトスピラ OP84 株の感染実験を行い、感染 120 時間後の各臓器の病理像、レプトスピラ DNA 量およびサイトカイン遺伝子発現量を雌雄で比較した。その結果、肺臓の病理において雌雄差：オスでのみ出血がみとめられた。しかしながらレプトスピラ DNA 量およびサイトカイン遺伝子発現量に雌雄差はみとめられなかった。今後、経時的な比較および他のサイトカイン遺伝子発現量の比較を行い、肺出血の原因を明らかにする必要がある。[小泉信夫, 大西真 (細菌第一部) 富澤莉那 (東京農工大学)]

(3) 検査法に関する研究

ア レプトスピラ症診断のための新たな LAMP 法の開発
レプトスピラ DNA 検出のためのすべての試薬を乾燥状態にした LAMP 法(乾燥型 LAMP 法)の確立を試みた。16S rRNA 遺伝子 *rrs* をターゲットとして既存のプライマーセット Lepto-*rrs* を含む 4 種類の感度、反応速度の比較を行い、2 種類のプライマーセットが有用であることを明らかにし、反応条件を確立した。乾燥型 LAMP の感度は通常の LAMP 法と同じ反応系あたり 2 ゲノム当量であった。風乾後の試薬を常温で保管し時間経過による感度の変化を調べた結果、風乾後 6 週間目から感度の低下がみられ始めた。そこで凍結乾燥により試薬を調整、常温保管し、感度の変化を調べたところ、凍結乾燥後 3 ヶ月は感度に変化はみられなかった。今後、感度変化の経時調査を行うとともに、凍結乾燥に最適な各試薬の濃度や前処理法を検討する。[小泉信夫, 大西真 (細菌第一部) 中島千絵, 鈴木定彦 (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 京都・大阪における薬剤耐性淋菌サーベイランス

2014 年 4 月から 2015 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 192 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 1.0%、26.6%、85.9%、13.5%、50.5%、100%が感受性株であった。昨年度と比較して azithromycin に対する感受性率低下が著しいことが注目される。また cefixime、ceftriaxone azithromycin の 3 剤ともに対して低感受性となる株が増加している傾向が 2014 年末まで継続して見られた。分子型別により、これらがクローナルなものか否か検討している。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。分子型別によりこれまで世界で 3 株報告のある ceftriaxone 耐性株との関連性、独立性を検討している。なお、2015 年 3 月までのデータではこれ以外の ceftriaxone 耐性株の出現、拡散は検知されていない。

[中山周一、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]

イ 淋菌の Multiple-Locus VNTR Analysis による解析の検討

京都・大阪における薬剤耐性淋菌サーベイランスで 2010-2014年に分離された株について 5 VNTR loci による Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis (MLVA) を実施し、有用性を検討した。MLVA は従来法である MLST および NG-MAST と比較して、遺伝子型別の分解能が高く簡便であった。MLVA ならびに MLST、NG-MAST を適宜併用もしくは選択して実施することにより、薬剤耐性淋菌サーベイランスにおける遺伝子系統解析およびモニタリングに有効となり得ると考えられた。[石原朋子、川村舞雪(北里大学)、中山周一、志牟田健、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

昨年度に引き続き、2つの STI クリニックと共同で、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。2012 年 5 月のプロジェクト開始以来の総計で、71 の PCR 陽性例中タイピングに成功したものは 44 例で、このうち 31 例は海外でも最頻とされる 14d/f であった。他は 11d/f が 1 例、11o/c が 4 例、14d/c が 4 例、14d/g が 2 例、14e/f が 2 例、であった、米国シアトル市では最頻となりマクロライド耐性型変異と強くリンクする報告のある 14d/g の国内 2 例はいずれも マクロライド耐性型変異を保有していた。これらはシアトルまたは同様の流行株がサーキュレートする地域からの伝搬によるものであることが示唆される。また、2015 年 3 月に初めて 3 件の先天梅毒疑い検体 PCR 依頼を受けた。2 件は PCR 陰性、1 件で PCR 陽性、分子タイプ 14d/f の結果を得た。この陽性例では先天梅毒確定診断の際に決め手となる IgM が陰性であり、PCR による病原体検出が早期診断に寄与できた 1 例であった。[中山周一、井戸田一朗*、本郷偉元**、大西真] (* : しらかば診療所、** : 武蔵野赤十字病院感染症科)

イ 梅毒の分子タイピング基盤の評価検討

梅毒トレポネーマの分子タイピングは本菌が培養不能であることがネックとなり大きく立ち後れているが、現在は、多型の有る遺伝子 *arp*、*tpr*、*tp0548* の PCR 産物をタイピングし、それを列挙してタイプ名とする方法が採られている。*arp* は産物長、*tp0548* は直接塩基配列か

ら型別され、その基盤は明確であるが、*tpr* については *tprE*、*G*、*J* の 3 遺伝子混合 PCR 産物の RFLP パターンで型別するため基盤がやや不明確で各タイプ間の遺伝的距離等が評価しにくい。そこで、我々がこれまで検出した *tpr* 型 d と o の検体、及び *tpr* 型 a のニコルス株を用いて、各 *tprE*、*G*、*J* を別々に座位特異的 PCR や、混合 PCR 産物からの選択クローニング、塩基配列決定、等を行った検討を行っている。予備的な結果として、*tpr* 型 a と d とは *tprE* と *tprJ* とが全く同一、*tprG* での 1 塩基置換のみの差でも型が分かれ得ることが判明し、これら 2 種は比較的遺伝的距離が近い、少なくともともそのような場合があることを見いだした。今後も解析を進め、より分離能が高く遺伝距離をできるだけ反映した改良タイピング法開発を目指したい。[中山周一、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 *Streptococcus mutans* のバイオフィーム形成を抑制する小豆成分の活性

昨年度に引き続き本研究を行った。*Streptococcus mutans* は、口腔バイオフィームを形成する主な細菌でありう蝕原因菌として考えられている。このバイオフィーム形成に大きく関わるクオラムセンシングを阻害する分子を検討するために、すでに明らかになったバイオフィーム形成阻害因子である小豆由来 7S グリブリンを用いて検討を行った。この 7S グロブリンは、クオラムセンシングにおけるオートインデューサー : Competence Stimulating Peptide (CSP) の活性であるバクテリオシン活性を抑制した。それらの抑制活性は、大豆の 7S グロブリンよりも高いことが明らかとなった。[泉福英信、荒井俊明、鈴木雄佑、大西 真]

イ Raffinose を基質とした *Streptococcus mutans* バイオフィーム形成の検討

Streptococcus mutans は sucrose 存在下で歯表面に齶蝕の原因となるバイオフィームを形成する。このバイオフィームは主に細菌と細胞外ポリサッカライド (EPS)、細胞外 DNA (eDNA)、蛋白質からなる細胞外マトリックスにより構成されている。本研究ではヒトが代用甘味料として摂取するオリゴ糖に着目し、*S. mutans* のバイオフィーム形成へのオリゴ糖の影響を検討した。本研究ではオリゴ糖として、raffinose を使用した。raffinose 存在下でバイオフィームが形成された。このバイオフィーム形成には、水溶性 EPS と細胞外 DNA が関与していた。よって、raffinose のよう

なオリゴ糖もバイオフィーム形成の基質になる可能性が示唆された。[泉福英信、永沢亮、大西 真]

ウ *Actinomyces naeslundii* のバイオフィーム形成を抑制する成分のミズナ成分の同定

歯表面への初期付着菌である *Actinomyces naeslundii* の流れのある環境でのバイオフィーム形成実験を確立した。この実験系を利用して、みずなから抽出されたサンプルにおけるバイオフィーム形成抑制物質の同定を行った。ミズナ成分の中で抑制分子の候補として、以下の6つの蛋白質が見つかった。Pentatricopeptide repeat-containing protein, Putative methyltransferase、Malate dehydrogenase, myosin heavy chain、predicted protein、isopentenyl diphosphate isomerase。どの蛋白質が、抑制物質が明らかにするために、現在それぞれの蛋白質に対する抗体を作製し、それらの抗体による抑制解除実験を検討している。[泉福英信、鈴木雄佑、落合邦康(日本大学歯学部)、大西 真]

2. 歯周病、および歯周病原細菌に関する研究

(1) 歯周病予防に関する研究

ア 歯周病原細菌 *P. gingivalis* のメンブランヴェシクル(MV)を利用した経鼻ワクチンに関する研究

P. gingivalis のMVを免疫原とした歯周病ワクチンへの応用を視野に、幾つかの検討を行った。MVはタンパク分解酵素による分解に高い抵抗性を示し、かつ長期保存後も安定であった。MVのマウスへの経鼻免疫実験では、MV単体でもアジュバント効果が認められたが、さらにTLR3作働薬であるPoly(I:C)の添加で免疫誘導が劇的に高められた。本法で経鼻免疫して得られた血清および唾液は、それぞれ *P. gingivalis* の殺菌および凝集を促進した。[中尾龍馬、大西真、長谷川秀樹(感染病理部)、泉福英信]

イ 細菌由来メンブランヴェシクル(MV)に対する宿主免疫応答に関する研究

P. gingivalis のみならずその他のグラム陰性及び陽性細菌のMVの宿主免疫応答について検討した。*P. gingivalis* のMVは、大腸菌や髄膜炎菌と異なり2型免疫応答を示すこと、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* のMVの添加で免疫原性が高まることが明らかとなった。グラム陽性細菌であるウェルシュ菌のMVはマクロファージ様細胞に対しTLR2を介した炎症性サイトカインの発現を誘導した。[中尾龍馬、尾花望、永山恭子、野村暢彦(筑波大学)、泉福英信]

ウ プロポリスの歯周病細菌等に対する殺菌作用に関する検討

P. gingivalis を含めた様々な口腔細菌に対するプロポリスの殺菌効果を検討した。プロポリスは *P. gingivalis* のみならず *Prevotella nigrescens* を含めたいくつかの歯周病細菌にも強い殺菌効果を示した。一方で、口腔常在細菌叢の主な構成要素たる口腔レンサ球菌については、調査した8株がいずれも *P. gingivalis* や *P. nigrescens* よりMICが 2^3 高かった。以上より、プロポリスを用いた選択的な歯周病予防・治療法の確立が期待される。[中尾龍馬、吉益由莉、古川壮一(日本大学)、森永康(日本大学)、泉福英信]

3 HIV感染者の口腔細菌に関する研究

HIV感染者はART療法後、感染症による全身症状が沈静化してくるが、口腔においては症状が出現することがある。この口腔の症状を予測するような因子を見つけるため、唾液中の口腔細菌量が口腔疾患発症リスクマーカーになりうるか検討を行った。その結果、HIV+患者38名および対照:HIV-被験者28名の唾液を採取し、口腔細菌の定量を行った。その結果、唾液中の総菌数、総嫌気性菌数は、HIV+患者において、対照者よりも有意に多いことが明らかとなった。また、歯周病との関連性も示唆された。よって、唾液中の総菌数、総嫌気性菌数は、HIV感染者の口腔疾患発症リスクマーカーになりうることを示唆された。[泉福英信、吉村和久(エイズ研究センター)、大西真]

4. 口腔ケアの口腔内細菌に対する効果の研究

24の国立病院に長期入院している重症心身障害者を対象に、口腔ケアの口腔細菌に対する効果の検討を行った。3か月に1度24施設650唾液サンプルを集め、菌の定量分析を行った。各施設被験者の平均的な口腔ケアの効果の傾向は、時間経過とともに *Staphylococcus aureus* の菌量は増加し、総菌数は減少していた。今後、個々被験者の口腔内の状況と全身における影響を検討し、データをまとめ、最終的な口腔ケアの口腔細菌に対する効果を明らかにする。[泉福英信、岩節博史(神奈川歯科大学)、大西真]

レファレンス業務

I. 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。[池辺忠義、大西真、The Working Group for β -hemolytic Streptococci in Japan]

II. レジオネラ症に関するレファレンス業務

1. 菌株の受け入れ

平成 26 年度は、臨床分離株 69 株、環境分離株 109 株の合計 178 株を受け入れた。臨床分離株は、*L. pneumophila* (Lp) SG1 の 63 株、Lp SG3・SG4・SG6・SG8・SG9・SG13 各 1 株であった。高齢者福祉施設の浴槽で 2 名感染した事例 1 株、冷却塔による院内感染疑い事例 1 株を含む。Lp の遺伝子型別 (SBT) を検査しレファレンスセンター報告資料を作成した。環境分離株は、Lp SG1 の 49 株、Lp SG3 の 17 株、Lp SG5 の 15 株、Lp SG6・SG7・SG8・SG10 の各 3 株、Lp SG2 の 1 株、Lp untypable の 5 株、Lp 以外では *L. gormanii* 3 株、*L. londiniensis* 2 株、*L. anisa*・*L. beliardensis*・*L. jordanis*・*L. rowbothamii*・*Legionella* spp. 各 1 株であった。この環境分離株中には、まれな環境水等由来株 (シャワー水 32 株、貯水槽・水溜まり各 2 株、加湿水槽水・水槽水・蛇口水・スポンジ・プール水各 1 株の合計 41 株)、症例調査に関連した株 (7 株) を含む。なお、収集された株は、必ずしも平成 26 年度に分離された株とは限らない。[倉 文明、前川純子、大西真]

2. 市販されていないレジオネラ免疫血清等の交差反応性

レジオネラ属菌の新種として、ATCC から *L. nagasakiensis*・*L. norrlandica*、理研 JCM から *L. cardiaca* を購入し、デンカ生研の免疫血清との交差反応性を、スライド凝集反試験で検査した。*L. cardiaca* はニューモフィラ 10 群に、*L. norrlandica* はニューモフィラ 13 群にそれぞれ反応した。これまでニューモフィラ 13 群に交差反応する Lp 以外の *Legionella* spp. として保存されていた温泉水分離株 1 株が、*mip* 遺伝子の塩基配列決定により *L. norrlandica* と同定された。[倉 文明、前川純子]

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：1 lot [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

承認前検査の実施、SLP 導入のための書類整備

[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

務

国家検定：24 lot [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：16 lot [前川純子、小川道永、大西真]

V. 梅毒の体外診断薬の承認前検査

H26 年度は化学発光 EIA またはその変法による試薬、計 2 件の検査を行った。[中山周一]

国際協力関係業務

I. JGRID 各拠点との共同研究

コレラ菌に関する共同研究を開始し、インド、タイ、ベトナム、インドネシア分離株のゲノム解析を実施した。

研修業務

I. 腸管感染症に関する研修

平成 26 年度長野県臨床検査技師研修会「腸管出血性大腸菌感染症の現状と感染研の取り組み」平成 26 年 10 月、長野県 [伊豫田淳]

平成 26 年度地域保健総合推進関東甲信静ブロックレファレンスセンター連絡会議「大腸菌レファレンス委員会と EHEC サーベイランス」平成 26 年 12 月、山梨県 [伊豫田淳]

平成 26 年度希少感染症診断技術研修会<細菌性下痢症>「腸管出血性大腸菌感染症の重症例検出に関する検査法について」平成 27 年 2 月 [伊豫田淳]

II. レジオネラ属菌に関する講習会

1. 平成 26 年度レジオネラ属菌汚染防止対策講習会「レジオネラ症とレジオネラ属菌」2014 年 7 月、宮崎 [前川純子]

2. 国立保健医療科学院平成 26 年度短期研修新興・再興研修で、レジオネラ検査診断実習概要・レジオネラ感染症総論 (以上倉)、Sequence-Based Typing (SBT) 法概論 (前川) について講演を行い、レジオネラ属菌培養法実習・迅速検査診断法実習・斜光法によるレジオネラ属菌検査診断実習、喀痰からの LAMP 法による検査診断法実習を他の講師とともに行った。24 名の参加があった。2014 年 11 月、東京都。 [前川純子、倉 文明]

3. 平成 26 年度希少感染症診断技術研修会 7. 呼吸器感染症「レジオネラ」 2015 年 2 月 [前川純子]

4. 平成 26 年度生活衛生関係技術担当者研修会 (厚生労働省健康局生活衛生課) で、「レジオネラ症の最近の話題と動向」(倉)、「感染源調査に係る遺伝子型別の最新情報」(前川) について、都道府県等の公衆浴場等生活衛生関

係技術担当職員等約 300 名に講演した。2015 年 2 月、東京都 [前川純子、倉 文明]

5. 平成 26 年度千葉県環境衛生監視員継続研修にて、「レジオネラ属菌に関する最新の知識・知見について」と題して特別講演を行った。参加者 29 名。2014 年 8 月、千葉。[倉 文明]
6. 3. 平成 26 年度仙台市環境衛生監視員継続研修で「レジオネラ症防止対策 ～最新の研究から見たレジオネラの実態と対策～」を講演した。117 名の参加があった。2014 年 11 月、仙台。[倉 文明]

その他

- 1) 日経メディカル 8 月号の「レジオネラ症 菌が繁殖する夏期、高齢男性の肺炎に注意」でコメントした。[倉 文明]
- 2) 6 月 17 日 TBS テレビ番組「いっぷく」で、レジオネラ属菌とは、増殖するポイント(温度湿度)(どういった人が危ない、症状の出方は、どうやって感染する、家庭で気をつける事等が放映された。[倉 文明]
- 3) サンデー毎日 5 月 25 日号『掛け流し』『循環式』温泉の舞台裏」、6 月 1 日号「お宅のシャワー、大丈夫ですか? 高齢者を襲う、“レジオネラ菌”の恐怖」、においてモノクロラミン消毒、シャワー等からの感染リスクが紹介された。[倉 文明]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Iguchi A, Iyoda S, Kikuchi T, Ogura Y, Katsura K, Ohnishi M, Hayashi T, Thomson NR. A complete view of the genetic diversity of the *Escherichia coli* O-antigen biosynthesis gene cluster. DNA Research. 2015, 22(1): 101-107.
- 2) Iyoda S, Manning SD, Seto K, Kimata K, Isobe J, Etoh Y, Ichihara S, Migita Y, Ogata K, Honda M, Kubota T, Kawano K, Matsumoto K, Kudaka J, Asai N, Yabata J, Tominaga K, Terajima J, Morita-Ishihara T, Izumiya H, Ogura Y, Saitoh T, Iguchi A, Kobayashi H, Hara-Kudo Y, Ohnishi M, and EHEC working group in Japan. Phylogenetic clades 6 and 8 of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 with particular *stx* subtypes are more frequently found in isolates from hemolytic uremic syndrome patients

than from asymptomatic carriers. Open Forum Infectious Diseases. 2014, 1(2): ofu061.

- 3) Yahata Y, Misaki T, Ishida Y, Nagira M, Watahiki M, Isobe J, Terajima J, Iyoda S, Mitobe J, Ohnishi M, Sata T, Taniguchi K, Tada Y, Okabe N. Epidemiological analysis of a large enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O111 outbreak in Japan associated with haemolytic uraemic syndrome and acute encephalopathy. Epidemiol Infect. 2015, Jan 20:1-12.
- 4) Maeda E, Murakami K, Etoh Y, Onozuka D, Sera N, Asoshima N, Honda M, Narimatsu H, Iyoda S, Watahiki M, Fujimoto S. Does sequence type 33 of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O91 cause only mild symptoms? J Clin Microbiol. 2015, 53(1): 362-364.
- 5) Watahiki M, Isobe J, Kimata K, Shima T, Kanatani J, Shimizu M, Nagata A, Kawakami K, Yamada M, Izumiya H, Iyoda S, Morita-Ishihara T, Mitobe J, Terajima J, Ohnishi M, Sata T. J Clin Microbiol. 2014, 52(8): 2757-2263.
- 6) Lee K, Kusumoto M, Sekizuka T, Kuroda M, Uchida I, Iwata T, Okamoto S, Yabe K, Inaoka T, Akiba M. 2015. Extensive amplification of GI-VII-6, a multidrug resistance genomic island of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, increases resistance to extended-spectrum cephalosporins. Front. Microbiol. 2015, 6:78.
- 7) Matsumoto Y, Izumiya H, Sekizuka T, Kuroda M, Ohnishi M. Characterization of *bla*TEM-52-carrying plasmids of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Salmonella enterica* isolates from chicken meat with a common supplier in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Dec;58(12):7545-7.
- 8) Albert MJ, Al Obaid K, Alfouzan W, Sheikh AR, Udo E, Izumiya H, Bulach DM, Seemann T. Isolation of *Salmonella enterica* serovar Kentucky strain ST 198 and its H2S-negative variant from a patient: implications for diagnosis. J Clin Microbiol. 2014 Nov;52(11):4090-3.
- 9) Ido N, Lee K, Iwabuchi K, Izumiya H, Uchida I, Kusumoto M, Iwata T, Ohnishi M, Akiba M. Characteristics of *Salmonella enterica* serovar

- 4,[5],12:i- as a monophasic variant of serovar Typhimurium. PLoS One. 2014 Aug 5;9(8):e104380.
- 10) Fukui D, Takahashi K, Kubo M, Une Y, Kato Y, Izumiya H, Teraoka H, Asakawa M, Yanagida K, Bando G. Mass mortality of Eurasian Tree Sparrows (*Passer montanus*) from *Salmonella* Typhimurium DT40 in Japan, winter 2008-09. J Wildl Dis. 2014 Jul;50(3):484-95.
- 11) Kobayashi T, Hayakawa K, Mawatari M, Mezaki K, Takeshita N, Kutsuna S, Fujiya Y, Kanagawa S, Ohmagari N, Kato Y, Morita M. Case report: failure under azithromycin treatment in a case of bacteremia due to *Salmonella enterica* Paratyphi A. BMC Infectious Diseases. 2014. 14:404
- 12) Ikebe T, Tominaga K, Shima T, Okuno R, Kubota H, Ogata K, Chiba K, Katsukawa C, Ohya H, Tada Y, Okabe N, Watanabe H, Ogawa M, Ohnishi M, Working Group for Beta-hemolytic Streptococci in Japan. Increased prevalence of group A streptococcus isolates in streptococcal toxic shock syndrome cases in Japan from 2010–2012. Epidemiology and Infection. 2015. 143 (4): 864-872.
- 13) Ikebe T, Chiba K, Shima T, Masuda C, Okuno R, Ohya H, Ogata K, Katsukawa C, Kawahara R, Tominaga K, Yabata J, Tada Y, Okabe N, Watanabe H, Chang B, Ogawa M, Ohnishi M, the Working group for beta-hemolytic streptococci in Japan. Evaluation of streptococcal toxic shock-like syndrome caused by group B streptococcus in adults in Japan between 2009 and 2013. Journal of Infection and Chemotherapy. 2015. 21 (3): 207-211.
- 14) Kohayagawa Y, Ishitobi N, Yamamori Y, Wakuri M, Sano C, Tominaga K, Ikebe T. Streptococcal toxic shock syndrome from necrotizing soft-tissue infection of the breast caused by a mucoid type strain. Journal of Infection and Chemotherapy. 2015. 21 (2): 144-147.
- 15) Okamoto F, Murakami K, Maeda E, Oishi A, Etoh Y, Kaida M, Makigusa M, Nakashima K, Jinnouchi Y, Takemoto H, Kakegawa H, Yamasaki C, Manabe S, Sasaki M, Ogata K, Ikebe T, Sera N. A Foodborne outbreak of group A streptococcal infection in Fukuoka prefecture, Japan. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2014. 67 (4): 321-322.
- 16) Morimoto M, Tamura S, Hayakawa T, Yamanishi H, Nakamoto C, Nakamoto H, Ikebe T, Nakano1 Y, Fujimoto T. Phlegmonous gastritis associated with group A streptococcal toxic shock syndrome. Intern Medicine. 2014. 53 (22): 2639-2642.
- 17) Sanderson-Smith M, Oliveira D, Guglielmini J, McMillan D, Vu T, Holien J, Henningham A, Steer A, Bessen D, Dale J, Curtis N, Beall B, Walker M, Parker M, Carapetis J, Melderer L, Sriprakash K, Smeesters P, the M Protein Study Group. A systematic and functional classification of *Streptococcus pyogenes* that serves as a new tool for molecular typing and vaccine development. Journal of Infectious Diseases. 2014. 210 (8): 1325-1338.
- 18) Chang B, Wada A, Hosoya M, Oishi T, Ishiwada N, Oda M, Sato T, Terauchi Y, Okada K, Nishi N, Akeda H, Kamiya H, Ohnishi M, Ihara T, and the Japanese Invasive Disease Study Group. Characteristics of group B Streptococcus isolated from infants with invasive infections: A population-based study in Japan. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2014.67:356-360.
- 19) Oikawa J, Ishiwada N, Takahashi Y, Hishiki H, Nagasawa K, Takahashi S, Watanabe M, Chang B, and Kohno Y. Changes in nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* among healthy children attending a day-care centre before and after official financial support for the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and H. influenzae type b vaccine in Japan. Journal of Infection and Chemotherapy. 2014.20:146-149.
- 21) Kasahara K, Komatsu Y, Koizumi A, Chang B, Ohnishi M, Muratani T, and Mikasa K. Serotype 35B *Streptococcus pneumoniae*, Japan, 2002-2012. Journal of Infection and Chemotherapy. 2014.20:228-230.
- 22) Kuroki T, Ishida M, Suzuki M, Furukawa I, Ohya H, Watanabe Y, Konnai M, Aihara Y, Chang B, Ariyoshi K, Oishi K, Ohnishi M, and Morimoto K. Outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 pneumonia in extremely elderly people in a nursing home unit in Kanagawa, Japan, 2013. Journal of the American Geriatrics Society. 2014.62:1197-1198.
- 24) Tamura K, Matsubara K, Ishiwada N, Nishi J, Ohnishi H, Suga S, Ihara T, Chang B, Akeda Y, Oishi K, the Japanese IPD Study Group.

- Hyporesponsiveness to the infecting serotype after vaccination of children with seven-valent pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 2014.32(42):1444-1450.
- 25) Ishiwada N, Hishiki H, Nagasawa K, Naito S, Sato Y, Chang B, Sasaki Y, Kimura K, Ohnishi M, and Shibayama K. The incidence of pediatric invasive *Haemophilus influenzae* and pneumococcal disease in Chiba prefecture, Japan before and after the introduction of conjugate vaccines. *Vaccine*. 2014.32(42):5425-5231.
- 26) Akeda H, Chang B, Nakamura Y, Hamabata H, Ameku K, Toma T, Tamanaha E, and Ohnishi M. Impact of seven valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage in young children in Okinawa, Japan. *World Journal of Vaccines*. 2015.5(2):88-95.
- 27) Nishizuka M, Suzuki H, Ara T, Watanabe M, Morita M, Sato C, Tsuchida F, Seto J, Amemura-Maekawa J, Kura F, Takeda H.: A case of pneumonia caused by *Legionella pneumophila* serogroup 12 and treated successfully with imipenem. *J. Infect. Chemother*. 2014. 20:390-393.
- 28) Suzuki H, Nishizuka M, Ara T, Watanabe M, Morita M, Sato C, Tsuchida F, Seto J, Amemura-Maekawa J, Kura F, Takeda H.: Reply to the letter to the editor by Edelstein PH. *J. Infect. Chemother*. 2015. 1:77.
- 29) Koizumi N, Mizutani Muto M, Izumiya H, Suzuki M, Ohnishi M. Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis and clinical characterization of *Leptospira interrogans* canine isolates. *J Med Microbiol*. 2105. 64(3): 288–294.
- 30) Kutsuna S, Kato Y, Koizumi N, Yamamoto K, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Ohmagari N. Travel-related leptospirosis in Japan: a report on a series of five imported cases diagnosed at the National Center for Global Health and Medicine. *J Infect Chemother*. 2015. 21(3): 218–223.
- 31) Youn JH, Hayashida K, Koizumi N, Ohnishi M, Sugimoto C. Comparative genomic analysis of eight *Leptospira* strains from Japan and the Philippines revealing the existence of four putative novel genomic islands/islets in *L. interrogans* serovar Lai strain 56601. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2014. 37(5–6): 289–297.
- 32) Toma C, Murray GL, Nohara T, Mizuyama M, Satou K, Koizumi N, Adler B, Suzuki T. Leptospiral outer membrane protein LMB216 is involved in enhancement of phagocytic uptake by macrophages. *Cell Microbiol*. 2014. 16(9): 1366–1377.
- 33) Yasuda SP, Gamage CD, Koizumi N, Nishio S, Isozumi R, Shimizu K, Koma T, Amada T, Suzuki H, Yoshimatsu K, Arikawa J. Distinct genetic characteristics of Sri Lankan *Rattus* and *Bandicota* (Murinae, Rodentia) inferred from mitochondrial and nuclear markers. *Genes Genet Syst*. 2014. 89(2): 71–80.
- 34) Shimizu Y, Sakamoto N, Ainoda Y, Hikone M, Kobayashi K, Iwabuchi S, Koizumi N, Ohnishi K. Leptospirosis in Japanese urban area: a case report and literature review. *J Infect Chemother*. 2104. 20 (4): 278–281.
- 35) Y. Takayama, S. Nakayama, K. Shimuta, T. Morita-Ishihara, and M. Ohnishi. Characterization of azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Tokyo in 2005–2011. *J. Infect. Chemother*. 20:339-341. 2014.
- 36) Morita-Ishihara T, Unem M, Furubayashi K, Kawahata T, Shimuta K, Nakayama S, Ohnishi M. Treatment failure with 2 g of azithromycin (extended-release formulation) in gonorrhoea in Japan caused by the international multidrug-resistant ST1407 strain of *Neisseria gonorrhoeae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 69:2086-2090, 2014.
- 37) Nakao R, Kikushima K, Higuchi H, Obana N, Nomura N, Dongying B, Ohnishi M, Senpuku H. A Novel Approach for Purification and Selective Capture of Membrane Vesicles of the Periodontopathic Bacterium, *Porphyromonas gingivalis*: Membrane Vesicles Bind to Magnetic Beads Coated with Epoxy Groups in a Noncovalent, Species-Specific Manner. *PLoS ONE*. 2014. 9(5): e95137.
- 38) Tada A, Watanabe M, Senpuku H. Factors affecting changes in compliance with infection control practice by dentists in Japan. *American Journal of Infection Control*. 2015. 43(1): 95-97.

- 39) Bai D, Nakao R, Ito A, Uematsu H, Senpuku H. Immunoreactive antigens recognized in serum samples from mice intranasally immunized with *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles. FEMS Pathogens and Diseases. 2015. 73(3): 1-15.
- 40) Ohsumi T, Takenaka S, Wakamatsu R, Sakaue Y, Narisawa N, Senpuku H, Ohshima H, Terao Y, Okiji T. Residual structure of *Streptococcus mutans* biofilm following complete disinfection favors secondary bacterial adhesion and biofilm re-development. PLoS ONE. 2015. 10(1): e0116647.
- 41) Arai T, Kinoshita Y, and Senpuku H. Persistent colonization of *Candida albicans* yeast on the tongue in NOD/SCID.*e2f1*^{-/-} mice. Journal of Infection and Chemotherapy. 2015, 21(5):370-375,
- 42) Arai T, Ochiai K, Senpuku H. *Actinomyces naeslundii* GroEL-dependent initial attachment and biofilm formation in a flow cell system. Journal of Microbiological Methods 2015. 109:160-166.
- 43) Golparian D, Shafer W, Ohnishi M, Unemo N. Importance of multi-drug efflux pumps in the antimicrobial resistance property of clinical multi-drug resistant isolates of *Neisseria gonorrhoeae*. Antimicrob Agents Chemother 2014, 58, 3556-3559.
- 44) Hayakawa K, Itoda I, Shimuta K, Takahashi H, Ohnishi M. A case of urethritis due to novel multilocus sequence type of the ST-11/ET-37 complex *Neisseria meningitidis* serogroup W in a MSM. Emerg Infect Dis 2014 20:1585-7.
- 45) Alam M, Rashed SM, Mannan SB, Islam T, Lizarraga-Partida ML, Delgado G, Morales T, Mendez JL, Navarro A, Watanabe H, Ohnishi M, Hasan NA, Huq A, Sack RB, Colwell RR, Cravioto A. Occurrence in Mexico, 1998 - 2008, of *Vibrio cholerae* CTX⁺ El Tor Carrying an Additional Truncated CTX Prophage. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014, 111, 9917-22.
- 46) Jacobsson S, Golparian D, Alm R, Huband M, Mueller J, Jensen J, Ohnishi M, Unemo M. High in-vitro activity of the novel spiropyrimidinetrione AZD0914, a DNA gyrase inhibitor, against multidrug resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates suggests a new effective option for oral treatment of gonorrhea. Antimicrob Agents Chemother 2014, 58, 5585-5588.
- 47) Jacobsson S, Golparian D, Ly P, Ohnishi M, Hans F, Yat O, Magnus U. In vitro activities of the novel bicyclics modithromycin (EDP-420, EP-013420, S-013420) and EDP-322 against multidrug-resistant clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates and international reference strains. J Antimicrobial Chemother 2015, 70, 173-177.
- 48) Igarashi T, Ito S, Sako M, Saitoh A, Hataya H, Mizuguchi M, Morishima T, Ohnishi K, Kawamura N, Kitayama H, Ashida A, Kaname S, Taneichi H, Tang J, Ohnishi M; Study group for establishing guidelines for the diagnosis and therapy of hemolytic uremic syndrome. Guidelines for the management and investigation of hemolytic uremic syndrome. Clin Exp Nephrol. 2014, 18, 525-557.
- 49) Muhammad I, Golparian D, Dillon JA, Johansson A, Ohnishi M, Sethi S, Chen SC, Nakayama SI, Sundqvist M, Bala M, Unemo M. Characterisation of blaTEM genes and types of beta-lactamase plasmids in *Neisseria gonorrhoeae* - the prevalent and conserved blaTEM-135 has not recently evolved and existed in the Toronto plasmid from the origin. BMC Infect Dis. 2014 Aug 22;14(1):454.
- 50) Lee K, Takano A, Taylor K, Sasika M, Shimozuru M, Konnai S, Kawabata H, Tsubota T. A Relapsing fever group *Borrelia* sp. similar to *Borrelia lonestari* found among wild sika deer (*Cervus nippon yesoensis*) and *Haemaphysalis* spp. ticks in Hokkaido, Japan. Ticks and Tick-borne Diseases. 2014. 5: 841-847.
- 51) Andoh M, Ogasawara Y, Sakata A, Ito T, Fujita H, Kawabata H, Ando S. Isolation of spotted fever group *Rickettsia*, *R. tamurae* and *Candidatus R. kotlanii*, from *Haemaphysalis megasinosae* in Japan. Vector-Borne and Zoonotic Diseases. 2014. 14(9): 681-684.
- 52) Natsuaki M, Takada N, Kawabata H, Ando S, Yamanishi K. A case of tick-associated rash illness caused by *Amblyomma testudinarium*. Journal of Dermatology. 2014. 41(9): 834-836.
- 53) Takano A, Toyomane K, Konnai S, Ohashi K, Nakao M, Ito T, Andoh M, Maeda K, Watarai M, Sato K, Kawabata H. Tick surveillance for relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in Hokkaido, Japan. PLoS One. 2014. 9(8): e104532.
- 54) Sato K, Takano A, Konnai S, Nakao M, Ito T, Kaneko M, Koyama K, Ohnishi M, Kawabata H. Human *Borrelia miyamotoi* infection in Japan. Emerging Infectious Diseases. 2014. 20(8): 1391-1393.

55) Konnai S, Hidano A, Yamada S, Gitahi, N, Higuchi H, Nagahata H, Ito T, Kawabata H, Ando S, Takano A, Murata S, Isesaki M. Suppressive effects of nutorophil by Salp16 Iper, a salivary gland protein, from *Ixodes persulcatus* Schulze tick. *Insect Molecular Biology*. 2014. 23(4): 466-474.

56) Takano A, Fujita H, Kadosaka T, Takahashi T, Yamauchi T, Ishiguro F, Takada N, Yano Y, Oikawa Y, Honda T, Gokuden M, Tsunoda T, Turumi M, Ando S, Andoh M, Sato K, Kawabata H. Construction of a DNA database for ticks collected in Japan: application of molecular identification based on the mitochondrial 16S rDNA gene. *Medical Entomology and Zoology*. 2014. 65(1): 13-21.

57) Suzuki S, Mimuro H, Kim M, Ogawa M, Ashida H, Toyotome T, Franchi L, Suzuki M, Sanada T, Suzuki T, Tsutsui H, Núñez G, Sasakawa C. Shigella IpaH7.8 E3 ubiquitin ligase targets glomulin and activates inflammasomes to demolish macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014. 111:E4254-63.

58) Kiga, K., Mimuro, H., Suzuki, M., Shinozaki, A., Kobayashi, T., Sanada, T., Kim, M., Ogawa, M., Iwasaki, Y. W., Kayo, H., Fukuda-Yuzawa, Y., Yashiro, M., Fukayama, M., Fukao, T., and Sasakawa, C. Epigenetic silencing of miR-210 increases the proliferation of gastric epithelium during chronic *Helicobacter pylori* infection. *Nat. Commun*. 2014. 5:4497. doi: 10.1038/ncomms 5497.

59) Harada-Hada, K., Harada, K., Kato, F., Hisatsune, J., Tanida, I., Ogawa, M., Asano, S., Sugai, M., Hirata M., Kanematsu. T. Phospholipase C-related catalytically inactive protein participates in the autophagic elimination of *Staphylococcus aureus* infecting mouse embryonic fibroblasts. *PLoS One* 2014. 9: e98285.

2. 和文発表

1) 伊豫田淳、石原朋子、大西真. 重症例由来の腸管出血性大腸菌. *感染 炎症 免疫*. 2014, 44(1): 75-77.

2) 泉谷秀昌: 食品を介した抗生物質耐性菌の世界的感染拡大について. *日本食品微生物学会*, 第 31 巻第 2 号、57-62、2014 年 6 月。

3) 泉谷秀昌: サルモネラ症. *公衆衛生情報*, 第 44 巻第 5 号、20-21、2014 年 8 月。

4) 緒方喜久代、佐々木麻里、成松浩志、荒川英二、泉谷秀昌、大西真: ナグビブリオによる食中毒事例について—大分県. *IASR*, 第 35 巻、134-135、2014 年 5 月

5) 泉谷秀昌、荒川英二、森田昌知、大西真: 2013 年 9～10 月に発生した食中毒事例において分離されたナグビブリオ株について. *IASR*, 第 35 巻、136、2014 年 5 月

6) 泉谷秀昌、大西真: サルモネラ感染症. *小児内科*, 第 46 巻増刊号、867-870、2014 年。

7) 泉谷秀昌: WHO-AGISAR について. *獣医畜産新報*, 第 68 巻第 2 号、92-96、2015 年 2 月。

8) 菅秀、庵原俊昭、浅田和豊、富樫武弘、細矢光亮、陶山和秀、石和田稔彦、斎藤昭彦、大石智洋、小田慈、脇口宏、佐藤哲也、岡田賢司、西順一郎、安慶田英樹、柴山恵吾、常彬. 小児における侵襲性インフルエンザ菌、肺炎球菌感染症: 2013年. *病原微生物検出情報*. 35:233-234. 2014.

9) 常彬、大西真、庵原俊昭. 小児侵襲性肺炎球菌感染症由来菌株の細菌学的解析結果. *病原微生物検出情報*. 35:234-236. 2014.

10) 西順一郎、丸山貴也、渡邊浩、柳哲史、高橋弘毅、武田博明、田邊嘉也、笠原敬、藤田次郎、横山彰仁、山崎一美、福住宗久、牧野友彦、高橋琢理、松井珠乃、石岡大成、木村博一、大日康史、砂川富正、大石和徳、常彬、大西真、金城雄樹. 成人侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の臨床像と原因菌血清型分布に関する記述疫学 (2013 年). *病原微生物検出情報*. 35:236-238. 2014.

11) 松田正法、重村久美子、徳島智子、吉田英弘、佐藤正雄、廣瀬みよ子、門司慶子、石津尚美、竹中 章、前川純子: 病院内冷却塔からのレジオネラ感染疑い事例—福岡市病原微生物検出情報. 2015. 36(1):13-14.

12) 笠原ひとみ、関口真紀、中沢春幸、藤田暁、畔上由佳、高山 久、千秋智重、関 年雅、池田元彦、前川純子、倉 文明: *L. pneumophila* 血清群 9 の症例について、病原微生物検出情報 36(1):14-5, 2015.

13) 倉 文明: VI 感染症-22 レジオネラ症、小児疾患診療のための病態生理 1、改訂第 5 版、「小児内科」「小児外科」編集委員会共編、小児内科 46 巻増刊号、907-911、2014、東京医学社、東京。

14) 齊藤剛仁、木下一美、砂川富正、大石和徳、小泉信夫、大西真、岡野祥、新垣絵理、高良武俊、久場由真仁、加藤峰史、喜屋武向子、久高潤. 沖縄県八重山地域で発生したレプトスピラ症 2014 年 8 月. *病原微生物検出情報* 35(9):216-217, 2014.

15) 忽那賢志、川端寛樹、志賀尚子、氏家無限、竹下望、早川佳代子、加藤康幸、金川修造、大曲貴夫. 日本人 2 例目となる回帰熱症例. *感染症学雑誌*. 88 :713-714, 2014.

16) 川端寛樹. ダニ媒介性感染症. *公衆衛生情報*. 44 (4),

22-23, 2014.

17) 高橋英之、大西真、髄膜炎菌感染症、小児疾患診療のための病態生理、1、831-834、2014

II. 学会発表

1. 国際学会

1) Morita M, Saitoh T, Izumiya H, Sunagawa T, Oishi K, Ohnishi M. Molecular epidemiological analysis of *Salmonella enterica* serotype Typhi from patients without histories traveling abroad. The 49th U.S.-Japan Conference on Cholera and Other Enteric Bacterial Infections, Gainesville, Jan, 2015.

2) Kuroki T, Teranishi H, Watanabe Y, Arai K, Sugiyama K, Nakajima H, Sasaki S, Fujita M, Isobe J, Taguri T, Ogata K, Yamane I, Kura F: ATP bioluminescence assay as an indicator of bacterial counts and risk for *Legionella* occurrence in bath water. ESGLI 2014. Barcelona. September 2014.

3) Karasudani T, Izumiyama S, Yazaki T, Isobe J, Kanatani J, Arai K, Taguri T, Yagita K, Kuroki T, Yoshizaki M, Shinomiya H, Kura F: Rapid quantification of culturable *Legionella* cells in bath water samples by liquid-culture-dependent reverse transcription quantitative PCR (LC RT-qPCR) assay. ESGLI 2014. Barcelona. September 2014.

4) Hattori T, Iwasaki H, Leano S, Telan B, Koizumi N, Nakajima C, Suzuki Y, Chagan-Yasutan H. Combination of Antibody and DNA Detection to Improve Diagnosis of Leptospirosis. 114th General meeting American Society for Microbiology. Boston, USA, May 2014.

5) Ryoma Nakao, Yuri Yoshimasu, Soichi Furukawa, Yasushi Morinaga, Hideyuki Senpuku. The mode of antimicrobial action of propolis on periodontopathic Gram-negative bacteria. Keystone Symposia, Gram-negative resistance, Tahoe, CA, USA. Mar. 2015.

6) Hideyuki Takahashi: Trial of investigation for meningococcal carriage rate by using mouth washing solution: The Korea-Japan International Symposium on infectious Diseases. Hanyang University, Korea. March, 2015.

2. 国内学会

1) 石原朋子、伊豫田淳、井口純、大西真. 健康者糞便由来の腸管出血性大腸菌についての解析. 第 18 回腸管出

血性大腸菌感染症研究会、京都、2014 年

2) 伊豫田淳、井口純、寺野千香子、石倉健司、齊藤剛仁、勢戸和子、磯部順子、石原朋子、大西真. EHEC O76:H7 による HUS 発症例. 第 18 回腸管出血性大腸菌感染症研究会、京都、2014 年

3) 寺嶋淳、石原朋子、伊豫田淳、泉谷秀昌、大西真. 腸管出血性大腸菌感染症の世界の状況と国内の現状. 第 18 回腸管出血性大腸菌感染症研究会、京都、2014 年

4) 石原朋子、伊豫田淳、井口純、大西真. 日本における健康者由来腸管出血性大腸菌の解析. 第 88 回日本細菌学会総会、岐阜、2015 年

5) 伊豫田淳、井口純、齊藤剛仁、勢戸和子、磯部順子、石原朋子、石嶋希、EHEC Working Group, 大西真. 血清診断法と *E. coli* O-genotyping PCR 法による HUS 患者由来 EHEC O76:H7 の分離. 第 88 回日本細菌学会総会、岐阜、2015 年

6) 石嶋希、伊豫田淳、井口純、泉谷秀昌、石原朋子、齊藤剛仁、小西典、甲斐明美、EHEC Working Group, 大西真. 高病原性と考えられる腸管出血性大腸菌 O26 ST29 の重症化危険因子の同定. 第 88 回日本細菌学会総会、岐阜、2015 年

7) 加藤結子、大島律子、河合央博、西本清仁、佐々木麻里、成松浩志、秋吉充子、中嶋洋、緒方喜久代、伊豫田淳、石原朋子、大西真、井口純. ウシ由来 STEC の O-genotype を含めた遺伝学的特徴解析. 第 35 回日本食品微生物学会学術総会、大阪、2014 年

8) 菊池正、中村聡介、高谷紗帆、安達英輔、古賀道子、中村仁美、鈴木正人、泉谷秀昌、大西真、岩本愛吉、鯉渕智彦: タイ渡航後の *Salmonella* Panama による菌血症症例. 第 88 回日本感染症学会総会、2014 年 6 月、福岡県福岡市。

9) 小林鉄郎、早川佳代子、馬渡桃子、加藤康幸、竹下望、藤谷好弘、大曲貴夫、森田昌知、泉谷秀昌、大西真: CTX-M 型 ESBL 産生 *Salmonella* Paratyphi A 菌血症を呈した旅行者の 1 例. 第 88 回日本感染症学会総会、2014 年 6 月、福岡県福岡市。

10) 泉谷秀昌: 腸管出血性大腸菌の分子疫学: 基礎から事例解析への活用について. 東北食中毒研究会第 27 回研修会、2014 年 9 月、秋田県秋田市。

11) 泉谷秀昌: WHO-AGISAR について. 第 157 回獣医学会、2014 年 9 月、北海道札幌市。

12) 佐々木麻里、成松浩志、緒方喜久代、荒川英二、森田昌知、泉谷秀昌、大西真: ニシ貝を原因食品とするナグビブリオによる食中毒の事例解析. 第 48 回腸炎ビブリオシンポジウム、2014 年 11 月、北海道函館市。

- 13) 森田昌知、泉谷秀昌、砂川富正、大石和徳、大西真. 2011年から2013年に分離されたチフス菌・パラチフスA菌の各種薬剤感受性の検討. 第88回日本感染症学会学術講演会、福岡、2014年6月
- 14) 森田昌知、泉谷秀昌、大西真. 2013年に日本国内で分離されたチフス菌、パラチフスA菌の解析. 第54回日本感染性腸炎学会総会、東京、2015年3月
- 15) 常彬、細矢光亮、石和田稔彦、大石智洋、小田慈、寺内芳彦、岡田賢司、西順一郎、安慶田英樹、大西真、庵原俊昭. 小児用肺炎球菌結合型ワクチンPCV7導入が小児侵襲性肺炎球菌感染症へ及ぼす影響の細菌学的解析. 第88回日本感染症学会学術講演会・第62回日本化学療法学会総会合同学会、福岡、2014年.
- 16) 田村和世、松原康策、石和田稔彦、西順一郎、常彬、明田幸宏、庵原俊昭、大石和徳. 日本におけるIPD罹患小児の7価肺炎球菌コンジュゲートワクチンへの免疫応答. 第88回日本感染症学会学術講演会・第62回日本化学療法学会総会合同学会、福岡、2014.
- 17) 藺牟田直子、常彬、久保田知洋、山遠剛、西順一郎. 鹿児島県の小児侵襲性肺炎球菌感染症-血清型19Aの増加とPCV13補助的追加接種の必要性-. 第88回日本感染症学会学術講演会・第62回日本化学療法学会総会合同学会、福岡、2014.
- 18) 石田正之、黒木俊郎、鈴木基、渡辺祐子、大屋日登美、古川一郎、常彬、大石和徳、大西真、森本浩之輔. 神奈川県の高齢者施設で発生した肺炎球菌血清型3による肺炎の集団感染事例. 第88回日本感染症学会学術講演会・第62回日本化学療法学会総会合同学会、福岡、2014.
- 19) 内谷友美、久保田寛顕、奥野ルミ、畠山薫、常彬、平井昭彦、甲斐明美. 東京都の小児から分離された侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)由来は会陰球菌の疫学的検討. 第63回日本感染症学会東日本地方総会学術集会・第61回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、東京、2014.
- 20) 佐藤千紗、土田文広、常彬、山本友香、西塚碧、渡邊麻莉、鈴木博貴、大石和徳、武田博明. 当院の*Streptococcus pneumoniae*の薬剤感受性および莢膜血清型の検討. 第63回日本感染症学会東日本地方総会学術集会・第61回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、東京、2014.
- 21) 西順一郎、藺牟田直子、徳田浩一、常彬. 鹿児島県におけるHibワクチンと小児用肺炎球菌ワクチンの効果と課題. 第67回日本細菌学会九州支部総会、鹿児島、2014.
- 22) 西順一郎、藺牟田直子、徳田浩一、川村英樹、常彬、石岡大成、吉家清貴. 鹿児島県における小児・成人侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症の病原体サーベイランス. 第57回日本感染症学会中日本地方学術集会・第84回日本感染症学会西日本地方学術集会・第62回日本化学療法学会西日本支部総会合同開催、岡山、2014年.
- 23) 西順一郎、藺牟田直子、徳田浩一、常彬. 鹿児島県における小児侵襲性肺炎球菌感染症サーベイランスー莢膜血清型の変化とPCV13補助的追加接種の重要性ー. 第46回日本小児感染症学会、東京、2014年.
- 24) 淀谷雄亮、飯高順子、宮下安子、松尾千秋、大嶋孝弘、丸山絢、三崎貴子、岡部信彦、常彬. 川崎市における侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)のサーベイランス状況及び肺炎球菌の血清型分布状況について. 第46回日本小児感染症学会、東京、2014.
- 25) 福住宗久、常彬、牧野友彦、西順一郎、丸山貴也、渡邊浩、金城雄樹、高橋琢理、松井珠乃、砂川富正、大西真、大石和徳. 成人侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の臨床像と原因菌血清型分布に関する記述疫学(2013年). 第18回日本ワクチン学会学術集会、福岡、2014.
- 26) 西順一郎、徳田浩一、常彬. 鹿児島県における小児と成人の侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症サーベイランスーHibワクチンと肺炎球菌結合型ワクチンの効果と課題ー. 第18回日本ワクチン学会学術集会、福岡、2014年.
- 27) 成相昭吉、田村和世、明田幸宏、常彬、大石和徳. 2014年.PCV7とPPSV23接種後に同一STの6Bと6Aによる肺炎球菌性肺炎を繰り返した重症心身障害女児における血清型特異免疫に関する検討. 第18回日本ワクチン学会学術集会、福岡、2014年12月.
- 28) 成相昭吉、常彬、大石和徳. PCV7が導入された2010年からPCV13移行直前までの4年間およびPCV13移行後短期間の下気道感染症乳幼児上咽頭から検出された肺炎球菌株における血清型の変化. 第18回日本ワクチン学会学術集会、福岡、2014.
- 29) 前川純子、倉文明、渡辺祐子、金谷潤一、磯部順子、田中忍、中嶋洋、吉野修司、大西真: 新しい*neuA*プライマーによる*Legionella pneumophila*臨床分離株のsequence-based typing (SBT). 第88回日本感染症学会学術講演会、福岡、2014年6月.
- 30) 渡辺祐子、黒木俊郎、前川純子、倉文明: 家庭内のレジオネラ汚染に関する基礎的調査. 第41回日本防菌防黴学会年次大会、東京、2014年9月.
- 31) 前川純子: *Legionella pneumophila*の遺伝子型別から得られる知見、シンポジウム「レジオネラ症の疫学と検

査手法」平成26年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会、岡山、2015年2月。

32) 前川純子、石井将仁、倉文明、千田恭子、渡辺祐子、金谷潤一、磯部順子、田中忍、中嶋洋、吉野修司、村井美代、大西真：日本で分離された *Legionella pneumophila* 血清群1の sequence-based typing 法による解析。第88回日本細菌学会総会、岐阜、2015年3月。

33) 石井将仁、倉文明、前川純子：水たまり中に生息するレジオネラ属菌の多様性に関する研究。第88回日本細菌学会総会、岐阜、2015年3月。

34) 村井美代、前川純子：黄色ブドウ球菌のファイブロネクチン結合タンパク単独保有株形成過程の考察。第88回日本細菌学会総会、岐阜、2015年3月。

34) 倉文明：最近の研究から分かったレジオネラの実態と対策、NPO入浴施設衛生管理推進協議会第25回レジオネラ対策シンポジウム、招請講演、2014年5月、東京。

35) 杉山寛治、縣邦雄、江口大介、市村祐二、青木信和、神野透人、小坂浩司、泉山信司、八木田健司、片山富士男、和田裕久、富田敦子、長岡宏美、田中慶郎、倉文明：種々の温泉水におけるモノクロラミン消毒効果と高濃度洗浄の検証、日本防菌防黴学会第41回年次大会、2014年9月、東京。

36) 金谷潤一、磯部順子、木全恵子、清水美和子、増田千恵子、倉文明、佐多徹太郎、綿引正則：富山県内の浴用施設におけるシャワー水のレジオネラ属菌分離状況、日本防菌防黴学会第41回年次大会、2014年9月、東京都。

37) 倉文明：レジオネラ症の最近の話題、第58回生活と環境全国大会、公開講座、2014年10月、富山。

38) 倉文明：高齢者社会福祉施設の感染症対策の現状と課題、第42回建築物環境衛生管理全国大会、シンポジウム、2015年1月、東京。

39) Villanueva MA, Mingala CN, Gloriani NG, Koizumi N, Yanagihara Y, Nakajima C, Suzuki Y. Understanding the circulation of *Leptospira* among water buffaloes in an intensive farm setting. 第52回レプトスピラシンポジウム、岐阜、2015年3月。

40) 村田亮、小島龍成、古谷徳次郎、中野良宣、高橋樹史、小泉信夫、菊池直哉。繁殖豚の尿からのレプトスピラの分離と分離菌の遺伝学的・血清学的解析。第52回レプトスピラシンポジウム、岐阜、2015年3月。

41) Fujita R, Koizumi N, Sugiyama H, Ohnishi M. Comparison of cytokine gene expression in hamsters infected with two *Leptospira interrogans* strains. 第88回日本細菌学会総会、岐阜、2015年3月。

42) Mizutani Muto M, Koizumi N, Izumiya H, Kawahara K, Ohnishi M. MLVA genotyping and clinical characterization of *Leptospira interrogans* canine isolates. 第88回日本細菌学会総会、岐阜、2015年3月。

43) 村田亮、小島龍成、中野良宣、高橋樹史、小泉信夫、菊池直哉。繁殖豚の尿からのレプトスピラの分離と分離菌の遺伝学的・血清学的解析。第88回日本細菌学会総会、岐阜、2015年3月。

44) 鈴木秀紀、木内政宏、佐藤豪、片山和彦、高田伸弘、斎藤博之、佐藤寛子、越本知大、谷川力、小泉信夫、遠矢幸伸。野生げっ歯類より検出されたネズミノロウイルス様遺伝子の解析。第62回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014年11月。

45) 小泉信夫。レプトスピラ症の実験室診断について。第4回日本小動物血液透析協会年次大会、東京、2014年10月。

46) 小泉信夫。レプトスピラ症の現状と実験室診断法。平成26年度家畜衛生研修会（病性鑑定：細菌部門）、つくば市、2014年10月。

47) 小泉信夫。レプトスピラ症の実験室診断と犬レプトスピラ症の現状。日本獣医臨床病理学会2014年シンポジウム、大阪、2014年10月。

48) 中田美央、福岡玲、梅下雄介、築澤寿栄、舩方祐子、小泉信夫、安田和雄。レプトスピラ感染による一過性の近位尿管障害が認められた犬の1例。日本獣医臨床病理学会2014年シンポジウム、大阪、2014年10月。

49) 高橋啄理、山岸拓也、砂川富正、加納和彦、牧野知彦、大石和徳、中山周一、大西真、岡部信彦。感染症発生動向調査からみた国内の梅毒報告の増加、2009年～2013年。第88回日本感染症学会学術講演会
2014年6月 福岡

50) 中山周一、井戸田一朗、本郷偉元、大西真。本邦初報告と思われる、Macrolide 耐性型23S rRNA 変異を保持する分子タイプ14d/gの *T. pallidum* の同定。日本性感染症学会第27回学術大会
2014年12月 神戸。

51) 中西典子、志牟田健、石原朋子、中山周一、有川健太郎、岩本朋忠、大西真：Allelic diversity of VNTR provides phylogenetic clues regarding the *N. gonorrhoeae* isolated in Japan. 第88回日本細菌学会総会、岐阜、2015、3月

52) 泉福英信、病原性バイオフィームから正常細菌叢への移行手段と菌血症予防との関係、シンポジウム「口腔

の健康に関するエンドポイントの再考」、第63回日本口腔衛生学会、熊本、2014年。

53) 泉福英信、富永燦、丸岡豊、HIV感染者における口腔疾患発症予測因子の検討、第63回日本口腔衛生学会、熊本、2014年。

54) 泉福英信、口腔環境の微生物制御と全身感染症との関連性、シンポジウム「歯科における感染症対策」、第23回日本臨床環境医学会学術集会、京都、2014年。

55) 中尾龍馬、泉福英信、*Porphyromonas gingivalis* 外膜ヴェシクルは、エポキシ磁性ビーズと種特異的に非共有結合する。サテライトシンポジウム、第56回歯科基礎医学会、福岡、2014年。

56) 中尾龍馬、泉福英信、歯周病原細菌*Porphyromonas gingivalis*に対するプロポリスの抗菌効果、第56回歯科基礎医学会、福岡、2014年。

57) 泉福英信、荒井俊明、鈴木雄佑、唾液分泌低下免疫不全マウスにおける*Candida albicans*感染と口腔常在菌との関係、東京、第97回日本細菌学会関東支部会、2014年。

58) 泉福英信、有家巧、富永燦、吉村和久、HIV感染者唾液を用いた口腔疾患発症予測因子の検討、第28回日本エイズ学会、大阪、2014年。

59) 永山恭子、尾花望、中尾龍馬、泉福英信、中村幸治、野村暢彦、ウエルシュ菌が産生するメンブランベシクルは宿主の免疫応答を誘導する、岐阜、第88回日本細菌学会、2014年。

60) 中尾龍馬、泉福英信 : Outer membrane vesicles of *Porphyromonas gingivalis* Bind to Magnetic Beads Coated with Epoxy Groups in a Noncovalent, Species-Specific manner. 第56回歯科基礎医学会総会、福岡、2014年9月

61) 中尾龍馬、泉福英信 : 歯周病原細菌*Porphyromonas gingivalis*に対するプロポリスの抗菌効果の検討。第56回歯科基礎医学会総会、福岡、2014年9月

62) 永山恭子、尾花望、中尾龍馬、泉福英信、中村幸治、野村暢彦 : クロストリジウム属細菌が産生するメンブランベシクルは宿主細胞と相互作用する。環境微生物系学会合同大会2014、浜松市、2014年10月

63) 菊島健児、中尾龍馬、樋口秀男 : Imaging of *Porphyromonas gingivalis* infection using quantum dots. 第43回日本免疫学会総会、京都市、2014年12月

64) 中尾龍馬、尾花望、野村暢彦、大西真、泉福英信 : *P. gingivalis* Membrane Vesicles Bind to Epoxy Groups on Magnetic Beads in a Species-Specific Manner. 第88回日本細菌学会総会、岐阜、2014年3月

65) 菊島健児、中尾龍馬 : 高速原子間力顕微鏡を用いた大腸菌からの外膜ヴェシクルの放出。第88回日本細菌学会総会、岐阜、2014年3月

66) 吉益由莉 泉福英信 中尾龍馬 : プロポリスの歯周病原細菌に対する抗菌作用の検討。第88回日本細菌学会総会、岐阜、2014年3月

67) 藤田信子、藤田博己、角坂照貴、安藤秀二、川端寛樹。四国型恙虫病の媒介種トサツツガムシの現況（予報）。第69回日本衛生動物学会西日本支部大会。2014年11月。愛知

68) 川端寛樹。新興回帰熱病原体 *Borrelia miyamotoi* の病原性解析。第69回日本衛生動物学会西日本支部大会。2014年11月。愛知

69) 梶田弘子、岩渕香織、高橋雅輝、佐藤直人、山内貴義、斎藤幸一、高野愛、川端寛樹、宇田晶彦、森川茂。岩手県におけるマダニの生息調査および病原体保有状況。第60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。2014年10月。盛岡。

70) 川端寛樹、今内覚、高野愛、中尾稔、伊東拓也、佐藤梢。北海道におけるマダニ媒介性新興回帰熱病原体ボレリアの分布調査。第60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。2014年10月。盛岡。

71) Kyunglee Lee, 高野愛, Kyle Taylor, 左鹿万里子, 下鶴倫人, 今内覚, 川端寛樹, 坪田敏男. A RF *Borrelia* sp. found among wild sika deer and *Haemaphysalis ticks* in Hokkaido. 第157回日本獣医学会学術集会。2014年9月。札幌。

72) 大場真己, 大松勉, 安藤秀二, 川端寛樹, 高野愛, 片山幸枝, 古谷哲也, 長井誠, 水谷哲也。コウモリマルヒメダニから分離された新規ブニヤウイルスについて。第157回日本獣医学会学術集会。2014年9月。札幌。

73) 川端寛樹。ダニ媒介性細菌感染症の疫学および診断法。第157回日本獣医学会学術集会。2014年9月。札幌。

74) 川端寛樹, 高野愛, 大西真。後向きサーベイランスにより明らかとなった新興回帰熱の2例。第88回日本感染症学会学術講演会。2014年6月。福岡。

75) 岡恵子, 川端寛樹。スウェーデンで *Borrelia* 保有のマダニに咬着された2例。第30回臨床皮膚科医会総会。2014年4月。横浜。

76) 川端寛樹、高野愛、中尾稔、大西真。新興回帰熱 *Borrelia miyamotoi* 感染症に関する調査および in vitro 抗菌薬感受性。第87回日本細菌学会総会。2014年3月。東京。

77) 佐藤梢, 高野愛, 今内覚, 中尾稔, 伊東拓也, 小山

幸次郎, 兼古稔, 大西真, 川端寛樹. 遡及調査により明らかとなった新興回帰熱の2症例. 第66回日本衛生動物学会大会. 2014年3月. 岐阜.

78) 川端寛樹, 今内覚, 高野愛, 中尾稔, 伊東拓也, 門馬直太, 安藤匡子, 高田伸弘, 佐藤梢, 大西真. 我が国におけるマダニ媒介性新興回帰熱病原体ボレリアの分布調査. 第66回日本衛生動物学会大会. 2014年3月. 岐阜

79) 小川道永. 病原細菌に対するオートファジー認識機構とその阻害機構. 第88回日本細菌学会総会、長良川国際会議場、2015年3月26日