

4. 細菌 第 一 部

部長 渡 辺 治 雄

概要

本年度（平成14年）4月から組織再編により旧細菌部を母胎にして、細菌第一部が編成された。業務内容は、旧細菌部のほとんどを引き継ぎ、新たに、旧口腔科学部から口腔細菌を担当する室が加わり、第六室としてその業務を担当することとなった。また、細菌・血液製剤部が細菌第二部として新たに組織されることになり、国立感染症研究所に細菌を担当する部が名実ともに2部構成となったことは喜ばしいことであり、細菌関係のいっそうの重要性が確認されたものである。例えば、平成4年7月にそれまでであった細菌関連部（細菌部、体液性免疫部の一部、細胞性免疫部の一部）が、細菌部と細菌・血液製剤部に再編されたときにはイメージ的にも、細菌関係部の縮小を意味するものであった。だが、1990年代に起こったO157の集団発生、耐性菌の蔓延、セラチア等による院内感染、炭疽菌によるバイオテロ等の問題で、再び細菌感染症の重要性が表舞台に引きずり出されることになった。これを機に、細菌関係の仕事に携わるものは、再度自分の置かれている立場を顧み、我が国から更には世界から要求および期待される事柄に真摯に対応し、その責務を十分に果たすべきことを自覚する必要がある。本年度の研究業務としては昨年度と同様、腸管出血性大腸菌、サルモネラ、ピブリオ、赤痢菌、レジオネラ、レプトスピラ、髄膜炎菌、ボレリア、ブドウ球菌、レンサ球菌、結核菌、ボツリヌス菌等に関わ

る感染症の研究；特に疫学的解析および集団事件等への科学的対応、迅速診断法の開発、病原性のメカニズムの解析およびその応用的研究を中心に行った。本年度から、第六室として、口腔細菌を取り扱う室が加わり、口腔内細菌感染症（齲蝕、歯周病等）に関わる研究を行っている。研究成果を世の中に発表する（特に論文として）ことも、我々の重要な任務でありかつ義務である。原著英文論文；31編、和文論文（総説を含む）；59編が発表された。

研究費としては、厚生労働省科学研究費新興・再興研究事業（パルスネット、劇症型レンサ球菌感染症の発症機構、レプトスピラ症の解析、人畜共通感染症、薬剤耐性機序、検査の精度管理に関する研究等を担当）、国際医療協力事業費、文科省科研費、および広域食中毒対策事業費等を得た。

本年度の人事としては、塚野尋子、新井秀雄が退官した。Somjai Phaisomboon(JICA)、山崎剛、常 彬（流動研究員）、谷屋貴之、三浦雅史、小林静史、C.P.Giri(JSPS)、茂木瑞穂、浜田具之、M.A.Salam、津覇雄三、中尾龍馬、松本直子、北迫雄一、前田朋子、荒川正嘉、川田真祐、嶋川真木、黒木俊郎、竹下清香、正木春彦、大澤朗、久代明、橋本れい子、須藤啓子、財津法子、浅原純代、松永聡子、野尻直未、斉藤康憲、石川美里、鈴木玲子、星野真西、武居貴祐、佐藤裕美、高井信子らが協力研究員、研究生、臨職等で研究に参加した。

研究業績

1. 腸管出血性大腸菌に関する研究

1. 平成 14 年度における腸管出血性大腸菌 (EHEC) の血清型別分布に関する調査研究

平成 14 年度に疫学的解析のため国立感研に送菌されてきた株は総数 2,341 株で、その内で O157:H7 および O157:H- は 1,829 株、それ以外の大腸菌血清型は 512 株であった。O157 以外の血清型は 32 種類に型別され、優勢を占めた血清型は O26:H11, O26:H-, O111:H-, O121:H19, O103:H2, O91:H14, O91:H-, O165:H- であった。(田村和満、寺島淳、伊豫田淳)

2. 平成 14 年度における動物由来の腸管出血性大腸菌 (EHEC) の血清型別

平成 14 年度に動物由来 EHEC の血清型別依頼はウシ糞便由来株 252 株、カラスの糞便由来 35 株、合計 287 株であったそれらの血清型は 25 種類に型別されたが、それらの血清型はヒトの EHEC との相関性が認められなかった。(田村和満、寺島淳、伊豫田淳)

3. 腸管出血性大腸菌の PFGE による DNA 型別

2002 年に国内で分離された腸管出血性大腸菌 O157 のうち 2245 株および O26, O111 等を含むその他の血清型 544 株、また 2001 年以前に分離された腸管出血性大腸菌 249 株に対して、パルスフィールドゲル電気泳動法 (PFGE) を用いて、患者由来株、食品由来株、環境由来株等について解析を行った。9 名の死者を出した集団事例由来の O157:H7 が示す PFGE パター

ンは、2001 年の広域流行株と同一パターンと考えられ、これと同一と考えられる PFGE パターンを示す株が全国 15 都道府県から分離されていた。しかしこれらの株はすべて散發事例由来で感染源は不明であった。2001 年に引き続き同一 PFGE タイプを示す株が広域から分離されたことは、汚染源が広範に存在することを示唆すると考えられるが、食材等からの菌分離はまだ報告されていない。(寺嶋 淳、泉谷秀昌、伊豫田淳、三戸部治郎、田村和満、渡辺治雄)

4. PFGE の標準化および画像診断を基盤とした分散型システムの有効性に関する研究

PFGE による解析方法の標準化を行うために、統一した PFGE 方法の提示を行った。感染研に送付された腸管出血性大腸菌 (EHEC) 及び赤痢菌等の分離株を用いて PFGE を各条件に基づいて行い、PFGE 解析ソフトによる解析及びデータベースの構築を行った。同一施設における解析結果の蓄積においては上記の条件で支障なくデータベースが構築可能であり、平成 14 年度まで解析を継続中である。感染研で構築したデータベースの一部について、これらの結果を PDF の書類として、厚生労働行政総合情報システム (WISH) 上の個別システム「PulseNet Japan」でほぼ 1 ヶ月おきにデータを更新しながら公開するシステムを構築した。平成 14 年度までのデータベース構築の過程において、EHEC や赤痢菌による diffuse outbreak の探知に PFGE 解析が有効であることが示された。(寺嶋 淳、泉谷秀昌、伊豫田 淳、三戸部治郎、田村和満、渡辺治雄)

5. 腸管出血性大腸菌の接着性に関する研究

腸管出血性大腸菌および腸管病原性大腸菌が腸管

細菌第一部

上皮細胞に接着する際に必須の役割を果たしている intimin および Tir について、そのアクチン凝集との関連を調べることにより、機能解析を行っている。(泉谷秀昌、渡辺治雄)

6 . STEC 0157:H7 の LEE 遺伝子群の発現調節機構

1) LEE 遺伝子群の正の転写制御遺伝子 *ybjN* の突然変異体の解析

STEC 0157 において、宿主細胞への初期接着に関わる遺伝子 (LEE) 群の発現を上昇させる機能を持つ遺伝子としてこれまでに単離したもののうち、二成分制御系の調節遺伝子と部分的に相同性を示す *ybjN* について、カナマイシン耐性遺伝子カセットの挿入失活突然変異体を作製した。LEE 領域にコードされる宿主細胞への作用因子の発現量を解析したところ、野生株と比較して *ybjN* 突然変異によってそれらの発現量が著しく低下し、この表現型は *ybjN* だけを運ぶプラスミドによって相補されることが明らかとなった。
[伊豫田淳、渡辺治雄]

2) ゲノム上に複数個存在する転写制御遺伝子 *perC* による LEE 遺伝子群の発現調節機構

LEE の発現を上昇させる活性を持つその他のクローンの一つに、腸管病原性大腸菌 (EPEC) に特異的に存在すると考えられていた転写調節遺伝子群 *perABC* のうち、*perC* と相同性の高い配列を持つものが含まれることが判明した。0157 Sakai 株のゲノムに *perC* 様遺伝子は合計 5 つ存在することから、これらすべての遺伝子をマルチコピーベクターにクローン化し、LEE の発現への影響を解析した。その結果、EPEC の

PerC と相同性が特に高い蛋白質をコードする 3 つの *perC* 様遺伝子 (*perC104a, b, c*) が STEC 0157 における LEE の正の転写制御遺伝子として機能する可能性が示唆された。 [伊豫田淳、渡辺治雄]

7 . LEE 非保有型 STEC が保有する病原性遺伝子の解析

日本国内でヒトから単離された STEC における LEE の保有状況を *eaeA* 遺伝子の PCR 法および Southern hybridization 法で解析したところ、国内で単離頻度の高い血清群 0157, 026, および 0111 の STEC では、そのほとんどすべてが LEE を保有している一方、その他の血清群においては、その約 40% が LEE を保有しないことが判明した。これらの LEE 非保有型 STEC が保有する病原性遺伝子についてさらに解析を行ったところ、他のカテゴリーに属する下痢原性大腸菌のマーカーとなっている病原性遺伝子を併せ持つ新しいタイプの STEC が複数単離されていることが明らかとなった。 [伊豫田淳、田村和満、伊藤健一郎 (感染症情報センター)、渡辺治雄]

II. サルモネラに関する研究

1. 平成 14 年度におけるサルモネラ血清型別分布に関する調査研究

平成 14 年度にサルモネラセンターに血清型別依頼のあった菌株は 131 株で、それらは 19 血清型に分けられた。優勢を占めた血清型は例年どおり *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium*, *S. Heidelberg* であった。稀な血清型として *S. Bovismobificans*, *S. Nagoya*, *S. Amsterdam*, *S. Manhattan* であった。

細菌第一部

(田村和満、泉谷秀昌)

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

2002年に当研究所に送付された多剤耐性 *Salmonella* Typhimurium の菌株 137 株について、ファージ型別を行った(患者、環境、動物由来を含む)。近年欧米を中心に注目されているファージ型、DT104 はこのうち 98 株(72%)を占めた。(泉谷秀昌、寺嶋淳、田村和満、渡辺治雄)

3. *Salmonella* Enteritidis のファージ型別による解析

2002 年に当研究所に送付された *Salmonella* Enteritidis 836 株(うち、2002 年分離株は 629 株)に対し、ファージ型別を行った。このうち集団事例由来株に関する解析結果は以下の通りである。解析された 2002 年の集団事例 61 件のファージ型(PT)の内訳としては、PT4 が 17 件(28%)、PT1 が 12 件(20%)、PT47 が 8 件(13%)、RDNC が 7 件(11%)、PT6a および 36 がそれぞれ 4 件(6.6%)、その他 9 件であった。依然として PT4 の割合が多いが、PT1 は減少傾向にあり、PT47 および RDNC の増加傾向が見られた。(泉谷秀昌、寺嶋淳、田村和満、渡辺治雄)

4. フルオロキノロン耐性 *Salmonella* Typhimurium 株の解析

フルオロキノロン耐性 *Salmonella* Typhimurium 株について、薬剤耐性パターン、ファージ型別、耐性遺伝子の塩基配列、パルスフィールドゲル電気泳動法

などによる解析を行った。薬剤感受性試験をディスク(KB)法で行うと、ABPC、CP、SM、TC、サルファ剤、NA および CPFY に耐性を示すもの、並びに、ABPC、CP、SM、TC、ST(サルファ剤およびトリメトプリム)、GM、NA および CPFY に耐性を示すものの 2 種類が存在した。ファージ型別に関しては、DT12、および DT193 が同定された。キノロン耐性に関与しているとされている *gyrA* および *parC* 遺伝子のキノロン耐性決定領域に関しては、いずれも同様の変異が同定された(*GyrA*:83 番目のセリンがフェニルアラニンに、87 番目のアスパラギン酸がアスパラギンに、*ParC*:80 番目のセリンがアルギニンに置換)。パルスフィールドゲル電気泳動のパターンに関しては、いずれもほぼ同様の泳動パターンを示すことが明らかとなった。(泉谷秀昌、田村和満、渡辺治雄)

5. 日本国内で分離された *Salmonella* Typhi (チフス菌)、*Salmonella* Paratyphi A (パラチフス A 菌) のファージ型別法による疫学的解析

2001 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株、パラチフス A 菌株についてファージ型別、薬剤感受性試験を行った。今年は集団発生などはなく、送付された菌株数は例年と同様の、チフス菌 67 株、パラチフス A 菌 29 株であった。ファージ型別試験で主に検出されたファージ型はチフス菌では、E1、D2 であった。パラチフス A 菌では、1、4 型であった。(広瀬健二、田村和満、高井信子、渡辺治雄)

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

2001 年に日本で分離されたチフス菌、パラチフス A

細菌第一部

菌のニューキノロン薬及び第3世代セフェム系薬剤などに対するMICを測定し感受性を検討した。薬剤は、ニューキノロン系薬剤6薬剤、第3世代セフェム系薬剤3薬剤、その他に従来の治療薬等合計18剤を検討した。検査した株のうちニューキノロン低感受性菌はチフス菌で約28%と昨年と同程度であったが、パラチフスA菌では約68%に増加した。(広瀬健二、田村和満、高井信子、渡辺治雄)

7. 腸チフスの迅速診断法の開発に関する研究

血液中から直接チフス菌を検出しPCR法で同定診断できる方法を開発する。現在までにmultiplex PCRでチフス菌の同定方法を開発し臨床分離株を用いてチフス菌の同定を確認した。抗サルモネラ抗体を使用して血液中から菌を取り出す方法を組み合わせ直接チフス菌の同定を可能にする方法の開発を試みた。約10の6乗個以上ではPCRにより検出ができたが菌数がそれ以下になると検出はできなかった。血液中には不純物がありこれらがPCR反応を阻害する。今後これら問題を解決できるように再検討を行いたいと考えている。(広瀬健二、渡辺治雄)

8. サルモネラ SipC 蛋白の機能解析

サルモネラの病原性に関与した蛋白質 SipC を INT 407 細胞の中で発現し SipC の局在を蛍光顕微鏡で観察した。SipC は細胞内の細胞骨格である何らかの繊維と結合している様子が観察できた。今後発現した SipC が細胞内でどのような働きをしているかを解析する予定である。(広瀬健二、高橋英之、泉谷秀昌、荒川英二、寺島淳、渡辺治雄)

9. サルモネラ侵入性遺伝子群の発現制御についての研究

Salmonella enterica Serovar Typhimurium の細胞侵入性遺伝子群発現の統括的 activator である *hilA* 自体の発現制御について、これまで報告してきた 2 成分制御系 sensor、*cpxA* による低 pH 条件での *hilA* 発現活性化の具体的機構を解明するため、以下のアプローチをおこなった。

a) *cpxA* 変異株、低 pH 条件での *hilA* 発現を回復する multi copy suppressor をサルモネラの total DNA library から選択した。それらは、1) SPI-1 にコードされ、既に *hilA* の activator として報告のある *hilC*、2) *hilC* と高い相同性を持つ新規転写因子(以下、*hilF* と仮称する)、3) NADH-dependent type glycerol dehydrogenase 群と高い相同性を持つ遺伝子(以下、*gdh* と仮称する)のいずれかであった。上記の遺伝子について、実際の single copy 状態での *hilA* 発現への関与を調べる目的でそれぞれの変異株を作製した。

b) *hilC*、*hilF* について

hilC 変異株における *hilA* 発現量は野生株の 50% 程度であり、既報通りであった。*hilF* 変異株での効果はさらに小さく、野生株の 70% 程度の発現量が維持されていた。*hilC*、*hilF* の 2 重変異株では野生株の 20% まで発現量が低下した。これらのことから、*hilC*、*hilF* はいずれか一方は *hilA* 発現に必須であるが、一方が欠けても他方が代替的に機能し得る、という仮説を提出する。

c) *gdh* について

gdh 変異株では *hilA* 発現量は野生株と差が認められなかった。この原因として、サルモネラでは、

細菌第一部

glycerol dehydrogenase と考えられる遺伝子が、*gdh* と *gldA* の 2 種類存在するため、*gdh* が欠損しても *gldA* が代替的に機能する可能性が考えられる。この可能性の検討のため、*gldA* 変異株、*gdh*、*gldA* の 2 重変異株の作製とその解析を計画している。(中山周一、久代明*、田中隆一郎*、渡辺治雄)(* = ヤクルト中研)

III. 赤痢菌に関する研究

1. 赤痢菌病原遺伝子の発現調節機構の解析

赤痢菌の病原性に必須な Type III 分泌装置 を構成する Mxi-Spa, Ipa 蛋白は病原性プラスミドにコードされており、プラスミド上のアクチベーターである VirF 及び InvE を介して転写が活性化される。当研究は *mxi* 遺伝子の転写が低下する Tn10 変異体を分離し、二成分制御系 CpxRA のセンサーをコードする *cpxA* 遺伝子を同定した。この変異体では InvE の mRNA は正常な一方、蛋白の発現が低下しており、解析の結果 *cpxA* 変異体では InvE の mRNA の安定性が低下していることが示され、転写後調節を介した赤痢菌の病原遺伝子の発現という新たな調節機構が明らかになった。(三戸部治郎, 渡辺治雄)

IV. ビブリオに関する研究

1. 平成 14 年度に同定、血清型別などを依頼された *Vibrionaceae* および *Aeromonadaceae* 菌株

平成 13 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 217 株で *Vibrio*

cholerae, *V. mimicus*, *V. fluvialis*, *V. furnissii*, *V. vulnificus*, *V. parahaemolyticus*, *V. metchnikovii* および *Aeromonas* spp. が含まれ、81.6%(177)は国外(イスラエル-107、インド-45、バングラデシュ-15、スペイン-8、タイ-2)から依頼された。国内株はコレラ菌(*V. cholerae* O1)が主で、海外渡航歴のない患者より分離された菌株である。1997 年にも海外渡航歴のない患者からの検出が多く認められたが、今回は血清型が 1997 年とは異なり、患者 17 名から検出された菌はすべて稲葉型であった。PFGE 解析では、その電気泳動パターンが 1997 年の発生のパターンとほとんど同一であった。(荒川英二、田村和満; 沖津忠行、鈴木理恵子(神奈川衛研))

2. *V. vulnificus* の PCR による病原因子の探索

V. vulnificus は汽水域などの環境中からも多数分離される菌である。また、分離された菌株のほとんどが、ヒトに対する病原因子と考えられる cytolysin-hemolysin を保持している。環境の当該菌による汚染度に対する患者発生数は、腸炎ビブリオと比較してもはるかに少ない。他の病原因子がヒトに対して、直接的な作用を持っている可能性もあり、これまでに報告されている病原性関連遺伝子を、患者株、環境株について PCR によって探索してみた。siderophore(*vuuA*)、metalloprotease(*vvpE*)、phospholipase(*vpI*)については、調べた株では患者株と環境株間には有意な差は認められなかった。(荒川英二、渡辺治雄)

V. レジオネラに関する研究

1. レジオネラの肺胞上皮細胞への接着因子

レジオネラ菌は肺炎やポンティアック熱の起炎菌である。レジオネラ患者の回復血清と特異的に反応するタンパクを同定した。このタンパクをコードする遺伝子に薬剤カセットを挿入することによって、変異株を作成した。野生株及び変異株との比較研究を行った結果、このタンパクはレジオネラの肺胞上皮細胞への接着及びマウスへの病原性に関わること、しかしマクロファージ系細胞内の増殖には関与しないことが明らかになった。〔常 彬、渡辺治雄〕

2. ミエロペルオキシダーゼのレジオネラ感染における意義

A/J 系の MPO(+ / +) および MPO(- / -) マウスの *Legionella pneumophila* に対する易感染性を比較した。高感染量 10^6 CFU 量で投与した場合、MPO(+ / +) は全く死亡しなかったが、MPO(- / -) マウス 7 日までに 8 割のマウスが死亡した。肺の生菌数は、感染 1 ~ 2 日後にピークに達した後に減少し、最大 10^7 まで増殖した。感染 2 日目から MPO(+ / +) および MPO(- / -) マウスの間で有意差が見られ、差は log で 1 ~ 2 に達した。〔倉 文明、小林静史、前川純子、渡辺治雄；荒谷康昭（横浜市大）〕

3. B10.A/SgSn Slc マウスのレジオネラ高感受性について

B10 系 H2 コンジェニックマウスに *L. pneumophila* を鼻腔内投与したところ、B10.A のみ肺からの菌の排除が遅れた。このことは、B10.A マウスの感染後の肺における IFN- γ 、IL-12、TNF の少ないこととよく対応していた。〔小林静史、倉 文明、塚野尋子、前川

純子、高橋朋子（星薬科大）渡辺治雄〕

4. *Legionella gormanii* の catalase-peroxidase 遺伝子の解析

レジオネラ症の起炎菌のひとつである *L. gormanii* の catalase-peroxidase は、宿主の respiratory burst に抵抗する因子として働いていると考えられる。そこで *L. gormanii* の catalase-peroxidase 欠損株を作製し、マクロファージ内での増殖、マウスの致死性などを調べたが、野生型との差は見られなかった。〔前川純子、倉 文明、渡辺治雄〕

VI. レンサ球菌に関する研究

1. 日本における 2001 年の溶レン菌感染症サーベイランス

2001 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、2581 株であり、すべての株に対して T 型別が行われた。分離頻度の高かった T 型は、T1 (679/2581, 26.3%)、T12 (617/2581, 23.9%)、T4 (313/2581, 12.1%)、T28 (189/2581, 7.3%)、T25 (185/2581, 7.2%) であり、2000 年における上位 5 つの型と変化はなかった。劇症型/重症 A 群レンサ球菌感染症の起炎株 23 株について型別を行った。このうち劇症型 A 群レンサ球菌感染症を引き起こした株は、17 株であった。17 株中、6 株 (35.3%) が T1 型であり、最も多かった。この分離比率は、咽頭炎由来株のもの (26.3%) に比べ、依然高い分離比率を示している。しかしながら、2000 年と比べて分離比率は減少している (2000 年, 52.9%; 2001 年, 35.3%)。一方、咽頭炎起炎菌で分離比率の高かった T12 および

細菌第一部

T4 型はともに 0 症例であった。T3 および T22 型は 2000 年には分離されなかった。2001 年にそれぞれ 3 株(17.6%)および 2 株(11.8%)が分離された。[池辺忠義、須釜久美子(福島衛研), 鈴木理恵子(神奈川衛研), 遠藤美代子(東京都健康安全研究センター), 田中大祐(富山衛研), 田丸亜貴(大阪公衛研), 富田正章(山口環境保健研究センター), 緒方喜久代(大分衛生環境研究センター), 渡辺治雄, The Working Group for Group A Streptococci in Japan]

2. 日本における劇症型/重症 G 群レンサ球菌感染症のサーベイランスと起因株の分子型別

1995 から 2001 年までの日本における発症した劇症型/重症劇症型 G 群レンサ球菌感染症の起因株 16 株について解析した。*emm* 遺伝子型、および *Sma*I で染色体 DNA を切断後のパルスフィールド電気泳動プロファイル調べた結果、それらは株間で多様であった。このことは、クローナルに広がっていないことが考えられる。しかしながら、すべての株において、*slo*, *sagA*, *ska*, *scpA* 等の病原性遺伝子が保有されていることが確認された。[池辺忠義, 村山尚子(山形衛研), 斉藤公男(福島衛研), 山井志朗(神奈川衛研), 鈴木理恵子(神奈川衛研), 磯部順子(富山衛研), 田中大祐(富山衛研), 勝川千尋(大阪公衛研), 田丸亜貴(大阪公衛研), 片山淳(山口環境保健研究センター), 藤永良博(山口環境保健研究センター), 帆足喜久雄(大分衛生環境研究センター), 渡辺治雄, The Working Group for Streptococci in Japan]

VII. ブドウ球菌に関する研究

1. 黄色ブドウ球菌のグリコペプチド耐性に関する研究

黄色ブドウ球菌のグリコペプチド耐性、特にテイコプラニンに耐性を与える遺伝子として、1) *tcaAB*, 2) *msrR*, 3) *marR* を同定した。1) は転写調節因子 *tcaR* とともにオペロン *tcaRAB* をなし、その産物は、膜に存在し、薬剤進入または排泄に係っている蛋白であろうと予想された。このオペロンを壊すことにより、COL 株のテイコプラニンの MIC には 3-4 倍の上昇が見られ、*tcaAB* の双方または、どちらか片方により MIC の変化を相補することができた。2) は病原因子の転写調節因子である *sar* の調節を、その上流で行っている因子であり、これを破壊することにより、テイコプラニンの MIC は 1/2 に低下した。3) は多剤耐性薬剤排出ポンプの調節因子と相同性をもち、この破壊株のテイコプラニンに対する MIC は、1/3-1/4 に低下していた。(和田昭仁, J. Rossi, M. Bichoff, B. Berger-Bächi [Univ. Zürich])

VIII. レプトスピラに関する研究

1. 全国規模での野鼠由来人畜共通感染症・サーベイランスシステム, リスク評価・レプトスピラ感染症

北海道から沖縄に至る野鼠の調査システム・感染リスクの評価に関わる基礎作業を行った。一部の検疫所、地方衛生研究所、大学の協力を得て 3 年間で約 1,968 頭の野鼠を捕獲、うち 2.5%(50 株)からレプトスピラ病原体を分離した。このことは、本邦においても依然、自然災害などがひきがねとなってレプトスピラ流行が起こる可能性が存在していることを示している。また、一部の株は本邦でこれまで見出

細菌第一部

されたことのない血清型であった。今後はこの分離株の性状解析が必要である。この他、血清型 poi が初めて北海道で捕獲された野鼠から分離されている。(川端寛樹、小泉信夫、渡辺治雄、増沢俊幸(静岡県立大学)、平良勝也・中村正治(沖縄衛研)、角坂照貴(愛知医大)、後藤郁夫(名古屋検疫所))

2. 病原性レプトスピラの新規リポタンパク質の同定

レプトスピラの新規外膜タンパク質の探索のために、大腸菌のシグナル配列を欠損した PhoA タンパク質との融合タンパク質をつくらせることで、レプトスピラの分泌シグナルを持つタンパク質の探索を行った。その結果、新規のリポタンパク質 Loa22 を同定することができた。Loa22 は、一部がレプトスピラ細胞表面に露出しており、また、非病原性レプトスピラでは発現が認められず、病原性レプトスピラでは広く抗原性が保存されていることが明らかとなった。感染動物血清中には、Loa22 に対する抗体も誘導されていることから、レプトスピラ感染に対するワクチン候補になりうるものと考えられる。(小泉信夫、渡辺治雄)

3. レプトスピラ感染防御活性を持つ病原性レプトスピラの新規抗原タンパク質の同定

レプトスピラ感染マウス血清およびヒト患者血清に認識される、レプトスピラ抗原タンパク質の探索を行った。その結果、2種類の新規抗原タンパク質 LigA-m, LigB-m が同定された。LigA-m, LigB-m は、レプトスピラ細胞表面に露出しているリポタンパク質であり、これら遺伝子は多くの病原性レプトスピ

ラに存在していた。さらに LigA-m, LigB-m は、マウスにおいてレプトスピラ感染防御活性を示し、また異なる血清型のレプトスピラに感染したヒト患者血清中にも、LigA-m, LigB-m に対する抗体が誘導されていた。以上の結果から、LigA-m, LigB-m は、多くの血清型のレプトスピラ感染に有効なワクチン候補になりうると思われる。(小泉信夫、渡辺治雄)

4. レプトスピラ抗体価測定キットの評価

現在国内で入手可能なレプトスピラ抗体測定キットの評価を行った。その結果、1.レプトスピラ属特異的抗原を用いた IgM 測定キット(Dipstick, ELISA)は、国内流行血清型を抗原としたキット(RPLA, MCAT)に比べて感度が低い。2.RPLA は、他の3種類のキットに比べて特異性が低く、偽陽性を生じやすい。3.いずれのキットも、早期診断を行うには感度が不十分である、ことが明らかとなった。(小泉信夫、渡辺治雄)

5. 東京都内で捕獲したドブネズミからのレプトスピラの分離

レプトスピラの主要な保菌動物であるドブネズミからのレプトスピラの分離を試みた。東京都内5ヶ所で捕獲されたドブネズミ51頭中11頭から、*Leptospira interrogans* が分離された。また、分離はできなかったものの培養液中からPCRによって、これまで本邦で報告のなかった遺伝種 *santarosai* の遺伝子断片が増幅された。(小泉信夫、谷川力(イカリ消毒技術研究所)、林栄治(東京医科歯科大)、川端寛樹、渡辺治雄)

6. アライグマからのレプトスピラの分離

アライグマはレプトスピラの保菌体となることが海外では知られていた。神奈川県では、輸入アライグマの野生化が問題となっているため、アライグマがレプトスピラの国内での新たな保菌体となっているか否かを調査するために、レプトスピラの分離を試みた。同時にある野外展示施設のアライグマからの分離も試みた。神奈川県で捕獲された67頭のアライグマから *L. interrogans* 2株が分離された。また野外展示施設のアライグマ 53頭中 1頭から *L. interrogans* が分離され、33頭の血清中にこの分離株に対する抗体価の上昇が認められた。アライグマからのレプトスピラの分離は本邦初である。(小泉信夫, 牧野敬(神奈川県自然環境保全センター), 黒木俊郎(神奈川県衛生研究所), 川中正憲(寄生動物部), 田栗利紹(長崎県衛生公害研究所), 渡辺治雄)

7. レプトスピラ病疑いの検体の抗体価測定

レプトスピラ病疑いの22検体について、顕微鏡下凝集試験によって抗体価の測定を行なった。このうち2検体で抗体価が陽性となった。(小泉信夫, 渡辺治雄)

IX. ボレリアに関する研究

1. ライム病ボレリアへの遺伝子導入に関する研究

ライム病ボレリアの感染メカニズム解明のための基盤として、遺伝子破壊・遺伝子導入などの遺伝学的ツールの開発が必須である。本研究では、形質転換効率を低下させる因子がコードされる2個の

plasmidのうち、感染に必須の遺伝子と同じプラスミドにコードされている推定制限修飾遺伝子 *bbe02* 破壊株を作成、この遺伝子が明らかに形質転換効率を低下させていることを明らかにした。さらに *bbe02* 破壊による感染性の変化は見出されなかったことは、*in vivo* での病原性研究ツールが確立できたことを示しており、ライム病の慢性化メカニズム解明などに応用可能であると考えられる。(川端寛樹、渡辺治雄)

2. ライム病輸入例

2002年6月～8月末にかけて米国・ニューヨーク州山中で開催された国際キャンプに参加した日本人高校生2名がライム病と診断され、現地で治療を受けた。同国際キャンプには欧州、アフリカ、南米各国、日本等から参加者があり、キャンプ地では屋外でのログキャビン作り等で国際交流を行っている。各国からの参加者数は約60名程度で、うち20名ほどに同様の症状があり、現地病院にて治療を受けていることから、ライム病の集団事例であったと考えられる。本事例を受けて、感染症研究所ではホームページを通じて医療機関・海外渡航者への注意を喚起した。

(川端寛樹、渡辺治雄; 相楽裕子、足立拓也(横浜市立市民病院))

3. 全国規模での野鼠由来人畜共通感染症・サーベイランスシステム, リスク評価, ボレリア感染症

南西諸島を中心に、ライム病関連ボレリアが野鼠から高率で分離されることを明らかにした。これら分離株は韓国南部、揚子江流域、タイ、ネパールで見出される *B. valaisiana* 近縁種とおなじグループに属

することも明らかにした。現在までにこれらボレリアに起因する疾患が南西諸島で見出されるか否かは不明である。(川端寛樹、小泉信夫、渡辺治雄；増沢俊幸(静岡県立大学)；平良勝也、中村正治(沖縄衛研)、角坂照貴(愛知医大)、後藤郁夫(名古屋検疫所))

X. 髄膜炎菌に関する研究

1. MLST による国内分離髄膜炎菌株の分子疫学的解析

昨年度に国内への導入を確立した MLST (Multilocus sequence typing) を用いて 1974 年から 2002 年までに収集された国内分離髄膜炎菌 183 株の分子疫学的解析を行なった。その結果、43 種の日本固有の Sequence type (ST) を含む 63 種の ST が同定された。それらは 7 つの ST グループとグループに属さない ST に大別され、特に ST-44 complex は非常に大きなクラスターを形成していることが明らかとなった。また分離された年のフォローアップと ST を対比させた結果、過去の早い時期に分離された株と近年単離された株が MLST の分類で互いに近位にある傾向が認められ、現在の日本国内においては過去 30 年間前から存在する国内古来の株と海外での流行株が混在する状況であることが推測された。また、1970 年代に日本で分類された株の中には同時期にヨーロッパや西アジア、アフリカで大流行した髄膜炎菌性髄膜炎の起炎菌であった ST-32 (ET-5 complex)、ST-44 (Lineage III) と同タイプの株が既に国内に存在していたことが明らかになり、1970 年代には日本国内に海外流行株が既に流入している状況が推測された。[高橋英之、渡辺治雄；黒木俊郎、渡辺祐子、山井志郎(神奈川衛研)]

2. テトラサイクリン耐性臨床分離髄膜炎菌の耐性因子の同定

テトラサイクリンに対して 32 µg/ml (希釈法)、24 µg/ml (E-test) の耐性を示す髄膜炎菌臨床分離株の耐性決定因子の同定を行なった。その結果、従来同定されているテトラサイクリン耐性因子である *tet(M)* とは異なり、Tn10 と同属の *tet(B)* が染色体上に挿入されていることが明らかになり、*tet(B)* によるテトラサイクリン耐性髄膜炎菌株を初めて同定した。[高橋英之、渡辺治雄；黒木俊郎、渡辺祐子、山井志郎(神奈川衛研)]

3. 髄膜炎菌識別マーカー、 γ -glutamylaminopeptidase の生物学的機能の解析

細菌分類学的にも注目されている GGT の生物学的機能は全く明らかとなっていなかったためにその解析を行なった。その結果、GGT 欠損 (*Aggt*) 髄膜炎菌はヒト血管内皮細胞 HUVEC 及びヒト上皮細胞 Hep-2、A-549 への付着能、侵入能、ヒト血中での生存率、ラット血中での増殖は野生株に比べて優位な差を見出すことは出来なかったが、ラット髄液中での増殖能には野生株に比べて著しい低下が見出された。さらに髄膜炎菌に必須の 4 amino acids (Arg, Cys、Gly、Glu) 及び 3 γ -glutamyl peptides (γ -Glu-Glu、 γ -Glu-Cys、Glutathione) を髄液と同じ濃度に調製した人工培地で解析を行なった結果、*Aggt* 株は野生株に比べ、有意な成育の欠損が認められ、その成育の欠損は 60µM のシステインの添加で抑圧された。この結果は髄膜炎菌が中枢神経系に侵入してシステイン濃度が限定された髄液の様な中での増殖をより活

細菌第一部

発に際し γ -glutamyl peptides を分解し、システイン源を確保している可能性が示唆された。これは今まで分類学上でしか注目されてこなかった GGT の生物学的存在意義を推測させるものであり、進化論上でも淋菌や近類 *Neisseria* 属には存在しない理由としても有意義だと考えられた。[高橋英之、廣瀬健二、渡辺治雄]

XI. エルシニアに関する研究

1. 仮性結核菌感染症における感染防御因子としての好中球と NADPH oxidase の役割

NADPH oxidase 欠損『chronic granulomatous disease (CGD)』マウスの本菌に対する抵抗性が親マウスと比較しての 1.8×10^{-5} 以下まで低下することから、仮性結核菌に対するマウスの主要な感染防御因子は、NADPH Oxidase であることが明らかになった。NADPH oxidase は好中球、M だけでなく免疫誘導に関与する樹状細胞や B 細胞にも存在するのでそのターゲット細胞を特定するため、好中球除去マウス(好中球特異抗体を用いて除去)に仮性結核菌を種々の濃度で感染させ、その抵抗性を CGD マウス、親マウス双方と比較した結果、CGD マウスの生存カーブは好中球除去マウスのそれらと極めて酷似することから、仮性結核菌の殺菌に好中球が主に作用し、好中球の NADPH oxidase 活性が重要な働きをしていることが明らかになった。(塚野尋子、倉文明、渡辺治雄)

2. *Yersinia pestis* リポ多糖リポ A 部分の化学構造と生物活性

ペスト菌が強力な毒力を持つ原因を病原因子リポ多

糖(LPS)の特殊性から解明するため、まずその構造と活性について検討した。27 と 37 で培養した本菌の LPS を精製し、構造を調べると、O 抗原のないラフ型で、Lipid A-27 は、3,4,5,6-acyl Lipid A の複合体で、中でも 4-acyl Lipid A が最も多く存在した。Lipid A-37 は 3,4-acyl Lipid A が主要で、5-acyl Lipid A は少く、6-acyl Lipid A は検出できなかった。LPS-Lipid A のマクロファージ活性化能を TNF- α を指標として、マウスと人由来細胞で調べたところ、LPS-Lipid A-27 は LPS-Lipid A-37 より強く誘導し、そのことは特に人由来細胞で顕著に現れた。これらの結果から、ペスト菌が acylated Lipid A を 37 でより少なく産生した方が、人マクロファージの活性化を弱めるためにより有利になるかも知れない。(川原一芳(北研); 塚野尋子、渡辺治雄; 松浦基博(自治医大))

XII. 口腔内細菌に関する研究

1. 母子(3歳児と母親)により分離された *S. mutans* の相同性について

う蝕の主な原因菌である *Streptococcus mutans* は、乳幼児期に母親などの養育者から子へ伝播すると考えられている。しかし、実際に親子同時に *S. mutans* の検出を行った研究報告は少ない。そこで本研究では、横浜市在住の親子(3歳児と母親)の口腔より *S. mutans* の検出を行うとともに、パルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)を用いて *S. mutans* の相同性を調べ、母子感染率を明らかにして乳幼児う蝕予防の一助とすることを目的にし検討を行った。その結果、検討が可能であった親子 11 ペア中、*S. mutans* の遺伝子が一致したのは 5 ペア(45.5%)であった。また

親子から分離された *S. mutans* の遺伝子は、17 の異なった PFGE パターンを示した。横浜市のような大都市における3歳児の *S. mutans* 感染率は低いものの、母から子への感染率は比較的に高いことが示唆された。[茂木瑞穂、寺嶋淳、渡辺治雄、泉福英信]

2. *Streptococcus sanguis* の唾液成分への結合を制御するペプチドの解析

口腔バイオフィーム形成には、他の口腔細菌とともに Streptococci の歯表面への付着が重要な役割を果たしている。なかでも *Streptococcus sanguis* は歯表面への初期付着能が高い細菌として知られている。そこで本研究では、*S. sanguis* の付着能を制御する菌体分子や唾液成分を明らかにするために、菌体表層分子ペプチドを合成し、そのペプチドの唾液成分への結合を検討した。*Streptococcus gordonii* M5 の菌体表層蛋白質 (SSP-5) 由来ペプチド (390-402) は、BIAcore において唾液成分と強く結合することが明らかとなった。またそのペプチドによる *S. sanguis* の唾液成分への結合競合阻害率は、約 50% であった。そのペプチドは、200kDa 以上の唾液蛋白質やアグルチニンペプチド (SRCRP2) と強く結合することも明らかとなった。*S. sanguis* の初期付着には、SSP-5(390-402) の領域と唾液アグルチニンの SRCRP2 領域との相互作用が関与していることが示唆された。[泉福英信、浜田具之、渡辺治雄]

3. ヒト型 PAc peptide 抗体の誘導に關与する調節因子の検討

う蝕の発症は、*Streptococcus mutans* の菌体表層蛋白質抗原 (PAc) を介する歯表面付着が深く関与して

いる。その付着阻害抗体が認識するエピト・ブと様々な MHC class II 分子と結合するアグレット・ブを含む PAc(361-386)ペプチドが明らかにされ、そのペプチドがヒトにおいても免疫原性を有するか検討を行った。実際にヒト唾液においてこのペプチドに対する抗体が認められるか ELISA により検討を行うと、多く抗体を有するヒトと少なく抗体を有するヒトが存在し、また抗体の濃度に依存して唾液中 *S. mutans* 量も変化することも明かとなった。その抗体量の変動に關係のある因子は、年齢、HLA-*DRB1* 遺伝子多型性であった。ペプチドの免疫によるヒト特異抗体の誘導の検討は、ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) を腹腔に移植した NOD-Scid マウスを用いて行った。その結果、ペプチドのマウスへの免疫によりヒト型特異抗体が誘導されることが明かとなった。以上の検討により、PAc(361-386)ペプチドはヒトにおいて免疫原性を有し、その抗体の誘導は年齢や HLA-*DRB1* 遺伝子多型性に影響を受けることが示唆された。[津覇雄三、M. A. Salam、泉福英信]

4. 唾液分泌が減少したマウスを用いた口腔バイオフィーム形成モデルの作製

口腔バイオフィーム形成に感受性の高いモデル動物を作製するために、唾液分泌が減少したマウスを作製することを検討した。その結果、B10.D2 マウスの MHC Class II 遺伝子と組み換えを起した NOD マウス (NOD.*B10D2*)、E2F-1 ノックアウトマウスおよび NOD.*E2F-1* ノックアウトマウスが唾液分泌低下マウスであることが明らかとなった。これらのマウスを候補モデルマウスとし、様々な Streptococci を用いた口腔感染実験を行った。NOD.*B10D2* マウスでは、*Streptococcus sanguis* を口腔内に接種した場合、他

細菌第一部

のStreptococci に比べ歯表面への付着量が一番多いことが明かとなった。また E2F-1 ノックアウトマウスでは、*Streptococcus salivarius* が歯表面における付着量の多いことが明らかとなった。現在、NOD.E2F-1 ノックアウトマウスにおけるStreptococci の付着の検討を行っている。[サラムアブドウス、松本直子、泉福英信]

5. *Streptococcus mutans* の口腔バイオフィーム形成に対する乳酸菌の有効性の検討

プロバイオティクスとして食品や医薬品で広く用いられている乳酸菌は、整腸効果の他、免疫力の増強、血清コレステロール低下作用を有している。そこで歯科口腔領域における乳酸菌の効果について明らかにするため、齲蝕発症に深く関わる *S. mutans* によるプラーク（バイオフィーム）形成が乳酸菌により影響をうけるか検討を行った。本研究は、菌を接種したセル内に、培養液を連続的に供給して培養できるフローセルシステムを用いた。スクロース含有培養液を流速約 3mL/h に設定し菌を接種する。37 で一晩培養後、形成されたバイオフィームを共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。乳酸菌の *Streptococcus faecalis* と *S. mutans* を混合すると、*S. mutans* が形成するバイオフィーム内部の空洞化、間隙増加が見られた。一方、乳酸菌 *L. casei* を用いた場合には、接種量を増加させても *S. mutans* のバイオフィーム形状に変化は認められなかった。これらの結果から、*S. faecalis* は *S. mutans* のバイオフィーム形成に協同的に作用せず、むしろバイオフィーム形成を抑制することが示唆された。[川田真裕、嶋川真木、渡辺治雄、泉福英信]

6. 口腔レンサ球菌に対するハイドロキシアパタイトペーストの除菌効果

ハイドロキシアパタイトは、歯や骨などの生体硬組織の主成分として知られている。ハイドロキシアパタイトの特徴の一つに、その結晶構造と化学特性によりタンパク質に対する物理的な吸着能力が高いことが挙げられる。このことから、口腔細菌に対しても高い吸着能力を有することが期待される。そこで、本研究では口腔細菌との吸着力の高かったハイドロキシアパタイト粒子を用いたペーストを作製し、これらのハイドロキシアパタイトペーストの口腔細菌に対する除菌効果について検討した。ドラッグリテーナーの内面にこのペーストを少量乗せ、歯列に密着するようにドラッグリテーナーを装着した。ペーストが歯表面に万遍なく行き渡っていることを確認し5分後取り外した。口腔内を洗浄後、1週間おきに唾液中の *S. mutans* と Streptococci を測定しハイドロキシアパタイトペーストの効果を検討した。その結果、15名中8名（53.3%）の *S. mutans* への除菌効果が認められた。今後、プラセボペーストの使用した場合との比較検討を含め、ハイドロキシアパタイトペーストの除菌効果の検証を行う予定である。

[荒川正嘉、花田信弘（国立保健医療科学院）、泉福英信]

XIII. 結核菌に関する研究

1. 結核菌の迅速薬剤感受性試験法に関する研究

(1) RFP と INH の併用効果の検討

プロスミック MTB-1 の各 1~11 列のウエルに RFP 0.016 と 0.008 µg/ml、INH 0.25~0.03125 µg/ml の

細菌第一部

濃度にそれぞれ加え、各参照菌株の発育を調べた。各薬剤に耐性を持つ参照菌株の発育は、RFP 0.008 μ g/ml の系では、INH 0.064 μ g/ml の濃度以上では完全に抑制された。RFP 0.004 μ g/ml の系では、INH 0.125 μ g/ml の濃度で完全に抑制された。

[山崎利雄；佐藤直樹、山下研也（極東製薬工業）]

（ 2 ） RFP と INH と SM（または EB）の併用効果

主要 5 薬剤に耐性を持つ ATCC 参照菌株を用いて、RFP・INH・SM、RFP・INH・EB の薬剤混合の併用効果を調べた。各耐性菌を完全に抑制した薬剤の組み合わせは、RFP0.008 μ g/ml、INH0.125 μ g/ml、SM1 μ g/ml（あるいは EB1 μ g/ml）であった。しかし、再現性や判定日、血中濃度等を考慮したところ、RFP0.010 μ g/ml、INH0.10 μ g/ml、SM1.0 μ g/ml（あるいは EB1 μ g/ml）が適当と思われた。[山崎利雄；佐藤直樹、山下研也（極東製薬工業）]

（ 3 ） 臨床分離菌株を用いた RFP・INH・SM（または EB）の併用効果

RFP0.010 μ g/ml、INH0.10 μ g/ml、SM1.0 μ g/ml（あるいは EB1 μ g/ml）の混合薬剤に対する併用効果を、臨床分離菌 16 株について調べた。RFP と INH の両薬剤耐性菌株でなければ、単剤試験法にて耐性菌と判定された菌株であっても、本法では感性菌と判定された。このことは、多剤併用療法による実際の治療結果と一致し、新しい迅速薬剤感受性試験法の確立が可能であることを示唆している。[山崎利雄；佐藤直樹、山下研也、（極東製薬工業）]

2、結核菌薬剤感受性試験用市販培地の精度管理

結核病学会の抗酸菌検査法検討委員会の一員として、

結研より提供された精度管理用菌 20 株を用いて、3 社製 5 種類の結核菌薬剤感受性試験用として市販されている卵培地の精度を調べた。普通法による培地の成績は、甲乙つけがたい性能を有していた。しかし、マイクロタイター法による培地は、判定が難しく、個人差が生じる場合があり得る旨結核病学会に報告した。[山崎利雄]

3. 結核菌非加熱培養ろ液から分離精製した MPT63 蛋白の結核生菌感染モルモットにおける皮膚 DTH 反応

MPT63 を皮内注射した 24 時間目の反応値は、0.2 μ g の時 0 で、1 μ g の時 11.3 ± 0.4 mm, SD n=7 であったが、発赤を主体とするものであった。この時の PPD の値は 16.3 ± 1.5 (0.05 μ g)、結核菌分泌蛋白の MPT64 は 15.3 ± 3.1 (0.05 μ g) であった。MPT63 は BCG 東京株非加熱培養ろ液から分離精製した MPB63 とアミノ酸配列が同じであることが知られている。MPB63 は 2 μ g の皮内注射でも BCG 東京株生菌を注射したモルモットで皮膚 DTH 反応が認められないことが知られている。なお MPB63 は結核感染患者の血中抗体に有意に反応するという報告もある。[芳賀伸治、山崎剛、山崎利雄、永井定*、(*元細菌部客員研究員)]

4. 国内市販 BCG ワクチンの RD16 領域の異なりについて

BCG ワクチン株について PCR にて RD16 領域を増幅させたところ、379bp 又は 401bp のバンドを示すコロニーを確認した。つぎに、BCG ワクチンをモルモットに静注後 24 時間目に脾臓を取り出し、BCG を還元培養した。2 匹から都合 60 個のコロニーを釣菌し、それぞれ

細菌第一部

れの株についてPCR後にバンドを調べたところ、379bpのバンドを示す株が56株、401bpのバンドを示す株が1株、379bpと401bpの2本のバンドを示す株が3株確認できた。現在、これらの株間の毒力又は抗結核防御能の差異についてモルモットを用いて検討している。[芳賀伸治、井関博*、山崎利雄、山本三郎** (*日大獣医臨床病理学研究室学生)(**細菌第二部)]

5. モルモット IFN γ -ELISA, -ELISPOT の確立による BCG 特異的 CD4 および CD8 陽性 T細胞の同定

これまでにモルモット・インターフェロン- γ のELISA およびELISPOT法による測定法を確立してきた。この手法を用いてBCG接種により誘導された特異的CD4 およびCD8 陽性 T細胞の同定とその頻度をあきらかにした。すなわち、BCGで生菌免疫したモルモットではインターフェロン の産生が認められたが、BCG死菌免疫では認められなかった。両者共ツ反は陽性だった。又、BCG生菌免疫動物のWhole LymphocytesをPPDで刺激するとインターフェロン- γ が陽性となった。CD4+ 細胞 をdeplete すると陰性となり、CD8+細胞をdepleteすると陽性となった。CD4+ 及びCD8+ 細胞を共にDepleteすると陰性となった。このことからインターフェロン- γ はCD4+細胞が産生していることが分かった。この方法を用いたワクチン評価の可能性についても検討している。[山崎剛、芳賀伸治、浜武牧子*、本多三男** (エイズ研究センター)、山本三郎(細菌第二部)]

XIV. ボツリヌスに関する研究

1. ボツリヌス複合毒素分子の生体内での解離

ボツリヌス菌はボツリヌス複合毒素分子(神経毒と非神経毒蛋白質との会合体)の形で産生される。この複合毒素は経口摂取された時は酸性の胃液により失活することなく腸管に到達し、そこで神経毒と非神経毒蛋白質に解離する。神経毒は腸管内で分解されることなくリンパ管に直接侵入する。創傷ボツリヌス症の場合は傷口より複合毒素が直接体内に侵入するがこの複合毒素が血管の中でどのような形体を取っているかは不明であった。そこでAとE型複合毒素をマウス静脈または腹腔に投与し血流中の毒素の分子サイズを、蔗糖密度勾配遠心法を用いて解析した。その結果複合毒素は速やかに7Sの神経毒へ解離していることが明らかになった。これらの結果は今後の創傷ボツリヌス症の対処に対し参考になると思われる。(北村勝)

XV. その他の研究

1. 全国規模での野鼠由来人畜共通感染症・サーベイランスシステム, リスク評価, E型肝炎

野鼠由来人獣共通感染症の調査研究の一環として、国内に生息する野ネズミにおけるHEV感染の有無を血清疫学的に調査した。日本国内の5地域(沖縄、宮崎、愛知、神奈川、東京)で2000年~2002年にかけて捕獲された野ネズミ由来計507血清サンプルを調査対象とし、沖縄(19/44; 43%)で、次いで愛知(97/313; 31%)、東京(4/24; 17%)、神奈川(4/36; 11%)、宮崎(1/35; 3%)で抗体陽性個体を見出した。

細菌第一部

また陽性率は個体の体重 (= 加齢) と比例関係が見られた。本研究は、感染病理部・阿部先生を中心とする HEV 研究グループに協力する形で行われている。(川端寛樹、小泉信夫、渡辺治雄、阿部賢治・平野真・丁 欣・Tran T T Huy・佐多徹太郎(感染病理部)、李 天成・武田直和(ウイルス 2 部)角坂照貴(愛知医科大学)、後藤郁夫(名古屋検疫所)、増沢俊幸(静岡県立大学)、中村正治・平良勝也(沖縄県衛生環境研究所微生物)、黒木俊郎(神奈川県衛生研究所)、谷川力(イカリ消毒))

XVI. 検査等に関すること

1. レジオネラの検査

24 症例由来の 2 株、菌株以外の 43 検体(血清、尿、血液、心嚢液、髄液、胸水、肺)および環境由来の 63 株、菌株以外の 2 検体(循環式浴槽のろ過材)の検査を行った。*L. pneumophila* SG1 および *L. dumoffii* による宮崎県のレジオネラ症の本邦最大の集団発生、*L. pneumophila* SG5 による世界で初めての客船の循環式浴槽における集団発生が特筆され、患者分離株と浴槽水/ろ材由来株との間で PFGE による DNA 型が一致した。〔前川純子、倉文明、渡辺治雄〕

2. 体外診断薬

(1)「医薬品製造(輸入)承認許可申請」中、輸血に関するものとして、の梅毒血清検査用キットの試験検査を行った。1 件のラテックス凝集法によるキット、1 件の比色 EIA 法によるキット、1 件の化学発光 EIA 法によるキット、いずれも規格試験に合格した。(中山周一、芳賀伸治、渡辺治雄)

(2) 通常、当所では淋菌検出用体外診断薬の性能試験は行なっていないが、特例的に 1 件の TMA 法による検出キットの試験検査を受け入れた。本キットは規格試験に合格した。(中山周一、芳賀伸治、渡辺治雄)

3. ペストワクチンの製造

ペストワクチンの製造および検定(力価試験、安全試験): ペストワクチンを 1000 人分作製した。(塚野尋子、川端寛樹、高橋英之、小泉信夫)

4. レファレンス、サーベランス

(1) *Legionella pneumophila* 血清群 7-15 に対する免疫血清の市販

過去 2 年にわたって、これまで市販されていない上記の一部血清を地研の地方ブロックのレファレンスセンターに配布してきた。これにより温泉、公衆浴場、冷却塔(その他プール、地下の噴水)から、*L. pneumophila* 血清群 7-10 が検出できた。さらに地研からの要望をとりまとめ、特注品としてデンカ生研から新たに市販されることになった。〔倉 文明、前川純子、渡辺治雄〕

(2) レジオネラ標準菌株の選定

2 年前に設定した日本の臨床分離 4 株に、さらにタイの環境分離株 *L. erythra* を追加して 5 株とした。これらの株は、*mip* プライマーによる PCR で増幅される DNA 配列をもつ *L. pneumophila* と増幅される DNA 配列をもたないその他の株、青白自発蛍光を有する株

細菌第一部

(*L. dumoffii*) および赤色自発蛍光を有する株 (*L. erythra*) と自発蛍光を有しないその他の株、*L. pneumophila* でも血清群の異なる SG1 および SG3 である。これらは衛生微生物協議会内で配布可能である。
〔倉 文明、前川純子、渡辺治雄〕

5. JICA 国際協力・研修生受け入れ

地方衛生研究所の職員 1 名を 2 日間、レジオネラの検査法 (IFA による血清抗体価の測定) について研修を行った。宮崎県衛生環境研究所 微生物部細菌科 技師 東 美香 10 月 7 日-8 日〔倉 文明〕

発表業績一覧

I. 欧文発表

- 1) Ohnishi, M., Terajima, J., Kurokawa, K., Nakayama, K., Murata, T., Tamura, K., Ogura, Y., Watanabe, H., and Hayashi, T. Genomic diversity of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 revealed by whole genome PCR scanning. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 99(26): 17043-17048, 2002
- 2) Iguchi, A., Osawa, R., Kawano, J., Shimizu, A., Terajima, J., and Watanabe, H. Effects of repeated subculturing and prolonged room temperature storage of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 on pulsed-field gel electrophoresis. Journal of Clinical Microbiology 40(8): 3079-3081, 2002
- 3) Terajima, J., Izumiya, H., Iyoda, S., Tamura, K., Watanabe, H. High genomic diversity of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* isolates in Japan and its applicability for the detection of diffuse outbreak. Japanese Journal of Infectious Diseases, 55, 19-22, 2002
- 4) Yamaguchi T., Yokota Y., Terajima J., Hayashi T., Aepfelbacher M., Ohara M., Komatsuzawa H., Watanabe H., Sugai M. Clonal association of *Staphylococcus aureus* causing bullous impetigo and the emergence of new methicillin-resistant clonal groups in Kansai district in Japan. Journal of Infectious Diseases, 185, 1511-6, 2002
- 5) Hirose, K., Hashimoto, A., Tamura, K., Kawamura, Y., Ezaki, T., Sagara, H., Watanabe, H. DNA sequence analysis of gyrase and topoisomerase IV quinolone-resistance determining regions of *Salmonella enterica* serovar Typhi, and Paratyphi A. Antimicrob. Agent. Chemo. 46: 3249-3252. 2002.
- 6) Takahashi, H., H. Tanaka, H. Inouye, T. Kuroki, Y. Watanabe, S. Yamai and H. Watanabe: Isolation and characterization of a *Neisseria meningitidis* strain from healthy carrier that is deficient in γ -glutamyl aminopeptidase activity. Journal of Clinical Microbiology 40: 3035-3037, 2002.
- 7) Takahashi, H., T. Kuroki, Y. Watanabe, S. Yamai and H. Watanabe: Identification of *tet(B)*, encoding high-level tetracycline resistance, in *Neisseria meningitidis*. Antimicrobial Agents Chemotherapy. 46: 4045-4046, 2002.
- 8) Osawa R, Iguchi A, Arakawa E, Watanabe H. Genotyping of pandemic *Vibrio parahaemolyticus* O3:K6 still open to question. J. Clin. Microbiol.; 40: 2708-2709. 2002
- 9) Zhang, Y. L., Arakawa, E., Leung, K. Y. Novel

細菌第一部

- Aeromonas hydrophila* PPD134/91 genes involved in O-antigen and capsule biosynthesis. Infect. Immun. 70(5): 2326-2335, 2002
- 10) Kawahara, K., H Tsukano, H Watanabe, B Lindner, M Matsuura. Modification of the structure and activity of the lipid A *Yersinia pestis* lipopolysaccharide by growth temperature. Infection and Immunity. 70:4092-4098. 2002.
- 11) Aratani, Y., Kura, F., Watanabe, H., Akagawa, H., Takano, Y., Suzuki, K., Dinauer, M.C., Maeda, N., and Koyama, H.: Critical role of myeloperoxidase and NADPH oxidase in high burden systemic infection of mice with *Candida albicans*. J Infect Dis 185:1833-1837, 2002.
- 12) Aratani, Y., Kura, F., Watanabe, H., Akagawa, H., Takano, Y., Suzuki, K., Dinauer, M.C., Maeda, N., and Koyama, H.: Relative contributions of myeloperoxidase and NADPH-oxidase to the early host defense against pulmonary infections with *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. Med. Mycol. 40: 557-563, 2002.
- 13) Ikebe, T., Wada, A., Inagaki, Y., Sugama, K., Suzuki, R., Tanaka, D., Tamaru, A., Fujinaga, Y., Abe Y., Shimizu Y., Watanabe, H. and the WorkingGroup for Group A Streptococci in Japan. Dissemination of the phage-associated novel superantigen gene *speL* in recent invasive and noninvasive *Streptococcus pyogenes* M3/T3 isolates in Japan. Infect. Immun. 70: 3227-3233. 2002.
- 14) Takahashi, H. and Watanabe, H. Transconjugation of incompatibility group Q- broad host range vector into *Neisseria meningitidis* and its availability as genetical tools. Microbiology. 148: 229-236. 2002.
- 15) Hirose, K., Itoh, K., Nakajima, H., Kurazono, T., Moriya, K., Ezaki, T., Tamura, K., and Watanabe, H. Selective amplification of *rfbE*, *rfbS* and *fliC* by multiplex PCR for identification and detection for *Salmonella enterica* serovar Typhi and Paratyphi A. J. Clin. Microbiol. 40: 633-636. 2002
- 16) Kaito, C. Akimitsu, N., Watanabe, H., Sekimizu, K. Silkworm larvae as an animal model of bacterial infection pathogenic to humans. Microbial Pathogenesis. 32:183-190. 2002.
- 17) Fujita, O., Inoue, S., Tatsumi, M., Kamiyama, T., Akaishi, S., Ootani, S., Kawai, T., Hirochi, T., Sakamoto, Y., Tamura, K., Watanabe, H., and Yamada, A. Amplification of irrelevant sequence from *Bacillus subtilis* using primer set designed for detection of *pag* gene of *Bacillus anthracis*. Jpn. J. Infect. Diseases. 55: 99-100. 2002
- 18) Watanabe, H., Terajima, J., Izumiya, H., and Iyoda, S. Molecular typing methods for STEC; Methods in Molecular Medicine. Vol. 73: *E. coli* Shiga toxin methods and protocols. Edited by; D. Philpott and F. Ebel. Humana Press Inc., Totowa, NJ. P.55-65. 2002
- 19) Senpuku, H., A. Tada, M. Takada, T. Satoh, N. Hanada. Reproducibility of oral bacterial isolation in elderly. J. J. Infect. Dis. 55: 61-62. 2002.
- 20) Nomura, Y., H. Takeuchi, H. Senpuku, H. Ida,

細菌第一部

- E. Yoshikawa, K. Koyama, N. Kanazawa, N. Hanada. Survey of dental hygienists and health care workers for microorganisms in the oral cavity. *J Infect Chemother.* 8:163-167 2002.
- 21) Sato, Y., H. Senpuku, K. Okamoto, N. Hanada, H. Kizaki Expression of GbpC protein in *S. mutans* and its glucan-binding. *Oral Microbiol Immunol.* 17: 252-6. 2002.
- 22) Nomura, Y., A. Eto, N. Hanada and H. Senpuku. Identification of motif binding with HLA-DR 8 (*DRB1*0802*) for peptide vaccine against *Streptococcus mutans*. *Oral Microbiol. Immunol.* 17: 209-14. 2002.
- 23) Matin, K., S. Md. Abdus, J. Akhter, N. Hanada and H. Senpuku. Role of Stromal Cell derived factor-1 (SDF-1) in the development of autoimmune diseases in nonobese diabetic (NOD) mice. *Immunology* 107: 222-232. 2002.
- 24) Senpuku, H., T. Asano, K. Matin, S. Md. Abdus, Y. Tsuha, Y. Horibata, N. Shimazu, Y. Yoenno, T. Aoba, T. Sata, N. HANADA, and M. HONDA. Effects of human IL-18 and IL-12 treatment on human lymphocyte engraftment in NOD-scid mouse. *Immunology* 107: 232-242. 2002.
- 25) Lawrenz MB, Kawabata H, Purser JE, Norris SJ: Decreased electroporation efficiency containing linear plasmids Ip25 and Ip56: Impact on transformation of infectious *B. burgdorferi*. *Infection and Immunity.* 70, 4798-4804, 2002.
- 26) Koizumi N, Kawabata H, Watanabe H. Probable laboratory contamination of clinical specimens with *Leptospira meyeri*. *Microbiol. Immunol.* 47: 305-306. 2003
- 27) Nakaya, H., A. Yasuhara, K. Yoshimura, Y. Oshihoi, H. Izumiya, and H. Watanabe : Life-threatening infantile diarrhea from fluoroquinolone-resistant *Salmonella enterica* Typhimurium with mutations in both *gyrA* and *parC*. *Emerg. Infect. Diseases.* 9, 255-257, 2003.
- 28) Rossi, J., M. Bichoff, A. Wada, and B. Berger-Bächi. MsrR, a putative cell envelope-associated element involved in *Staphylococcus aureus sarA* attenuation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47:2558-2564, 2003
- 29) Hirose, K., Tamura, K., Watanabe, H. Screening method for *Salmonella enterica* serovar Typhi and Paratyphi A with reduced susceptibility to fluoroquinolones by PCR-restriction fragment length polymorphism. *Microbiol. Immunol.* 47(2), 161-165, 2003.
- 30) Iguchi, A., Osawa, R., Kawano, J., Shimizu, A., Terajima, J., and Watanabe, H. Effects of lysogeny of Shiga toxin 2-encoding bacteriophages on pulsed-field gel electrophoresis fragment pattern of *Escherichia coli* K-12. *Current Microbiology,* 46(3):224-7, 2003
- 31) Ushijima Y, Keirans JE, Oliver Jr JH, Tsurumi M, Kawabata H, Watanabe H, Fukunaga M.: Mitochondrial sequence variation in *Carios capensis* (NEUMANN), a parasite of seabirds, collected on Torishima island in Japan. *Journal of Parasitology.* 89(1), 196-198, 2003

II. 和文発表

- 1) 渡辺治雄、寺嶋 淳、泉谷秀昌、伊豫田淳、田村和満。分子疫学的手法に基づいた食中毒の監視体制；パルスネットの構築。感染症学雑誌、76, 842-848, 2002
- 2) 寺嶋 淳、泉谷秀昌、渡辺治雄。腸管出血性大腸菌 - 0157 を中心として。SRL 宝函、26, 24-28, 2002
- 3) 寺嶋 淳、泉谷秀昌、渡辺治雄。パルスフィールドゲル電気泳動法による食中毒菌の分子疫学的解析。食肉の科学、43, 9-17, 2002
- 4) 寺嶋 淳、泉谷秀昌、田村和満、渡辺治雄。パルスネット-疫学調査と DNA 解析。日本臨床、60, 1070-1076, 2002
- 5) 渡辺治雄、寺嶋 淳、泉谷秀昌、伊豫田淳、三戸部治郎。細菌ゲノム配列の多様性を利用した分子疫学的解析-パルスネットの構築。現代医療、34, 29-35, 2002
- 6) 保科 健、田原研司、板垣朝夫、関 龍太郎、足立 行、奥野 栄、村上佳子、松本紹生、伊藤耕、坂根英子、柳 俊徳、笹木正夫、斉藤真理子、泉谷秀昌、寺嶋 淳、渡辺治雄。島根県西部で発生した A 養鶏場の卵が原因と推定された *Salmonella* Enteritidis による食中毒の疫学的考察。日本食品微生物学会雑誌、19, 27-31, 2002
- 7) 中村雅子、石畝史、村田健、浅田恒夫、堀川武夫、泉谷秀昌、渡辺治雄：下水から分離された *Salmonella* Typhimurium DT104 の分子疫学的検討。北陸公衛誌、第 29 巻、第一号、17-21、2002。
- 8) 松井珠乃、鈴木里和、柴田和顯、木島秀雄、瀬尾幸嗣、塚田真樹、松橋利奈子、泉谷秀昌、渡辺治雄、大山卓昭、岡部信彦、高橋央：市内一円で発生した *Salmonella* Enteritidis 食中毒の集団発生事例-豊橋市、2001 年。食品衛生研究、第 52 巻第 9 号、29-34、2002。
- 9) 寺嶋 淳 田村和満 廣瀬健二 泉谷秀昌 渡辺治雄 宮原美知子 小沼博隆。輸入カキが原因と推定される *Shigella sonnei* による食中毒の発生。病原微生物検出情報 IASR 2002 Vol.24 p 3.
- 10) 廣瀬健二。基礎講座・感染症 6・腸チフス・パラチフス。S R L 宝函 Vol.26(3), p142-147, 2002.
- 11) 小泉信夫、渡辺治雄。レプトスピラ病。小児科診療 65 (12): 2145-2148 2002.
- 12) 小泉信夫、渡辺治雄。レプトスピラ抗体。検査値異常から読む病態と診断計画 28 (増刊号) 1252-1253 2002.
- 13) 小泉信夫、渡辺治雄 レプトスピラ感染症。治療 84 (6): 1831-1833 2002.
- 14) 小泉信夫、渡辺治雄。ラテックス凝集試験によるレプトスピラ抗体検査に関する注意の呼びかけ。病原微生物検出情報 22(1): 13 2002.
- 15) 高橋英之、渡辺治雄、図説 病原性細菌、髄膜炎菌、ヴァンメディカル 5 (3) 198-199 2002
- 16) 鶴見みや古、川端寛樹、佐藤文男：伊豆諸島鳥島のクロアシアホウドリのコロニーにみる *Carios (Ornithodoros) capensis* の生息状況およびその疫学調査。Journal of Yamashina Institute Ornithology. 34: 250-256, 2002.
- 17) 前川純子、渡辺治雄：基礎から臨床へ。レジオネラ症。診断と治療、90, 2219-2225.2002.
- 18) 久高潤、平良勝也、安里龍二、下地實夫、宮城朝光、滝沢公章、小嶋一、田島隆、阿部義昭、池辺忠義。平成 13 年度に多発した T22 型による劇症型 A 群溶血性レンサ球菌感染症。沖縄県。病原微生物検出情報 23: 200-201 .2002.

細菌第一部

- 19) 渡辺治雄。細菌性腸管感染症。化学療法の領域。18:34-41.2002.
- 20) 渡辺治雄, 寺嶋淳, 泉谷秀昌。パルスネットの構築; 細菌の DNA 解析に基づいた分子疫学的ネットワークシステム。食品衛生研究 52: 7-13.2002
- 21) 渡辺治雄。腸管出血性大腸菌感染症の最近の動向。Medical Tribune. p.44-45. 2002.
- 22) 松本慶蔵, 渡辺治雄, 中山 昇。感染症成立の新しい考え方。化学療法の領域。18:19-25.2002.
- 23) 渡辺治雄。食物, 水系感染症。Medical Technology. 30:301-302.2002.
- 24) 渡辺治雄。炭疽。医学のあゆみ。200:1199.2002.
- 25) 野本明男, 渡辺治雄, 岩本愛吉。微生物ゲノムと病原性。現代医療。34:984-999. 2002.
- 26) 渡辺治雄。下痢原性大腸菌群。小児科学, 第2班。監修; 白木和夫等。医学書院。2002年。
- 27) 田中穂子, 岩谷雅子, 大河原信人, 山崎明, 今井由美子, 須釜久美子, 池辺忠義。劇症型 A 群溶血性レンサ球菌感染症による新生児死亡例。新潟市。病原微生物検出情報 23:146.2002.
- 28) 池辺忠義。感染症の話。劇症型溶血性レンサ球菌感染症。感染症発生動向調査週報 (IDWR) 第4巻 46号。2002.
- 29) 武内博朗, 野村義明, 泉福英信, 花田信弘: バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 1; 本コーナーの企画趣旨と連載の概要、デンタルダイヤモンド。27: 48 - 51. 2002.
- 30) 野村義明, 武内博朗, 西川原総生, 泉福英信, 花田信弘: バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 2; 口腔バイオフィルム (歯垢) の性状と解明、デンタルダイヤモンド。27: 46 - 49. 2002.
- 31) 武内博朗, 野村義明, 西川原総生, 泉福英信, 花田信弘: バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 2; 遺伝子工学的技術 1, PCR を利用した診断法、デンタルダイヤモンド。27: 52 - 57. 2002.
- 32) 泉福英信, 花田信弘: やってみよう微生物・生化学検査; 歯科微生物・生化学検査、デンタルハイジーン、22: 498-503. 2002.
- 33) 泉福英信, 由川英二: やってみよう微生物・生化学検査; 微生物検査の実態、デンタルハイジーン、22: 504-510. 2002.
- 34) 野村義明, 泉福英信: やってみよう微生物・生化学検査; 検査の活かし方、デンタルハイジーン、22: 511-514. 2002.
- 35) 泉福英信, 荒川正嘉: ハイドロキシアパタイトペーストは、う蝕撲滅の救世主になるか、デンタルダイヤモンド。379: 62 - 66. 2002.
- 36) 武内博朗, 野村義明, 泉福英信, 花田信弘: バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 7; モノクローナル抗体を利用したう蝕予防法、デンタルダイヤモンド。377: 52 - 57. 2002.
- 37) 津覇雄三, 松本直子, 武内博朗, 花田信弘, 泉福英信: バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 8; エライザ、ウエスタンプロット法を用いた歯科疾患のリスク診断法、デンタルダイヤモンド。378: 46 - 49. 2002.
- 38) 泉福英信, 津覇雄三, 野村義明, 武内博朗, 花田信弘: バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 9; う蝕予防用ワクチンの現状、デンタルダイヤモンド。382: 48 - 51. 2002.
- 39) 中尾龍馬, 茂木瑞穂, 武内博朗, 花田信弘, 泉福英信: バイオテクノロジーを利用した歯科の

細菌第一部

- 臨床研究とその応用 10 ; DNA ワクチン技術と歯科医療、デンタルダイヤモンド. 383: 52 - 55. 2002.
- 40) 松本直子、中尾龍馬、武内博朗、花田信弘、泉福英信 : バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 11 ; 口腔疾患研究に利用できるモデル動物、デンタルダイヤモンド. 385: 50 - 54. 2002.
- 41) 泉福英信、野村義明、武内博朗、花田信弘 : バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 12 ; 宇宙環境における口腔感染症の研究、デンタルダイヤモンド. 386: 48 - 51. 2002.
- 42) 泉福英信、花田信弘 : 改定版 病気がわかる本 ; なぜ、人は虫歯になるのか? Newton 別冊, pp.170 - 175. 2002.
- 43) 廣瀬健二 江崎孝行. 腸チフス・パラチフス. 病原菌の今日的意味(第3版) 医薬ジャーナル社(大阪) p496-501. 2003.
- 44) 田村和満、荒川英二、廣瀬健二. 他の腸内細菌による感染症(エンテロバクター、シトロバクター、プロテウス) 新世紀の感染症学(上)ゲノム・グローバル時代の感染症アップデート、日本臨床 61 巻増刊 2、390-394.2003.
- 45) 廣瀬健二 渡辺治雄. キノロン剤. 治療薬マニユアル 2003-2004. p576-582. 文光堂、東京、2003.
- 46) 高橋英之、渡辺治雄、新世紀の感染症学(下)、細菌の遺伝学、ナイセリア属、髄膜炎菌、日本臨床 61 増刊号 3、683-688、2003
- 47) 高橋英之、渡辺治雄、新世紀の感染症学(下)、細菌の遺伝学、ナイセリア属、淋菌、日本臨床 61 増刊号 3、689-695、2003
- 48) 山崎利雄、佐藤直樹、山下研也、岡沢 豊、荒木 一、三輪昭成 : 生物発光を用いた結核菌の迅速薬剤感受性試験法(第IV報)改良したATP法と参照法との比較. 臨床病理、51 : 194-200、2003
- 49) 山崎利雄 : 生物発光を用いた結核菌の迅速薬剤感受性測定. 臨床検査、47 : 197-199、2003
- 50) 山崎利雄 : 山田章雄編、動物由来感染症-その診断と対策、結核、真興交易(株)医書出版部、東京、169-173、2003
- 51) 三戸部治郎 渡辺治雄. 細菌感染が疑われる原因不明疾患. 日本臨床増刊号 < 新世紀の感染症学(下巻) >, vol.61, p285-289, 2003.
- 52) 川端寛樹 : ライム病. 理解して実践する感染症診療・投薬ガイド. 総合臨床増刊. 52, 533-540, 2003.
- 53) 川端寛樹, 小泉信夫, 渡辺治雄 : レプトスピラ症、動物由来感染症—その診断と対策. 227-231. 2003.
- 54) 塚野尋子、新世紀の感染症学(下) 感染症の遺伝学、エルシニア属のヴィルレンス遺伝子、日本臨床、61 巻、増刊号 3、709-715、2003。
- 55) 塚野尋子、理解して実践する感染症診断・投薬ガイド、第 部 疾患各論、3. ペスト、総合臨床、52 巻、増刊号、595-600、2003。
- 56) 倉 文明 : レジオネラ症、理解して実践する感染症診療・投薬ガイド、総合臨床増刊号、1191-1195、2003 .
- 57) 河野喜美子、東 美香、斎藤信弘、鈴木 泉、宮崎県日向保健所、宮崎県福祉保健部、倉 文明、前川純子、渡辺治雄、八木田健司、遠藤卓郎 : 循環式温泉入浴施設を発生源としたレジオネラ症集団感染事例 --- 宮崎県、病原微生物検出情報、24:29-31.2003 .
- 58) 前川純子、倉 文明 : レジオネラ症の検査法、

細菌第一部

病原微生物検出情報、24:29.2003 .

59) 前川純子、倉 文明: レジオネラ症の検査法、
LBEAM 15(3):10-11.2003.

学会発表

I. 国際学会

1) Terajima, J., Tamura, K., Hirose, K., Izumiya, H., Miyahara, M., Konuma, H., and Watanabe, H.:
Outbreak of *Shigella sonnei* infection associated with eating imported oysters in Japan. 37th Joint conference on Cholera and other bacterial enteric infections panel, Okinawa, Dec. 2002.

2) Terajima, J.: Outbreak of *Shigella sonnei* infection associated with consumption of imported oysters in Japan. 6th annual Enter-net workshop, Bilthoven, Netherlands. Nov., 2002,

3) Iyoda, S., Tamura, K., and Watanabe, H. Serotype of Shiga-toxin producing *Escherichia coli* (STEC) isolated in Japan. The 6th annual Enter-Net workshop, Bilthoven, Netherlands, Nov. 2002.

4) Huang, X., Hirose, K., Li, Y., Liu, H., Kawamura, Y., Ezaki, T. Identification of the gene encoding the z66 antigen: phase II flagellin gene, *fljB* of *Salmonella enterica* serovar Typhi. US-Japan Cholera meeting 2002. Naha, 2002.

5) Yanagihara Y, Villanueva SAVM, Dancel LA, Barzaga NG, Masuzaw T, Imai Y, Kawabata H, Koizumi N, and Watanabe H. Leptospirosis investigation in the Philippines. International Leptospirosis Society 3rd

Scientific Meeting. Barbados, Oct. 2002.

6) Lawrenz MB, Kawabata H, Norris SJ. Plasmid content determines the ability to transform *Borrelia burgdorferi*. American Society of Microbiology. 102th General meeting. Salt Lake, Utah, USA. May. 2002.

7) Miyake, T., Ishikawa, M., Naganawa, H., Shomura, T., Omoto, S., Yano, I., Hamada, M. and Takeuchi, T.: Caprazamycins A-F, novel anti-TB antibiotics, from *streptomyces* sp. . The 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California, USA, September 2002.

8) Aratani, Y., Kura, F., Watanabe, H., Akagawa, H., Takano, Y., Suzuki, K., Dinauer, M.C., Maeda, N., and Koyama, H.: Critical role of myeloperoxidase and NADPH oxidase in high-burden systemic infection of mice with *Candida albicans*, The 8th MPO Meeting - 2002, October 2002, Miyazaki.

9) Kura, F. and Krause, K. H.: Legionnaires' disease; Involvement of microglia cells in encephalopathy?, Workshop on dysfunctions of host defense -2002, November 2002, Kyoto.

10) Ikebe, T., Miyoshi-Akiyama, T., Wada, A., Kato, H., Inagaki, Y., Sugama, K., Suzuki, R., Tanaka, D., Tamaru, A., Fujinaga, Y., Abe, Y., Shimizu, Y., Uchiyama, T. and Watanabe, H. The dissemination of the novel superantigen gene *speL* in M3/T3 *Streptococcus pyogenes* isolates in Japan. 6th ASM Conference on Streptococcal Genetics, Asheville .2002.

11) Hotta, K., N. Tsuchizaki, K. Ishino, A. Wada

細菌第一部

and Y. Akarawa. Arbekacin, a semisynthetic aminoglycoside, continues to be a good anti-MRSA drug in Japan. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, Ca., USA, 2002.

12) Watanabe,H., Shaikh,N., Nakayama,S. and Terajima,J. Function and gene regulation of effector molecule of *Shigella* invasion. Forum for Infectious Diseases of the 21th Century. Osaka (invited speaker) . 2002.

13) Matsui,T., S. Suzuki, H. Takahashi, J. Kobayashi, T. Ohyama, H. Izumiya, H. Watanabe, H. Kijima, K. Shibata, and N. Okabe. *Salmonella* Enteritidis Outbreak Associated with a School Lunch Dessert – Japan, 2001: Involving Cross-contamination and a Long Incubation Period. EIS. Conference. VDV. Atlanta.2002.

14) Izumiya,H., Hirose,K., And Watanabe,H. Current issues in *Salmonella* and EHEC 0157 infections in Japan- a fluoroquinolone resistant *S. Typhimurium* isolate and 0157 outbreaks. 5th Annual Enter-net workshop. Greece. 2002.

15) Watanabe,H. *E. coli* 0157: understanding a potentially deadly food-borne diseases. 10th International Congress on Infectious Diseases (invited speaker). Singapore. 2002.

16) Kaito,C., Kurokawa,K., Akimitsu,N., Watanabe,H. and Sekimizu,H. Larvae as an Animal Model of Infection with *Staphylococcus aureus*. The 10th Internatinal *Staphylococcus aureus* symposium. Tsukuba. November .2002.

II. 国内学会

1) 寺嶋 淳：2001 年末に輸入カキを原因として発生した赤痢事例について。第 42 回感染性腸炎研究会総会、2003 年 3 月、東京

2) 寺嶋 淳：病原性大腸菌及び腸管出血性大腸菌 0-157, JICA 第 14 回臨床感染症学研修講義、2003 年 2 月、東京

3) 寺嶋 淳：パルスフィールドゲル電気泳動法に基づく腸管出血性大腸菌の遺伝子型別について。「EGBT(根拠に基づく遺伝子検査)を目指して」文部科学省 平成 14 年度科学研究費補助金基盤研究 (C) 主催 公開講演会、2002 年 12 月、東京

4) 寺嶋 淳：細菌性食中毒における分子生物学。JICA 臨床検査技術研修講義、2002 年 11 月、東京

5) 寺嶋 淳、泉谷秀昌、伊豫田 淳、三戸部治郎、田村和満、渡辺治雄：腸管出血性大腸菌感染症 -- 0157 を中心として。第 134 回日本獣医学会学術集会、2002 年 9 月、岐阜

6) 大澤 朗、井口 純、河野潤一、清水 晃、寺嶋 淳、渡辺治雄：連続的継代および長期室温保存による腸管出血性大腸菌 0157 のパルスフィールドゲル電気泳動パターンへの影響。第 134 回日本獣医学会学術集会、2002 年 9 月、岐阜

7) 井口 純、大澤 朗、河野潤一、清水 晃、寺嶋 淳、渡辺治雄：志賀毒素 2 型転換ファージ溶原化による大腸菌 K-12 株の遺伝子型と表現型への影響。第 134 回日本獣医学会学術集会、2002 年 9 月、岐阜

8) 寺嶋 淳：パルスネットジャパンの導入。第 23 回衛生微生物技術協議会、2002 年 7 月、奈良

9) 寺嶋 淳、泉谷秀昌、伊豫田 淳、三戸部治郎、田村和満、渡辺治雄：パルスネットについて。第 6

細菌第一部

回腸管出血性大腸菌感染症シンポジウム、2002年6月、東京

10) 森屋一雄、増本喜美子、隅元星子、藤原義行、山口博之、寺嶋 淳、田村和満、渡辺治雄：保育園における腸管出血性大腸菌O121:H19の集団発生事例について。第6回腸管出血性大腸菌感染症シンポジウム、2002年6月、東京

11) 大西 真、黒川 顕、寺嶋 淳、中山恵介、渡辺治雄、林 哲也：全ゲノムPCR スキャニング法を用いた腸管出血性大腸菌O157:H7株ゲノムの比較解析。第6回腸管出血性大腸菌感染症シンポジウム、2002年6月、東京

12) 井口 純、大澤 朗、河野潤一、清水 晃、寺嶋 淳、渡辺治雄：連続的継代および長期室温保存による腸管出血性大腸菌O157のパルスフィールドゲル電気泳動パターンへの影響。第6回腸管出血性大腸菌感染症シンポジウム、2002年6月、東京

13) 寺嶋 淳：腸管出血性大腸菌の最近の動向 - O157を中心として。第25回ウォーター研究会、2002年6月、東京

14) 寺嶋 淳：赤痢。第12回感染研シンポジウム、2002年5月、東京

15) 寺嶋 淳、泉谷秀昌、伊豫田淳、三戸部治郎、田村和満、渡辺治雄：2001年におけるO157:H7を中心としたEHECの動向について。第75回日本細菌学会総会、2002年4月、横浜

16) 山口隆之、寺嶋 淳、林 哲也、小原 勝、小松澤均、渡辺治雄、菅井基行：伝染性膿痂疹患者より分離された黄色ブドウ球菌の分子疫学的解析。第75回日本細菌学会総会、2002年4月、横浜

17) 大西 真、黒川 顕、寺嶋 淳、中山恵介、村田敬寛、渡辺治雄、林 哲也：Whole genome PCR

scanning法を用いた腸管出血性大腸菌O157:H7株ゲノムの比較解析。第75回日本細菌学会総会、2002年4月、横浜。

18) 三戸部治郎 渡辺治雄。赤痢菌 *mxi-spa*, *ipa* 遺伝子の転写調節機構の解析。2002年4月、第75回日本細菌学会総会。横浜。

19) 伊豫田淳、渡辺 治雄：志賀毒素産生性大腸菌O157におけるLEE遺伝子群の発現を制御する遺伝子の単離と解析、第75回日本細菌学会総会、2002年4月、横浜

20) 伊豫田淳、渡辺治雄：志賀毒素産生性大腸菌O157におけるLEE遺伝子群のマスターオペロン *ler*の発現制御機構、第6回腸管出血性大腸菌感染症シンポジウム、2002年6月、東京

21) 廣瀬健二 伊藤健一郎 中嶋洋 森屋一雄 倉園貴至 田村和満 渡辺治。Multiplex-PCRを利用したチフス菌・パラチフスA菌の同定とPCR-RFLP法によるニューキノロン低感受性菌のスクリーニング法の検討。日本細菌学会総会、横浜、2002。

22) 松下 秀 廣瀬健二。感染症から「2類感染症起因菌の薬剤耐性状況」。衛生微生物協議会、奈良、2002。

23) 泉谷秀昌、田村和満、渡辺治雄：薬剤耐性の疫学「食中毒から」、衛生微生物技術協議会第23回研究会、2002年7月、奈良県奈良市。

24) 佐藤恵美子、鎌田真知、堀川栄子、遠藤重喜、釋文雄、阿部憲男、清水博、泉谷秀昌、渡辺治雄：遅延して発症した *Salmonella* Enteritidis による集団食中毒の細菌学的検討、第57回国立病院療養所総合医学会、2002年10月、福岡県福岡市。

25) 橋渡佳子、河本秀一、平崎和孝、荻野武雄、泉谷秀昌、渡辺治雄：広島市で分離された特異な

細菌第一部

ファージ型を示す *Salmonella* Enteritidis の疫学マーカー解析、第 72 回日本感染症学会西日本地方総会、2002 年 11 月、大分県大分市。

26) 小泉信夫, 渡辺治雄. 2001 年度感染研レプトスピラ抗体検査結果報告. 第 51 回日本感染症学会東日本地方会総会. 仙台, 2002 年

27) 小泉信夫, 川端寛樹, 渡辺治雄. 病原性レプトスピラの新規タンパク質抗原の探索. 第 39 回レプトスピラシンポジウム. 東京, 2002 年

28) 小泉信夫, 川端寛樹, 渡辺治雄. 2001-2002 年感染研レプトスピラ抗体検査結果. 第 39 回レプトスピラシンポジウム. 東京, 2002 年

29) 増澤俊幸, 余勤, 角坂照貴, 小泉信夫, 川端寛樹, 後藤郁夫, 中村正治, 秋山和夫. レプトスピラ保有野鼠の疫学的全国調査-中間報告. 第 39 回レプトスピラシンポジウム. 東京, 2002 年

30) 増澤俊幸, 橋本直弥, 今井康之, 角坂照貴, 小泉信夫, 川端寛樹, 中村正治, 平良勝也. 沖縄由来野鼠より見出されたライム病関連ボレリアの性状と分類. 第 39 回レプトスピラシンポジウム. 東京, 2002 年

31) 山崎 剛, 山崎利雄, 赤川清子, 芳賀伸治: BCG の肺局所への接種は結核菌エアロゾル感染防御に有効である、第 75 回日本細菌学会総会、2002 年 4 月、横浜

32) 山崎利雄, 芳賀伸治, 佐藤直樹, 山下研也, 岡沢 豊, 三輪昭成, 田村俊秀: 結核菌のアデノシン三リン酸測定法を用いた多剤併用感受性試験法の検討. 第 77 回日本結核病学会総会、2002 年 4 月、東京

33) 山崎 剛, 山崎利雄, 赤川清子, 芳賀伸治: BCG の経気道接種による結核菌噴霧感染への防御効果. 第 77 回日本結核病学会総会、2002 年 4 月、

東京

34) 山崎利雄, 松岡正典, 儀同政一, 生物発光法による薬剤感受性試験法のらい菌への適用. 第 75 回ハンセン病学会、2002 年 5 月、三島

35) 山崎利雄, 三輪昭成: 生物発光を用いた結核菌の迅速薬剤感受性試験法—マイクロプレート法の検討、第 27 回 結核・非定型抗酸菌症治療研究会、2002 年 6 月、東京

36) 山崎利雄: 結核菌の新しい検査法、衛生微生物協議会第 23 回研究会、2002 年 7 月、奈良

37) 高橋英之、渡辺治雄. 髄膜炎菌 *Neisseria meningitidis* の γ -glutamyl aminopeptidase の機能解析. 第 75 回日本細菌学会 2002 年 4 月

38) 荒川英二 腸炎ビブリオの分子疫学に関する研究, 第 29 回日本防菌防黴学会, 2002, 5 月, 東京

39) 荒川英二, 田村和満 *Vibrio vulnificus* の細菌学的検査法について, 第 23 回衛生微生物技術協議会, 2002, 7 月, 奈良

40) 大倉正稔, 大澤朗, 井口純, 荒川英二, 渡邊治雄 新興および旧型腸炎ビブリオ 03:K6 の遺伝子型, 第 36 回腸炎ビブリオシンポジウム, 2002, 11 月, 京都

41) 鈴木理恵子, 沖津忠行, 楠本正博, 荒川英二, 新川隆康 魚介類の腸炎ビブリオおよび *Vibrio vulnificus* 定量調査-培養法と PCR 法による遺伝子検出法との比較, 第 36 回腸炎ビブリオシンポジウム, 2002, 11 月, 京都

42) 塚野尋子, 倉 文明, 渡邊治雄: 仮性結核菌感染症における感染防御因子としての NADPH oxidase の役割、第 75 回日本細菌学会総会、2002 年 4 月、横浜。

43) 川原一芳, 塚野尋子, 渡邊治雄, 松浦基博:

細菌第一部

- (2) *Yersinia pestis* リポ多糖リピド A 部分の化学構造と生物活性、第 75 回日本細菌学会総会、2002 年 4。
- 44) 荒谷康昭, 倉 文明, 渡辺治雄, 赤川久義, 高野幸枝, 鈴木和男, 小山秀機: ミエロペルオキシダーゼ欠損マウスの生体防御能異常, 第 75 回日本生化学会大会, 2002 年 10 月, 京都。
- 45) 遠藤 良, 小野洋一, 菅生紀之, 倉 文明, Nobuyo Maeda, Mary Dinauer, 小山 秀機, 荒谷康昭: 炎症性腸疾患における好中球由来の活性酸素の関与, 第 75 回日本生化学会大会, 2002 年 10 月, 京都。
- 46) 道券 秀雄, 小山 秀機, 倉 文明, Mary Dinauer, Nobuyo Maeda, 荒谷 康昭: 好中球のアポトーシスにおけるミエロペルオキシダーゼと NADPH オキシダーゼの関与, 第 75 回日本生化学会大会, 2002 年 10 月, 京都。
- 47) 荒谷康昭, 倉 文明, 鈴木和男, 小山秀機: *Candida albicans* 感染に対する生体防御におけるミエロペルオキシダーゼと NADPH オキシダーゼの重要性の比較, 第 32 回日本免疫学会総会・学術集会, 2002 年 12 月, 東京。
- 48) 前川純子, 倉 文明, 渡辺治雄: *Legionella dumoffii* の青白色蛍光の解析, 第 75 回日本細菌学会総会、2002 年 4 月, 横浜。
- 49) 大坪栄一, 崔 先柱, 韓 昌均, 雨村純子, 渡辺治雄: 大腸菌株の遺伝的再編成による変異の同定と変異の有無による分類と近縁関係の解析。第 25 回日本分子生物学会年会、2002 年。
- 50) 清水由紀子, 前川純子, 高橋朋子, 渡辺治雄: *L. dumoffii*, *L. gormanii* の *katB* 遺伝子の検出とクローニング。第 75 回日本細菌学会総会、2002 年。
- 51) 池辺忠義, 山井志朗, 鈴木理恵子, 磯部順子, 田中大祐, 田丸垂貴, 片山淳, 藤永良博, 帆足喜久雄, 渡辺治雄: 日本における A 群溶血レンサ球菌サーベイランス, 1996-2000。日本細菌学会、横浜。2002。
- 52) 中山周一、久代明*, 田中隆一郎、渡辺治雄。サルモネラ *cpxA* 変異を多コピーで相補する *hilF*, *gdh* 遺伝子の破壊とキャラクタリゼーション、第 75 回日本細菌学会総会、2002 年 4 月、横浜
- 53) 谷家貴之、三戸部治郎、中山周一、奥田研爾、渡辺治雄。D 群赤痢菌 *S. sonnei* の細胞侵入因子 IpaB 発現に關与するシス領域の解析。第 75 回日本細菌学会総会、2002 年 4 月、横浜
- 54) 野村義明、西川原総生、泉福英信、花田信弘、口腔内日和見病原菌の検出者率調査、第 76 回日本感染症学会、2002 年 4 月、東京。
- 55) 西川原総生、野村義明、泉福英信、花田信弘、ミュータンスレンサ球菌の検出者率調査、第 76 回日本感染症学会、2002 年 4 月、東京。
- 56) 松本直子、MD. A. SALAM、野村義明、花田信弘、泉福英信: 唾液分泌低下マウスを用いた *Streptococcus mutans* による口腔感染のモデル実験系の確立、第 75 回日本細菌学会、2002 年 4 月、東京。
- 57) 泉福英信、MD. A. SALAM、野村義明、花田信弘、微小重力環境における *Streptococcus mutans* の口腔感染に関する研究、第 75 回日本細菌学会、2002 年 4 月、東京。
- 58) 西川原総生、野村義明、金子昇、泉福英信、花田信弘: 簡易キットによるう蝕原性菌測定結果の対応、第 75 回日本細菌学会、2002 年 4 月、東京。
- 59) 津覇雄三、泉福英信、花田信弘、黒崎紀正、

細菌第一部

- う蝕予防用ワクチンのための Hu-PBL-NOD-Scid mouse を用いたヒト型 PAc peptide 抗体の誘導、第 116 回日本歯科保存学会、2002 年 5 月、東京.
- 60) 濱田具之、泉福英信、花田信弘、田上順次、*Streptococcus sanguis* 由来ペプチドを用いた歯面への初期付着の解析、第 116 回日本歯科保存学会、2002 年 5 月、東京.
- 61) 竹原直道、花田信弘、熊谷崇、安細敏弘、安部井寿人、稲葉大輔、宮崎秀夫、豊島義博、野村義明、佐藤 勉、泉福英信、田中宗男、零石聡、由川英二、口腔保健のための総合的検査項目の検討-歯科医療における臨床検査の使い方-、自由集会、第 51 回口腔衛生学会総会、2002 年 9 月、大阪.
- 62) 田中とも子、北田加代美、佐藤 勉、由川英二、泉福英信、花田信弘、3 歳児の口腔における *Streptococcus mutans* の感染状況について、第 51 回口腔衛生学会総会、2002 年 9 月、大阪.
- 63) 金子 昇、泉福英信、花田信弘、宮崎秀夫、80 歳高齢者における血漿中抗 PAc(361-386) peptide 抗体価と DMFT との関連、第 51 回口腔衛生学会総会、2002 年 9 月、大阪.
- 64) 安部井寿人、山口幸子、花田信弘、泉福英信、PMTc+3DS によるミュータタンスレンサ球菌除菌の臨床研究、第 51 回口腔衛生学会総会、2002 年 9 月、大阪.
- 65) 山中克之、佐藤拓也、吉居英一、花田信弘、泉福英信、微少重力環境における歯磨剤を使用した口腔バイオフィルムの除去技術の開発 その 1、第 51 回口腔衛生学会総会、2002 年 9 月、大阪.
- 66) 泉福英信、山崎統資、山中克之、佐藤拓也、吉居英一、花田信弘、微少重力環境における歯磨剤を使用した口腔バイオフィルムの除去技術の開発 その 2、第 51 回口腔衛生学会総会、2002 年 9 月、大阪.
- 67) 荒川正嘉、石崎 勉、花田信弘、泉福英信、口腔レンサ球菌に対するハイドロキシアパタイトの付着効果に関する研究、第 51 回口腔衛生学会総会、2002 年 9 月、大阪.
- 68) 津覇雄三、花田信弘、Saïam Mohammed Abdus、泉福英信、ヒト型 PAc peptide 抗体の誘導と DRB1 遺伝子多型性との相関関係、第 44 回日本歯科基礎医学会、2002 年 10 月、東京.
- 69) Saïam Mohammed Abdus、花田信弘、Khirul Matin、松本直子、津覇雄三、泉福英信、Establishment of E2F-1 deficient NOD mice model for oral disease、第 44 回日本歯科基礎医学会、2002 年 10 月、東京.
- 70) 中尾龍馬、天笠光雄、浅野敏彦、花田信弘、本多三男、泉福英信、hu-PBL を移植したマウスの HIV-1 経口感染に対する抵抗性、第 16 回日本エイズ学会学術集会・総会、2002 年 11 月、名古屋.
- 71) 泉福英信、津覇雄三、Saïam Mohammed Abdus、花田信弘、ヒト PAc peptide 抗体の誘導とワクチン感受性の検討、第 32 回日本免疫学会、2002 年 12 月、東京.
- 72) 泉福英信、渡辺治雄: *Streptococcus sanguis* の唾液成分への結合を制御するペプチドの解析、第 76 回日本細菌学会、2002 年 4 月、熊本.
- 73) 茂木瑞穂、泉福英信、高木裕三、佐藤勉、花田信弘、寺嶋淳、渡辺治雄: 母子 (3 歳児と母親) により分離された *S. mutans* の相関性について、第 76 回日本細菌学会、2002 年 4 月、熊本.
- 74) 渡辺治雄. 21 世紀の感染症対策. 炭疽菌ボーターレス時代への対応. 第 40 回全国大学保健管理研究集会. 東京. 2002 年 10 月.
- 75) 渡辺治雄. PFGE 解析の有効利用とネットワークの構築. 平成 14 年度希少感染症診断技術研修

細菌第一部

会。2003年2月

76) 渡辺治雄。感染症法の改正に向けて。第42回感染性腸炎研究会。2003年3月

77) 渡辺治雄。耐性菌の現状と問題点。第2回領域横断ワークショップ。日本獣医学会。2003年3月

78) 北村 勝：ボツリヌスE型毒素（特にRNA結合毒素）の分子構造 第49回毒素シンポジウム、2003年7月10日 岐阜県

79) 廣瀬健二、田村和満、相楽裕子、渡辺治雄。ニューキノロン低感受性チフス菌及びパラチフスA菌の日本国内での分離状況。第42回感染性腸炎研究会総会 東京 2003

80) 足立拓也、三浦健次、相楽裕子、廣瀬健二、渡辺治雄。ニューキノロン高度耐性パラチフスA菌胆嚢内保菌者の治療例。第42回感染性腸炎研究会総会 東京 2003

81) 川端寛樹、足立拓也、相楽裕子、渡辺治雄：ライム病の輸入例。第40回レプトスピラシンポジウム。2003年。

82) 川端寛樹、渡辺治雄：ライム病ボレリアのNew type-restriction/modification system：遺伝子導入可能な感染性ボレリア作成の可能性について。第40回レプトスピラシンポジウム。2003年。

83) 増沢俊幸、角坂照貴、川端寛樹、小泉信夫、後藤郁夫、中村正治：レプトスピラ病疫学調査結果 最終報告。第40回レプトスピラシンポジウム。2003年。

84) 小泉信夫、星野真西、谷川力、牧野敬、川端寛樹、黒木俊郎、渡辺治雄：野生動物のレプトスピラ保有状況調査 -東京都内ドブネズミ及びアライグマの場合-。第40回レプトスピラシンポジウム。2003年

85) 山崎 剛，山本三郎，芳賀伸治，ERISA 及び ELISPOT によるモルモット・インターフェロンガンマ検出法の確立 第78回日本結核病学会総会 2003，4月，倉敷

86) Tuyoshi Yamazaki , Makiko Hamatake , Saburou Yamamoto , Mituo Honda , Shinji Haga , IFN-ELISPOT assai analysis of the lymphocytes in guinea pigs vaccinated with BCG Tokyo , 第73回実験結核研究会総会，2003，4月，倉敷

細菌第一部