

5. 細菌第二部

部長 柴山 恵吾

概要

細菌第二部は、百日咳菌、インフルエンザ菌、マイコプラズマ属、バルトネラ属、ジフテリア菌、破傷風菌、ディフィシル菌、ボツリヌス菌、結核菌、ヘリコバクター属、鼻疽・類鼻疽菌などの病原細菌について、感染メカニズムや病原因子の解明など細菌学的な基礎研究を行うとともに、これらが起こす感染症の分子疫学調査、予防・診断・治療技術の開発、レファレンス関連業務を担当している。また、感染症の予防と治療に重要な生物学的製剤である、百日せきワクチン、Hibワクチン、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、BCG、精製ツベルクリン、抗毒素類などの国家検定、検査、およびこれに必要な標準品の管理、無菌性保証に関する業務を所掌している。さらに、細菌第二部の業務に関連する分野で、全国の地方衛生研究所や関連機関との連携、および国際協力を行っている。

2020年度の基礎研究の代表的な成果は、ゲノム解析により日本で初めて分離されたマクロライド耐性百日咳菌が中国由来株の可能性を示したこと、肺炎マイコプラズマの細胞接着タンパク質の構造を解明したこと、ヒトの胃にも感染し病原性を示すピロリ菌以外のヘリコバクターである *H. suis* の分離培養に世界で初めて成功したこと、などである。生物学的製剤の品質管理にかかわる研究では、動物愛護の観点から、マウスに苦痛を与えない破傷風トキソイドの力価測定法を開発を進めた。また、BCG ワクチンの力価測定を迅速に行う ATP 測定法の検討も行った。行政検査やレファレンス業務関連では、福岡県で起きたボツリヌス症事例、兵庫県で起きたディフィシル菌感染症 (CDI) アウトブレイク事例などに対応した。

2020年度は COVID-19 パンデミックが発生したため、感染研にも多くの PCR 検査依頼があった。細菌第二部員も PCR 検査の実施に協力した。パンデミックによって国内外の学術集会の多くが中止、延期となったため、学会発表は前年度と比べて大きく減少した。

人事では 3 月 31 日付けで部長の柴山恵吾が退官し、名古屋大学に転出した。また、同日付けで加藤はる第三室長と久保田眞由美主任研究官が定年退官した。

業績

調査・研究

I. 百日咳菌および百日咳類縁菌に関する研究

1. 百日咳菌線毛の遺伝子発現機構に関する研究

線毛 3 遺伝子 (*fim3*) のプロモーター領域 (P*fim3*) にはアクチベーター-RisA の結合モチーフ配列が存在する。昨年度までに RisA は P*fim3* に特異的に結合することが明らかとなっていたが、RisA タンパク質の精製条件を検討した結果、可溶化剤不含条件での精製により結合活性が上昇することが分かった。また、他のアクチベーターと同様に RisA の活性化にはリン酸化が必要であることが推測された。そこで、RisA のリン酸化部位を特定する目的で RisA 野生型、アミノ酸変異型について *in vitro* リン酸化反応を行った。これを Phos-tag SDS-PAGE により解析したところ、RisA の 60 番目のアスパラギン酸 (D60) がリン酸化を受けることが明らかとなった。

[大塚菜緒]

2. 百日せきワクチン接種が抗百日咳菌 IgA, IgM 抗体価に与える影響の評価

2016 年に百日咳の新規血清診断法として「ノバグノスト百日咳/IgA, IgM キット」が健康保険適用され、現在臨床で広く使用されている。本キットは、抗百日咳菌 IgA, IgM 抗体価を測定するものだが、「測定抗体価が百日せきワクチン接種の影響を受けない」ことを一つの利点としている。本研究では 5~6 歳の健常小児に DPT ワクチンを接種し、その前後での抗体価の変動を調査した。その結果、抗 IgA, IgM ともにワクチン接種の影響を受けにくいことが確認された。ただし、抗 IgM を指標とした場合は、DPT 接種前でも 18.6% の被験者が百日咳陽性値を示したことから、小児百日咳診断への本測定法の適用は見直しが必要であると指摘された。

[大塚菜緒、小出健太郎、蒲地一成; 神谷元 (感染症疫学センター)]

3. 大阪府で分離されたマクロライド耐性百日咳菌のゲノム解析

治療薬であるマクロライドに対して耐性を示す百日咳菌が 2018 年に大阪で分離された。中国では耐性菌が蔓延しているが、日本ではこれまでに耐性菌の分離報告はなかった。よって、大阪で分離された耐性株の全ゲノム解析を行い、日本

および中国の臨床分離株のゲノム情報と比較した。分子系統解析の結果、大阪で分離された耐性株は日本よりも中国の分離株と遺伝的に近縁であった。また、大阪と中国の耐性株は病原性に関わる遺伝子の多型が一致しており、大阪で分離されたマクロライド耐性百日咳菌は中国由来であることが判明した。[小出健太郎、山口貴弘(大安研)、大塚菜緒、蒲地一成]

4. アジアにおけるマクロライド耐性百日咳菌(MRBP)の流行解析

台湾、ベトナム、カンボジアを対象にMRBPの出現状況を調査した。2010年以降の臨床分離株または臨床検体について、MLVA法による遺伝子型別とマクロライド耐性遺伝子(23S rRNAのA2047G変異)の解析を行った。台湾では48株中2株にA2047G変異が確認され、その遺伝子型はMT104であった。ベトナムでは解析検体の11%(14/129)にMRBPのA2047G変異が検出され、主な遺伝子型はMT104とMT195であった。中国で蔓延するMRBP株はMT55、MT104、MT195の遺伝子型を持つことから、中国のMRBP株が他のアジア地域に拡散した可能性が指摘された。なお、カンボジアではMRBPのA2047G変異は1例も検出されなかった(0/70)。[蒲地一成、小出健太郎、大塚菜緒]

II. インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)に関する研究

1. 成人由来侵襲性インフルエンザ菌の解析

侵襲性インフルエンザ菌感染症の報告が義務化された2013年4月以降に分離された成人由来のインフルエンザ菌について、10道県から報告された352症例について、分離された起因菌の同定、莢膜型別、抗菌薬感受性試験、遺伝子型別を実施。無莢膜型(NTHi)が95%を占め、その他血清型b(0.6%)、e(1.4%)、f(3.1%)が分離された。MLST解析では、特定のSTによる発症の偏りは認められなかった。アンピシリンに対してはBLNAR株が増加傾向にあった。10道県以外の侵襲性インフルエンザ菌において、日本で初めて莢膜a型菌を分離し、ゲノム解析結果を論文報告した。[久保田眞由美:平井晋一郎、村上光一(感染症危機管理研究センター)、大石和徳(富山県衛生研究所)]

2. 小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来菌株の解析

小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症の起因菌について、莢膜型と主要抗菌薬に対する感受性調査を1道9県の15歳未満児を対象に2007年以降実施している。莢膜菌については、b型インフルエンザ菌(Hib)が近年では、2018年に2症

例、2020年に1症例から分離された。非b型の莢膜菌としては、f型菌が2017-2018年に各年1症例から、e型菌が2019年に1症例から、a型菌が2020年に1症例から分離された。またNon-typable *H. influenzae* (NTHi)が2020年に5症例から分離された。薬剤感受性検査結果については、2020年の分離株における感性株の割合は、アンピシリン感性株が62%、メロペネム感性株が88%、セフトアキシム、セフトリアクソン感性株がそれぞれ100%であった。[佐々木裕子、久保田眞由美、柴山恵吾]

III. マイコプラズマに関する研究

1. 肺炎マイコプラズマ株の収集と遺伝子解析

2020年も *M. pneumoniae* を臨床検体から分離し、遺伝子型と薬剤耐性の調査を行った。今年度はCOVID-19パンデミックが発生し、その影響もあってマイコプラズマ肺炎の患者発生数は激減したが、パンデミックが起こる前に埼玉県と大阪府の分離株38株が収集された。これらの解析を行ったところ、*pl* 遺伝子型は9株が1型、2株が2b2型、17株が2c型、10株が2g2型だった。このうち23S rRNA遺伝子にマクロライド耐性変異を有していたのは1型の5株と2b2型の2株および2c型の1株で、全てA2063G変異だった。

[山崎勉(若葉こどもクリニック)、浅井定三郎(あさいこどもクリニック)、榎引千恵子(岸和田徳洲会病院)、勝川千尋(大安研)、見理剛、柴山恵吾]

2. 肺炎マイコプラズマのP1細胞接着タンパク質複合体の構造解明

M. pneumoniae の細胞接着性に必須なP1タンパク質複合体(Nap)はP1とP40/P90が2分子ずつの4量体構造である。クライオ電顕法とX線結晶構造解析でP1とP40/P90の分子構造を1.9Å、2.9Åの解像度で解明した。これまでシアリルオリゴ糖に結合するのはP1だと考えられていたが、構造解析によってP40/P90に結合部位があることが明らかになった。P1の多型部位の位置も立体構造上でわかるようになった。[David Aparicio, Ignacio Fita (IBMB-CSIC, Spain)、川本晃太、加藤貴之、難波啓一(大阪大学)、松本優、宮田真人(大阪市立大学)、見理剛、森茂太郎、柴山恵吾]

IV. バルトネラ菌に関する研究

路上生活者のバルトネラ菌に関する疫学調査:東京都内で救急搬送された路上生活者に着目し、服に付着したシラミおよび採血時の血液から、培養、PCR、IFAによりバルトネラ菌感染を評価した。29人の患者の約7割でシラミを保有していて、34%の人が高IFA(1:256)を示していた。

[久保田眞由美:佐々木年則(昆虫医科学部)山岸拓哉(薬剤耐性研究センター)、足立智英(東京都済生会中央病院)]

V. ジフテリアおよび類似疾患に関する研究

1. *Corynebacterium ulcerans* 菌株の解析

ジフテリア類似の人獣共通感染症の原因菌である *Corynebacterium ulcerans* の各種動物における分布を解析している。本年度はカニクイザルからの菌分離を行った。(詳細は安全実験管理部年報参照) [岩城正昭、妹尾充敏:結城明香、米満研三、網康至、須崎百合子(安全実験管理部)]

2. *Corynebacterium ulcerans* 臨床分離株のタイピング

C. ulcerans のリボタイピングは DNA 修飾の影響を受けるためゲノム配列の系統を必ずしも反映しないことを見出しているが(令和元年度年報)、他の系統解析法との比較から、MLST および全ゲノム塩基配列解析が、より系統解析に適していると考えられた。[岩城正昭、妹尾充敏:山本明彦(安全実験管理部)、関塚剛史、黒田誠(病原体ゲノム解析研究センター)]

VI. *Clostridioides difficile* 感染症に関する研究

1. 日本の *Clostridioides difficile* 感染症分子疫学研究

ファイザー株式会社との共同研究で、*C. difficile* 近年日本臨床分離株(2017年-2020年)、および、1990年代より日本で優勢株・流行株となっている PCR-ribotype 018 関連臨床株、計 200 株について、whole genome sequence 解析などの検討を開始した。[妹尾充敏、加藤はる]

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

国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンターが事務局となり、日本の保健所を対象に、「中小病院アウトブレイク対応ガイドランス、*C. difficile* についての補遺」の作成プロジェクトのメンバーとして活動する予定であったが、COVID-19 流行の影響により、中断された。
ベトナム National Institute of Hygiene and Epidemiology (NIHE)との共同研究では、ハノイの医療機関における集中治療室での *Clostridioides difficile* 感染症(CDI)疑い患者 17 名の内、12 名から菌株が分離された。現在、これらの菌株を解析中である。[妹尾充敏、加藤はる:Nguyen Thuy Tram (NIHE, Vietnam)]

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

研究成果をまとめ、投稿した。[加藤はる]

4. *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) の新規治療法の開発

抗菌薬に頼らない治療法を開発するため、健常人の糞便中に存在する *C. difficile* の増殖を抑制する成分の同定を試みている。本年度、分子サイズや熱感受性などのいくつかの特徴を明らかにした。[妹尾充敏、加藤はる]

VII. 結核等抗酸菌に関する研究

1. 抗酸菌由来 DNA ジャイレースの性状解析

昨年度までに得られた種々の抗酸菌由来組換え DNA ジャイレースについて活性測定を行った。その結果、菌種によって DNA ジャイレースの至適温度が異なっていることを明らかにした。[金玄、森茂太郎]

2. *Mycobacterium ulcerans* 由来 DNA ジャイレースの変異体解析

M. ulcerans 由来 DNA ジャイレースの変異体 (A91V、D95G) を作製し、キノロンによる阻害活性を測定した。その結果、変異体はキノロンによる阻害を受けにくくなっていた。さらに MOE を用いたドッキングシミュレーションを行い、詳しい相互作用について検討を行った。[金玄、森茂太郎]

3. 新規抗結核薬の開発に関する研究

これまでに化合物スクリーニングによって得られたヒット化合物について、液体微量希釈法による最小発育阻止濃度の測定を行なった。その結果、実験室株である H37Rv 株に加えて薬剤(イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド)耐性結核菌に対しても強い抗菌活性を示す化合物を見出した。さらに、同定した化合物は結核菌以外の抗酸菌 (*Mycobacterium avium* や *M. intracellulare*) にも抗菌活性を示した。
[森茂太郎]

VIII. ヘリコバクター属菌に関する研究

1. *Helicobacter suis* に関する研究

ピロリ菌以外のヒト胃にも感染する病原性細菌である *H. suis* について、これまでに世界で初めてヒト胃生検組織からの分離培養することに成功したことから、マウス感染実験を行いマウス胃での病態発現を確認した。さらに感染マウス胃からの菌の分離にも成功し、コホの原則に沿い *H. suis* がヒト胃における病原性細菌である事を証明した。
[林原絵美子、柴山恵吾:鈴木仁人(薬剤耐性研究センター)、徳永健吾(杏林大)、松井英則(北里大)]

2. *Helicobacter* 属菌の薬剤耐性サーベイランスに関する研究

ヒト胃に感染するピロリ菌以外の *Helicobacter* 属菌の薬剤感受性測定法を確立した。[柴山恵吾、林原絵美子]

3. *Helicobacter cinaedi* の病原性に関する研究

H. cinaedi の autotransporter protein (*H. cinaedi* autotransporter protein A: HcaA) について、HcaA の細胞外排出領域について大腸菌での発現系によるタンパク質精製の精製度を上げるための条件検討を行った。また、HcaA に対する抗体を用いた菌体の免疫染色を行いその局在を確認した。[林原絵美子、青木沙恵]

4. *H. cinaedi* における新規ゲノム修飾に関する研究

H. cinaedi の clonal complex 9 に属する菌株群に特異的に存在する DNA の phosphorothioate modification を行う *dnd* 遺伝子群について、発現調節を行う *dndB* 遺伝子のノックアウト株を作製し、野生株とトランスクリプトームを比較した。[林原絵美子、青木沙恵]

IX. *Burkholderia mallei* ならびに *Burkholderia pseudomallei* に関する研究

B. pseudomallei の同定においてゴールドスタンダードは培養法とされ、コロニーの特徴的な形態が重要な指標となっている。しかし、実際にはコロニー形態は様々であり、また使用する培地によって同一の菌株でも異なる形態を示すため、判定が難しい。このため現在保有する菌株を、同定に使用する3種の培地上(チョコレート寒天培地、MacConkey 寒天培地、および *B. pseudomallei* の選択培地である Ashdown 寒天培地)に塗抹し、37℃と 42℃で培養して得られたコロニーを記録分類し整理している。[堀野敦子]

X. 流行予測事業に関する業務・研究

1. 破傷風流行予測事業に関する研究

破傷風抗体価測定キット(KPA)にかわる、デンカ生研(現デンカ株式会社)と共同研究で新しく開発してきたキットの市販化に向かって、検討が進められた。[岩城正昭、妹尾充敏、加藤はる]

XI. その他薬剤耐性に関する研究

1. JANIS のアジア展開

ベトナムでの JANIS の導入について、ベトナム保健省、NIHE、WPRO などと協議を継続した。[柴山恵吾、他薬剤耐性研究センター職員]

レファレンス業務

I. 百日咳関係

1. 百日咳検査キットとレファレンスの供与

百日咳実験室診断の強化・拡充を目的に、地方衛生研究所 4 施設に 4Plex リアルタイム PCR キット(4 キット)、1 施設に *Bordetella holmesii*-LAMP キット(1 キット)を供与した。また、百日咳レファレンスセンター 9 施設にマクロライド耐性菌遺伝子検出キット(9 キット)を供与した。

[蒲地一成、小出健太郎、柴田美幸、大塚菜緒]

サーベイランス業務

I. 百日咳関係

1. 医療機関1施設からの依頼を受けて、百日咳臨床分離株(2株)の遺伝子型解析を行った。また、患者検体 21 件について、マクロライド耐性菌の遺伝子検査を実施した。

[小出健太郎、大塚菜緒、柴田美幸、蒲地一成]

品質管理に関する業務

I. 生物学的製剤の品質管理に関する研究

1. 破傷風トキシイド力価試験における代替法の開発

破傷風トキシイドワクチン力価試験において、マウスに苦痛を強いる毒素攻撃法を避ける代替法の開発を目指している。ELISA 法は代替法として考慮されてこなかったが、ELISA で得られた吸光度をレンジ分けしスコア化して統計処理することにより、攻撃法と非常によく整合する結果が得られた。今後はさらに検討を進め、代替法としての実用化を目指す。

[岩城正昭、妹尾充敏]

2. BCG 力価試験における ATP 測定法の検討

BCG 力価試験での現行法(コロニーカウント法)に替わる迅速な試験方法として、ATP 測定法の検討を引き続き行った。

[堀野敦子、森茂太郎]

II. 国家検定、国家検査、収去検査、承認前検査、依頼試験について

細菌第二部では細菌製剤、抗毒素製剤などの非常に多くの製剤について国家検定、検査を担当している。令和 2 年度は総務部作成の II 国家検定・検査に示されている所掌の試験を実施した。ここでは、II 国家検定・検査に記載されていない承認前検査、標準品の制定、依頼検査や、厚生労働省の依頼により特別に実施した試験などについて記載する。

1. 標準品、参照品の制定

標準 A 型ボツリヌス抗毒素の標準化作業を進めた。[岩城正昭、妹尾充敏、小宮貴子、加藤はる、与那嶺澄代]

2. 依頼検査

(1) ユニセフ向け乾燥 BCG ワクチン(皮内用)関連

ア. 21 ロットの書類審査を行った。[森茂太郎、持田恵子]

イ. 依頼試験として 3 ロットの力価試験を行った。

[堀野敦子、林原絵美子、金玄、森茂太郎、持田恵子]

国際協力関係業務

I. WHO 関係

1. WHO laboratory manual for the diagnosis of Diphtheria and other related infections の編集作業を行った。2021 年 7 月をめどに刊行予定である。[岩城正昭]

2. 生物学的製剤の品質管理における動物福祉について検討するための "NC3Rs Review of WHO Biologicals Guidelines Working Group" に参加している。

[岩城正昭、妹尾充敏]

3. BCG 力価試験(ATP 法)に関する WHO の web セミナー (Validation and Establishment of an Alternative ATP Assay for Testing the Potency of BCG Vaccine, 9 & 16 Nov. 2020) に参加し、ATP 法について各国の NRA 担当者との意見交換を行った。[堀野敦子、森茂太郎]

研修業務

I. ボツリヌス症の細菌学的検査に関する講習会

2020 年度は、COVID-19 感染流行のため、「ボツリヌス症の細菌学的検査に関する講習会」は実施しなかった。

[妹尾充敏、加藤はる、与那嶺澄代]

II. その他

2020 年度認定看護師教育課程 感染管理学科講義「感染に係る薬剤投与関連」(2020 年 10 月 14 日) [加藤はる]

その他

I. 日本薬局方関連

日本薬局方生物試験法委員会に出席し(1 回)、日本薬局方第十八改正以降の原案作成に携わった。[佐々木裕子]

II. 感染症等についての対応

Clostridioides difficile 感染症における劇症腸炎症例やアウトブレイク事例についての問い合わせに対応した。菌株解析に加え、感染対策に関するアドバイスをを行い、アウトブレイク発生がみとめられた医療機関では講演も行った。

[妹尾充敏、加藤はる]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1) Kamachi K, Duong HT, Dang AD, Hai T, Do D, Koide K, Otsuka N, Shibayama K, Hoang HTT. Macrolide-Resistant *Bordetella pertussis*, Vietnam, 2016-2017. Emerg Infect Dis. 2020 Oct;26(10):2511-3.

2) Kamachi K, Yao SM, Chiang CS, Koide K, Otsuka N, Shibayama K. Rapid and simple SNP genotyping for *Bordetella pertussis* epidemic strain MT27 based on a multiplexed single-base extension assay. Sci Rep. 2021 Mar 1;11(1):4823.

3) Kubota M, Kenri T, Sasaki Y, Shibayama K, Takayanagi K, Kenzaka T. Complete Genome Sequence of a Japanese Clinical Isolate of *Haemophilus influenzae* Type a Strain TAMBA230. Microbiol Resour Announc. 2020 Nov 25;9(48):e01069-20.

4) Sasaki T, Adachi T, Itoh K, Kubota M, Yamagishi T, Hirao M, Isawa H, Oishi K, Shibayama K, Sawabe K. Detection of *Bartonella quintana* infection among the Homeless Population in Tokyo, Japan, from 2013-2015. Jpn J Infect Dis. 2021 Jan 29.

5) Kenzaka T, Goda K., Kubota M, Takayanagi K, Kenri T, Shibayama K, Akita H. Invasive *Haemophilus influenzae* type a infection and polyarthritis in a 72-year-old Japanese man. J Infect Chemother. 2021 Jul 27(7):1084-1088.

6) Kenri T, Suzuki M, Sekizuka T, Ohya H, Oda Y, Yamazaki T, Fujii H, Hashimoto T, Nakajima H, Katsukawa C, Kuroda M, Shibayama K. Periodic Genotype Shifts in Clinically Prevalent *Mycoplasma pneumoniae* Strains in Japan. Front Cell Infect Microbiol. 2020 Aug 6;10:385.

7) Vizarraga D, Kawamoto A, Matsumoto U, Illanes R, Pérez-Luque R, Martín J, Mazzolini R, Bierge P, Pich OQ, Espasa M, Sanfeliu I, Esperalba J, Fernández-Huerta M, Scheffer MP, Pinyol J, Frangakis AS, Lluch-Senar M, Mori S, Shibayama K, Kenri T, Kato T, Namba K, Fita I, Miyata M, Aparicio D. Immunodominant proteins P1 and P40/P90 from human pathogen *Mycoplasma pneumoniae*. Nat Commun. 2020 Oct 14;11(1):5188.

8) Nakamura Y, Oishi T, Kaneko K, Kenri T, Tanaka T, Wakabayashi S, Kono M, Ono S, Kato A, Kondo E, Tanaka Y, Teranishi H, Akaike H, Miyata I, Ogita S, Ohno N, Nakano T, Ouchi K. Recent acute reduction in macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections among Japanese children. J Infect Chemother. 2021 Feb;27(2):271-276.

- 8) Mindur JE, Yadav SK, Ito N, Senoh M, Kato H, Dhib-Jalbut S, Ito K. Surface Layer Protein A Expressed in *Clostridioides difficile* DJNS06-36 Possesses an Encephalitogenic Mimotope of Myelin Basic Protein. *Microorganisms*. 2020. 9: 34.
- 9) Sekizuka T, Katsukawa C, Kuroda M, Shibayama K, Otsuji K, Saito M, Yamamoto A, Iwaki M. Limitations of Ribotyping as Genotyping Method for *Corynebacterium ulcerans*. *Emerg Infect Dis*. 2020. 26: 2457-9.
- 10) Yano H, Alam MZ, Rimbara E, Shibata TF, Fukuyo M, Furuta Y, Nishiyama T, Shigenobu S, Hasebe M, Toyoda A, Suzuki Y, Sugano S, Shibayama K, Kobayashi I. Networking and Specificity-Changing DNA Methyltransferases in *Helicobacter pylori*. *Front Microbiol*. 2020 Jul 17;11:1628.
- 11) Rimbara E, Suzuki M, Matsui H, Nakamura M, Morimoto M, Sasakawa C, Masuda H, Nomura S, Osaki T, Nagata N, Shibayama K, Tokunaga K. Isolation and characterization of *Helicobacter suis* from human stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Mar 30;118(13):e2026337118.
- 12) Park J-H, Yamaguchi T, Ouchi Y, Koide K, Mori S, Kim H, Mukai T, Nakajima C, Suzuki Y. WQ-3810 inhibits DNA gyrase activity in ofloxacin-resistant *Mycobacterium leprae*. *J Infect Chemother*. 2020; 26(4):335-342.
- 13) Chang SF, Chen CN, Lin JC, Wang HE, Mori S, Li JJ, Yen CK, Hsu CY, Fung CP, Chong PC, Leng CH, Ding YJ, Chang FY, Siu LK. Truncated pneumolysin from *Streptococcus pneumoniae* as a TLR4-antagonizing new drug for chronic inflammatory conditions. *Cells*. 2020 May 9;9(5):1183.
- 14) Kawahara R, Watahiki M, Matsumoto Y, Uchida K, Noda M, Masuda K, Fukuda C, Abe Y, Asano Y, Oishi K, Shibayama K, Shinomiya H. Subtype screening of *bla_{IMP}* genes using bipartite primers for DNA sequencing. *Jpn J Infect Dis*. 2021 Mar.
- 15) Hirabayashi A, Ha VTT, Nguyen AV, Nguyen ST, Shibayama K, Suzuki M. Emergence of a plasmid-borne tigecycline resistance in *Klebsiella pneumoniae* in Vietnam. *J Med Microbiol*. 2021 Mar;70(3)
- 16) Shin JH, Mizuno S, Okuno T, Itoshima H, Sasaki N, Kunisawa S, Kaku M, Yoshida M, Gu Y, Morii D, Shibayama K, Ohmagari N, Imanaka Y. Nationwide multicenter questionnaire surveys on countermeasures against antimicrobial resistance and infections in hospitals. *BMC Infect Dis*. 2021 Feb 27;21(1):234.
- 17) Hirabayashi A, Yahara K, Kajihara T, Sugai M, Shibayama K. Geographical distribution of Enterobacterales with a carbapenemase IMP-6 phenotype and its association with antimicrobial use: An analysis using comprehensive national surveillance data on antimicrobial resistance. *PLoS One*. 2020 Dec 17;15(12):e0243630.
- 18) Tsuzuki S, Akiyama T, Matsunaga N, Yahara K, Shibayama K, Sugai M, Ohmagari N. Improved penicillin susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and increased penicillin consumption in Japan, 2013-18. *PLoS One*. 2020 Oct 22;15(10):e0240655.
- 19) Kajihara T, Yahara K, Hirabayashi A, Shibayama K, Sugai M. Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS): Current Status, International Collaboration, and Future Directions for a Comprehensive Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Jpn J Infect Dis*. 2021 Mar 24;74(2):87-96.
- 20) Kajihara T, Yahara K, Stelling J, Eremin SR, Tornimbene B, Thamlikitkul V, Hirabayashi A, Anzai E, Wakai S, Matsunaga N, Hayakawa K, Ohmagari N, Sugai M, Shibayama K. Comparison of de-duplication methods used by WHO Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) and Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS) in the surveillance of antimicrobial resistance. *PLoS One*. 2020 Jun 26;15(6):e0228234.
- 21) Yamagishi T, Matsui M, Sekizuka T, Ito H, Fukusumi M, Uehira T, Tsubokura M, Ogawa Y, Miyamoto A, Nakamori S, Tawa A, Yoshimura T, Yoshida H, Hirokawa H, Suzuki S, Matsui T, Shibayama K, Kuroda M, Oishi K. A prolonged multispecies outbreak of IMP-6 carbapenemase-producing Enterobacterales due to horizontal transmission of the IncN plasmid. *Sci Rep*. 2020 Mar 5;10(1):4139.
- 22) Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, Gu Y, Hayakawa K, Hirabayashi A, Kajihara T, Sugai M, Shibayama K, Ohmagari N. National trend of blood-stream infection attributable deaths caused by *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in Japan. *J Infect Chemother*. 2020 Apr;26(4):367-371.

2. 和文発表

- 1) 宇治田風紗、松原康策、磯目賢一、岩田あや、竹川啓史、佐々木裕子、大楠美佐子、石和田稔彦. β ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性の f 型インフルエンザ菌による侵襲性感染症:5 歳小児例、日本感染症学雑誌、95 (2) : 137-140、2020
- 2) 加藤はる、妹尾充敏. 日本の *Clostridioides difficile* 感染症の分子疫学. 日本臨床微生物学会誌 2021. 31: 10-18.
- 3) 岩城正昭. コリネバクテリウム・ウルセランス感染症 - ジフテリア類似の人獣共通感染症. ヒトと動物の共通感染症研究

会ニュースレター 2020. 19 (2020.8), 8-10.

4) 柴山恵吾. 輸入感染症 耐性菌を中心に、検査と技術、48(7):684-687(2020年7月)

II. 学会発表

2. 国内学会

- 1) 花輪智子、蒲地一成、桑江朝臣、阿部章夫、米澤英雄、大崎敬子、北条史、神谷茂、三戸部治郎. 百日咳菌の浮遊菌およびバイオフィーム形成菌から分泌されるメンブレンベシクルに含まれる病原因子の解析. 第94回日本細菌学会総会（オンライン開催）、2021年3月
- 2) 高柳光佑、上霜剛、鬼岡萌、久保田真由美. *Haemophilus influenzae* serotype aによる侵襲性重症感染症の一症例. 第32回日本臨床微生物学会総会・学術集会、2021.1.29
- 3) 見理剛. *Mycoplasma pneumoniae* ワクチンの開発は可能か. 日本マイコプラズマ学会第47回学術集会、2020年5月（誌上開催に変更）
- 4) 妹尾充敏. *Clostridioides difficile* 感染症に対するDNAワクチンの開発. 第94回日本感染症学会学術講演会、シンポジウム25「*Clostridioides difficile* 感染症における新知見」、オンライン. 2020年8月
- 5) 岩城正昭. コリネバクテリウム・ウルセランス. 第94回日本感染症学会学術講演会、シンポジウム33「症例から学ぶ感染症セミナー」症例2、オンライン、2020年8月
- 6) 岩佐和樹、加藤はる、妹尾充敏、的野多加志. *Clostridioides difficile* 菌血症を伴う劇症型偽膜性腸炎を救命し得た要因の検討. 第94回日本感染症学会学術講演会、オンライン、2020年8月
- 7) 岩城正昭. コリネバクテリウム・ウルセランス感染症. 第6回国立国際医療センター・感染研共催 人獣共通感染症講習会、2020.12-2021.3、オンライン.
- 8) 柴山恵吾. JANIS. その到達点と今後の展開、第69回日本感染症学会東日本地方会学術集会、2020年10月22日、オンライン
- 9) 柴山恵吾. 多剤耐性菌感染症-世界の動向. 日本の疫学-行政の立場から、第94回日本感染症学会学術講演会、2020年8月21日、オンライン
- 10) 柴山恵吾. 地方衛生研究所との連携促進-国立感染症研究所序の責任と関わり. 第94回日本感染症学会学術講演会、2020年8月19日、オンライン

3. その他(紀要・ホームページ等)

- 1) 感染症の話「ジフテリアとは」更新
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/411-diphtheria->

intro.html

- 2) 感染症の話「破傷風とは」更新
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/466-tetanus-info.html>
- 3) 感染症の話「ボツリヌス症とは」更新
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/7275-botulinum-intro.html>
- 4) 病原体検出マニュアル「ジフテリア」の更新
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/Diphtheria20201106.pdf>
- 5) 病原体検出マニュアル「破傷風」の更新
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/tetanus20201211.pdf>