

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、新規検査法の開発を行っている。また、肺炎球菌ワクチンならびに7価肺炎球菌コンジュゲートワクチンの検定検査、13価肺炎球菌コンジュゲートワクチンの承認前検査、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。

野菜を原因とする大規模な腸管出血性大腸菌の集団事例が発生した。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、大きく貢献することとなった。特に、地方自治体の検査機関においてIS-printingによる迅速な型別が普及してきた現状で、さらに詳細な型別と、そこから得られるデータの解析等で、果たすべき役割が増している。特に、重症度にかかわる因子が十分にあきらかになされていない現状で、細菌学的な知見と疫学的な解析との統合をめざし、リスクアセスメントを実施するための検討がなされた。また、血清群0157以外の他の血清群に属するEHECを対象とした研究の必要性が高まっている。特に、血清群0157以外のEHECを原因とする溶血性尿毒症症候群の原因菌の同定のための検査系の開発および普及が重要な課題であり、精力的に進められた。

腸管出血性大腸菌のみならず、赤痢菌、髄膜炎菌等の集団事例対応においても、当部において蓄積されてきた知見が有効に活用された。これまで進めてきたmultilocus variable number tandem repeat analysis (MLVA)法や、塩基配列比較による各種の分子疫学的手法の実際の事例において利用可能であることが示された。解析可能な菌種を拡大することも、今後の課題として挙げられる。

7価肺炎球菌コンジュゲートワクチンが広く利用されるようになり、侵襲性肺炎球菌性感染症に対する病原体サーベイランスの重要性が高まっている。また、7価ワクチンに含まれない多糖体からなる莢膜を産生する肺炎球菌による侵襲性感染症の増加が危惧され、13価ワクチン導入後の原因菌株の動向を注視する必要がある。

劇症型溶血性連鎖球菌感染症、レジオネラ症に関するレファレンス活動が進められ、薬剤耐性淋菌に関するサーベイランスも進められ、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。

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。

所内各部との共同研究、さらには地方衛生研究所、国内、国外（ベトナム、台湾、インド、フィリピン、スリランカ、中国、ラオス等）の研究機関との連携、共同研究も積極的に行なわれた。これらの共同研究や技術支援等でこれらの連携は当部の機能強化のために必須であり、さらなる協力体制を築いていく方向で進めていくことが重要である。

なお平成24年4月より小川道永が第3室長として着任し、ワクチンの検定検査を担当するとともに、主に肺炎球菌の病原性解明に関する研究に着手している。

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

ア 血清型別

平成24年に送付されたSTECは総計2,840株で、このうち、ヒト由来の2,766株について分離頻度の高い順に、0157（約62.2%：H7またはH-）、026（約14.4%：H11, H-など）、0111（約7.6%：H-など）、0145（約5.2%：H-など）、0103（約4.1%：H2, H11など）、0121（約3.1%：H19など）、091（約0.8%：H14, H21など）、0165（約0.47%：H-）

となっており、その他(約 2.1%)は少なくとも 31 種類の O 血清群(51 種類の血清型)に分類された [伊豫田淳、高井信子、佐藤人美、石原朋子、寺嶋淳、大西真]。

イ 健康者糞便由来 STEC の血清学的解析

健康者から分離される STEC の特徴を調査する目的で、調理従事者らの業態者検便において分離された菌株 400 菌株の血清型を決定した。354 株は分離頻度の高い順に O91(88 株)、O103(21 株:H2 および 1 株:H-)、O8(15 株)、O113(15 株)、O128(15 株)、O110(13 株)、O157(10 株:H7 および 3 株:H-)、O146(10 株)となり、その他は 60 種類の O 血清群に分類された。[石原朋子、高井信子、伊豫田淳、佐藤人美、佐藤寿夫(日本微生物研究所)、大西真]

ウ 腸管出血性大腸菌の PFGE による DNA 型別

2012 年に国内で分離された腸管出血性大腸菌 O157 のうち 1431 株および O26、O111 等を含むその他の血清型 909 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。2012 年にヒトから分離された O157 については、XbaI 消化により 691 種類の PFGE パターンが観察され、多様なクローンの存在が継続していることが示唆された。一方、多くの都府県(6~19ヶ所)から分離されたパターンとして、Type No.(TN) e807, g255, h62, h88, h128, h150 の 6 種類があった。また、O26 では、XbaI 消化により 188 種類の PFGE パターンが観察され、そのうち、TN h13 を示す株は、8ヶ所の府県から分離された。分離株の示す PFGE パターンが異なっているものの、例年に引き続いて広域に及ぶ同一 PFGE タイプの O157 あるいは O26 による事例が発生していることが明らかになった。広域事例発生を早期に探知してその拡大を阻止し得る監視網の充実とともに原因究明に向けた対策が重要である。[寺嶋淳、斉藤康憲、菱谷愛、中島雪絵、高井信子、伊豫田淳、三戸部治郎、泉谷秀昌、石原朋子、大西真]

エ 腸管出血性大腸菌 O157 の Multiple-Locus VNTR Analysis による解析

PFGE により TN e807, g255, h62, h88, h128, h150 を示す腸管出血性大腸菌 O157 及び TN 13 を示す O26 について、Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis(MLVA)法により 9 種類の遺伝子座について調べた。PFGE で同一パターンを示す株のなかでも、MLVA により複数の遺伝子座でリピート数が異なる株が

あったことから、遺伝学的に異なる株が存在することが示唆された。TN h88 を示す株は、リピート数の一致する株の集合体であるが、その他の株ではリピート数が少しずつ異なっている株が集合して構成されていた。特に過去から断続的に分離されている TN e807 の株では、多数の変異株が集合しており、多様な遺伝子型の株が含まれていることが示唆された。一方、2012 年に発生した集団事例の一つでは、既報のとおり、大部分が同一リピート数を示したが 1 遺伝子座について繰返し数が一つ異なる変異を示す株が含まれていた。[寺嶋淳、斉藤康憲、菱谷愛、中島雪絵、高井信子、伊豫田淳、三戸部治郎、泉谷秀昌、石原朋子、大西真]

オ PFGE 及び IS-printing system によるデータベース構築とその解析結果利用のネットワーク化に関する研究

全国の地方衛生研究所等(地研)から送付された分離株について、PFGE 解析と解析結果のデータベース構築を継続した。また、腸管出血性大腸菌 O157 については、IS-printing system の解析結果をデータベース化し jpulsenet のサーバーを利用して、「PulseNet Japan」と同様、ユーザ名とパスワード管理下で部分的な公開を行った。[寺嶋淳、中島雪絵、斉藤康憲、菱谷愛、高井信子、泉谷秀昌、伊豫田淳、三戸部治郎、石原朋子、大西真]

(2) 病原機構解明に関する研究

ア LEE の発現制御遺伝子 Ler による LEE 外部の病原性遺伝子の発現制御機構

EHEC が保有する病原性遺伝子群 LEE は、3 型蛋白質輸送装置やエフェクターなどをコードし、これらの機能は腸管への初期接着過程に必須である。LEE の発現は内部にコードされる Ler によって正の制御を受けている。LEE 外部にコードされるエフェクター遺伝子と *lacZ* の融合遺伝子を用いた遺伝学的な解析から、LEE 外部のエフェクター遺伝子の大部分は Ler によって正に制御される一方、転写レベルで負に制御されるエフェクター遺伝子が存在することが明らかとなった [伊豫田淳、谷千尋(東京医科歯科大学・修士 1 年)、寺嶋淳、大西真]。

イ エフェクタータンパク質 EspO1-2 の機能解析

EspO1-2 は III 型分泌装置を介して上皮細胞内に分泌され、RhoA GEF 活性を持つ EspM2 と相互作用することによって RhoA シグナルの活性化を制御し感染細胞の形態を維持する。EspO1-2 は潜在的に integrin-linked kinase(ILK)結合活性を有するが、その活性の有無にか

かわらず EspM2 に相互作用した。また、EspM2 非存在下で感染細胞内の EspO1-2 は Focal adhesion への局在を増加したが有意な差は認められず、細胞内においても EspM2 が EspO1-2-ILK 結合活性にほとんど影響しないことが明らかとなった。[石原朋子、伊豫田淳、寺嶋淳、泉谷秀昌、大西真]

(3) 検査法に関する研究

ア 溶血性尿毒症症候群 (HUS) 発症者血清中の抗大腸菌抗体価の測定

EHEC が不分離の HUS 症例において、患者血清中に EHEC として分離頻度の高い O 血清群 (O157, O26, O111, O103, O145, O121, O165 : 国内で HUS の原因となる EHEC の 90% 以上を占める) に対する抗体価を検出することが可能である。依頼があった 12 件中、O157 が 8 件、O165 が 1 件ずつ陽性例があり (陽性率 75%)、いずれも EHEC 感染による HUS 症例と確定した [伊豫田淳、高井信子、佐藤人美、石原朋子、齊藤剛仁 (情報セ)、寺嶋淳、大西真]。

イ 血清診断の迅速診断法としての有用性について

2012 年 7 月に K 大学病院で菌不分離 (VT 陰性の O74 のみ分離) の HUS 症例が報告された。患者血清を解析したところ、O157 抗体陽性 (抗体価 640 倍) であることが判明した。同時に検査依頼のあった同一患者の血便から、O157 特異的免疫磁気ビーズを用いた菌分離を試みたところ、*stx1* および *stx2* 陽性の O157:H7 が分離された。血清診断の結果に基づいて効率よく菌分離が行うことが可能となった事例であった [伊豫田淳、高井信子、石原朋子、寺嶋淳、大西真]。

ウ EHEC 分離濃縮法の改良

腸管出血性大腸菌を検体から効率的に分離濃縮するための検査法を改良・開発することを目的として、免疫磁気ビーズ法に利用可能な標的抗原を検索し、菌体表層の病原因子を候補として抗体を作成した。得られた抗血清に関して、標的抗原に対する抗体が含まれることを確認し免疫磁気ビーズ結合処理を行った。[石原朋子、大西真]

2. 赤痢菌に関する研究

(1) 菌株の多様性解析

ア 赤痢菌の分子疫学解析

2012 年に当研究所に送付された赤痢菌 135 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。2012 年 8 月に発生したトルコツアーの事

例など、集団事例および家族内感染事例が 9 件含まれ、それぞれの事例においてクラスターが確認された。また渡航歴のない散发事例において複数県にまたがって同じ、もしくは類似した遺伝子型を示す株も認められた。なお、*Shigella sonnei* では 2012 年に 59 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]

(2) 病原機構解明に関する研究

ア 赤痢菌の Type III 分泌装置発現の転写後調節機構の解析

赤痢菌の細胞侵入に必須な Type III 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。Type III 分泌装置発現に関与する変異として同定された YfgA 遺伝子の欠損株を作製したところ、翻訳レベルで Type III 分泌装置のレギュレーターである InvE (VirB) 蛋白の発現が増加し、温度による発現調節が消失していた。YfgA は近年、桿菌の桿状構造を形成するバクテリア細胞骨格蛋白 RodZ として同定されているが、これらの表現型は RodZ に細胞骨格以外の機能があることを示唆していた。

InvE の mRNA の分解を野生型と比較したところ、*rodZ* 変異体では *invE* の mRNA が大きく安定化していることが示された。また、高度に精製した RodZ 蛋白は *invE*-RNA と強く結合することが分かった。さらに RNA 結合能は塩基性ドメイン部分に依存すること、多量体を形成することが必須なことが分かり、RodZ の細胞骨格以外の機能として、RNA 結合能を初めて明らかにした。

[三戸部治郎]

3. サルモネラ属菌に関する研究

(1) 菌株の多様性解析

ア サルモネラのファージ型別

2012 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 162 株であった。うち 116 株は血清型 Enteritidis であり、S 県で発生した食中毒事例に関連した RDNC 株が 45 株と最多であり、次いでファージ型 (PT) 47 が 38 株、PT1 が 12 株、PT55 が 7 株、その他 14 株であった。

同じく Typhimurium は 46 株送付された。検出されたファージ型 (DT) は、DT104 が 25 株、DT40 が 14 株、その他 7 株であった。[泉谷秀昌、李志英、高井信子、大西真]

イ チフス菌、パラチフス A 菌のファージ型別

2012 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 29 株、パラチフス

A 菌 23 株であり、前年の菌株数と同程度であった。チフス菌では、ファージ型 E1 が多く、その他には A、B1、D2、E9、M1 等が検出された。パラチフス A 菌ではファージ型 1、2 で大半を占めたが、5、6 も検出された。[森田昌知、泉谷秀昌、高井信子、大西真]

ウ サルモネラの血清型別

2012 年に当研究所で血清型別を行った菌株は 14 株であった。同定された血清型は、Albany、Kentucky、Newport、Thompson、I 4:i:-、I 7:l,v:-、IIIb 61:l,v:1,5,7 などであった。[泉谷秀昌、李志英、高井信子、大西真]

エ *Salmonella* *Infantis* に関する研究

Salmonella Pathogenicity Island など、種々の病原因子に関連した遺伝子の分布をサルモネラ分離株を用いて調べた。その結果、血清型によって遺伝子分布に差があることが示唆された。また、*S. Infantis* においては *irp2* 遺伝子の有無によって 2 グループに分かれることが示唆された。*S. Infantis* についてはさらに SNP 解析によって、上記グループと関連した SNV グループがあることが示唆された。[泉谷秀昌、李志英、黒田誠、大西真]

オ 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

2012 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、チフス菌で 69.0%、パラチフス A 菌で 87.0% がナリジクス酸に対して耐性であった。また、ニューキノロン系薬剤に耐性を示すチフス菌が 2 株検出された。一方、第 3 世代セフェム系抗菌薬に耐性を示すチフス菌・パラチフス A 菌は検出されなかった。[森田昌知、泉谷秀昌、高井信子、大西真]

4. ビブリオ属およびその類縁細菌に関する研究

(1) 菌株の多様性解析

ア コレラ菌の分子疫学解析

2007-2009 年にベトナムでコレラ流行が発生した際のコレラ菌の解析を行った。MLVA による解析の結果から、比較的類似したコレラ菌株が多様な MLVA 型に派生しつつ、流行を起こしていた可能性が示唆された。[Nguyen Binh Minh (ベトナム、NIHE)、泉谷秀昌、大西真]

イ *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、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。いわゆる NAG と呼ばれる non-O1、non-O139 の一部にはコレラ毒素を産生するものがあり、近年我が国や米国、欧州で散発例から分離された O141 や米国の散発例から分離された O141 と交差関係のある O75 では、コレラ様の激しい下痢症状も認められる。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 に特異的な領域を標的とした PCR を設計し、*V. cholerae* の全 O 血清群について探索を行った所、いくつかの O 血清群の菌株が陽性となった。これらの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、その類似性について検討を行なっている。また、国内でのコレラ様症状から分離された事例もある O8 およびそれと交差反応のある O 血清群 O128 について病原体ゲノム解析センターとの共同研究により、次世代シーケンサーを利用して O 抗原合成遺伝子領域の全塩基配列決定を試みている。

[荒川英二；関塚剛史、黒田誠(病原体ゲノム解析センター)、大西真]

ウ *Vibrionaceae* および *Aeromonadaceae* 菌株の同定、血清型別

平成 24 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 96 株で *Vibrio cholerae* および *Aeromonas* spp. が含まれ、36 株は国内、60 株は海外からの依頼であった。国内株の内 8 株は、家畜の下痢症由来 *V. cholerae* non-O1/non-O139 で同一の O 血清型によるものであった。また国内 5 事例 9 株は、患者由来の *V. cholerae* non-O1/non-O139 によるもので、うち 1 事例 5 株は敗血症から、4 事例 4 株は下痢症からの分離株であった。下痢症事例のうち 1 事例は激しい下痢症の後、腸管壊死から死亡に至った事例であった。その他の国内株は *Aeromonas* spp. による敗血症由来株 16 事例 19 株(平成 24 年度以前の分離株を含む)であった。海外からの型別依頼株はクロアチア、ベトナムの敗血症由来株各 1 株とイタリアの下痢症患者と環境からの分離株 58 株で、いずれも *V. cholerae* non-O1/non-O139 であった。[荒川英二、森田昌知、泉谷秀昌]

(2) 病原機構解明に関する研究

ア コレラ菌の III 型分泌装置遺伝子群のコレラ菌株間での水平伝播

III 型分泌装置 (T3SS) 遺伝子群のコレラ菌株間での水平伝播を明らかにするため、T3SS 遺伝子領域にクロラムフェニコール耐性遺伝子を挿入した T3SS 陽性株のゲノム DNA をキチン存在下で培養した T3SS 陰性株の培養液に添加した。得られた形質転換体について境界領域を標的とした PCR を行い、形質転換体に T3SS 遺伝子群が取り込まれていることを確認した。[森田昌知、泉谷秀昌、荒川英二、山本章治、大西真]

イ コレラ菌のキチン誘導型コンピテンスに関わるシグナル伝達因子 TfoS の機能解析

コレラ菌は自然宿主由来のキチン [(GlcNAc)_{n≥2}] を分解し、栄養源として利用することができる。また、キチンの分解産物 (GlcNAc)₂ はコレラ菌の DNA コンピテンスを誘導するシグナル分子としてはたらく。現在までにキチン誘導型コンピテンスを支配する遺伝子発現制御機構について解析を行い、1) (GlcNAc)₂ はコンピテンスレギュロンのアクティベーター遺伝子 *tfoX* の翻訳を活性化すること、2) その翻訳活性化には、(GlcNAc)₂ 誘導性の non-coding RNA である TfoR が関わること、3) (GlcNAc)₂ による TfoR の発現誘導には、推定上の膜貫通型転写因子 TfoS が必要とされることを明らかにしてきた。本年度は、遺伝学的・生化学的手法を用いて TfoS の機能を詳細に解析した。TfoS は、N 末端側にリガンド結合ドメイン、C 末端側に DNA 結合ドメイン、および両者の間に膜貫通ドメインをもち、リガンド結合ドメインがペリプラズム側に、DNA 結合ドメインが細胞質側に位置していることが予測されていた。この予測は、細胞分画解析と膜トポロジー解析によって実験的に示された。各ドメインの役割を欠失解析によって調べたところ、DNA 結合ドメインは TfoR の発現に必須であった。これに対してリガンド結合ドメインは、(GlcNAc)₂ が存在しない場合に TfoS の活性を負に調節する役割をもつことが示唆された。精製した TfoS (DNA 結合ドメインを含む領域のみ) は *tfoR* のプロモーター領域に特異的に結合し、その転写を活性化した。また、DNase I フットプリンティングによって TfoS が結合する塩基配列を特定した。[山本章治]

(3) ビブリオ属菌の環境調査

夏季を中心に沿岸海水を採取し、*Vibrio vulnificus*, *V. parahaemolyticus*, *V. cholerae* の分布状況を調べた。*V. parahaemolyticus* は多くの地点で検出され、水温が高い地方ほど多く検出される傾向にあった。他の菌種については温度および塩分濃度によって異なる影響があることが示唆された。[泉谷秀昌、森田昌知、宮崎麻由(宮城県保健環境センタ

一)、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、山本章治、大西真]

5. 原因不明食中毒事例に関する研究

国内で発生した原因不明食中毒事例において、原因病原体として大腸菌が疑われるが既知の病原性大腸菌の病原因子を保有しない大腸菌に関して、その病原性(細胞付着性および細胞侵入性)の評価を行った。原因不明食中毒事例由来の大腸菌は、非病原性大腸菌と比較して明らかな細胞付着性の増加が認められたが、細胞侵入の有無は確認できなかった。また、この細胞付着パターンは腸管出血性大腸菌や腸管病原性大腸菌による diffuse-adherence pattern とは異なることが示唆された。[石原朋子、伊豫田淳、泉谷秀昌、勢戸和子(大阪府立公衆衛生研究所)、大西真]

II. 呼吸器感染症およびレンサ球菌感染症に関する研究。

1. レンサ球菌属に関する研究

(1) 菌株の多様性解析

ア 日本における 2010 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

2011 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、1161 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 (361/1161, 31.1%)、T12 (250/1161, 21.5%)、TB3264 (129/1161, 11.1%) であった。T1、T12 型は 1992 年以降、毎年、高い分離頻度を示している。特に T1 型が、2011 年増加している(2010 年、19.9%、2011 年、31.1%)。TB3264 型の分離比率は、2010 年、急激に上昇し、2011 年も 10% 台を維持していた(2009 年、5.3%、2010 年、12.6%、2011 年、11.1%)。[池辺忠義、大西真、小黒祐子(福島衛研)、大屋日登美(神奈川衛研)、奥野ルミ(東京健安研セ)、嶋智子(富山衛研)、勝川千尋(大阪公衛研)、富永潔(山口環保セ)、緒方喜久代(大分衛環研)、The Working Group for β -hemolytic Streptococci in Japan]

イ 日本において 2010 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 *emm* 遺伝子型

STSS の確定診断例 76 例中、*emm1* 型 (M1 型) が 54 例 (71.1%) と最も多く、次いで *emm89* 型 (M 型別不能) が 7 例 (9.2%)、*emm12* 型 (M12) が 6 例 (7.9%)、*emm28* (M28、型別不能) が 5 例 (6.6%) と多かった。*emm4* (M4)、*emm9* (M 型別不能)、*emm106* (M 型別不能)、*emm118* (M 型別不能) 型による症例はそれぞれ 1 例 (1.3%) であった。[池辺忠義、大西真、千

葉一樹(福島衛研)、大屋日登美(神奈川衛研)、奥野ルミ(東京健安研セ)、嶋智子(富山衛研)、勝川千尋(大阪公衛研)、富永潔(山口環保セ)、緒方喜久代(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

2011 年に発症した劇症型/重症溶血性レンサ球菌感染症を引き起こした 76 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、セフォタキシム、イミペネム、パニペネムに対して感受性を示した。エリスロマイシンに対し、76.1% (51/76) の株が、耐性を示し、昨年 (2010 年, 59.3%) より分離率が上昇していた。また、クリンダマイシンに対して 6.58% (5/76) の株が耐性を示し、昨年 (2010 年, 5.08%) より分離率が上昇した。[池辺忠義、大西真、千葉一樹(福島衛研)、大屋日登美(神奈川衛研)、奥野ルミ(東京健安研セ)、嶋智子(富山衛研)、勝川千尋(大阪公衛研)、富永潔(山口環保セ)、緒方喜久代(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

2011 年、24 症例報告があり、22 例が劇症型溶血性レンサ球菌感染症の診断基準を満たしていた。これら劇症型感染症患者分離株の *emm* 遺伝子型別を行った結果、*stG245*, *stG652*, *stG6792*型がそれぞれ 4 例と最も多く、次いで、*stG6* が 3 例、*stG485* が 2 例と多かった。そのほか、*stG10*, *stG653*, *stG2078*型, *stG4974*, *stG5420*型がそれぞれ 1 例であった。[池辺忠義、大西真、千葉一樹(福島衛研)、大屋日登美(神奈川衛研)、奥野ルミ(東京健安研セ)、嶋智子(富山衛研)、勝川千尋(大阪公衛研)、富永潔(山口環保セ)、緒方喜久代(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

2011 年、2 例の B 群レンサ球菌、2 例の C 群レンサ球菌、および 1 例の F 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 2 例とも *S. agalactiae*、C 群は 1 株が *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*、もう 1 株が *S. constellatus* ssp. *pharyngis*、F 群は *S. anginosus* であった。[池辺忠義、

大西真、千葉一樹(福島衛研)、大屋日登美(神奈川衛研)、奥野ルミ(東京健安研)、嶋智子(富山衛研)、勝川千尋(大阪公衛研)、富永潔(山口環保)、緒方喜久代(大分衛環研)、The Working Group for β -hemolytic Streptococci in Japan]

カ 小児侵襲性感染由来肺炎球菌の疫学調査。

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業(新しく開発された Hib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV 等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 9 県の小児の無菌検体より分離された肺炎球菌の血清型別、薬剤感受性試験、シーケンスタイピングを行った。[常 彬、庵原俊昭(国立病院機構三重病院)]

キ 健常児に定着する肺炎球菌の解析。

2008 年に佐渡島で出生した健常小児を対象とし、生後 4、7、10、18 ヶ月、および 36 ヶ月に上咽頭培養検査より分離された肺炎球菌の血清型別およびシーケンスタイピングを行い、肺炎球菌保菌に関する危険因子などを解析した。[常 彬、大塚岳人(佐渡総合病院)]

2. レジオネラ属細菌に関する研究

(1) 菌株の多様性解析

ア Sequence-based typing (SBT) 法による解析-臨床分離株の解析

レジオネラ・レファレンスセンターで前年度に収集した *L. pneumophila* は 45 株で 38 人の患者から分離された。分離株数に対して患者数が少ないのは、3 人の患者から、それぞれ 4 株 (4 種類の血清群)、4 株 (すべて血清群 1 だが、4 種類の遺伝子型)、2 株 (2 種類の血清群) の *L. pneumophila* が分離されたためである。3 人とも溺水事例だった。感染源が入浴施設と推定されているのが 12 例 (32%) で、例年半数近くが入浴施設であるのに比べ少なかった。血清群の内訳は血清群 1 が 37 株、血清群 3、6 が各 2 株、血清群 2、9、12、型別不能が各 1 株だった。臨床分離株 45 株は 32 種類の遺伝子型に分けられ、そのうち新規遺伝子型は 13 種類であった。[前川純子; 渡辺ユウ(仙台市衛研); 渡辺祐子(神奈川衛研); 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 Sequence-based typing (SBT) 法による解析-環境分離

株の解析

L. pneumophila 血清群 1 の分離株について、冷却塔関連株 13 株、シャワー水 3 株、加湿器 2 株、浴槽関連株 20 株、計 38 株について遺伝子型別を行った。一部は感染源調査に付随して分離されたものだが、患者分離株と遺伝子型が一致する場合もしない場合もあった。冷却塔水由来株は ST1 が多いことが知られているが、今年度の調査でも半数が ST1 だった。浴槽水は多様性に富んでいた。加湿器やシャワー水についてはさらに検査数を増やす必要がある。[前川純子、縣 邦雄・井上浩章（アクアス株式会社）、江川 武・佐々木林子（文京保健所）、猪又明子（東京都健康安全研究センター）、山本一成（新潟市衛生環境研）、渡辺祐子（神奈川衛研）、渡辺祐子（神奈川県衛生研究所）、倉 文明]

ウ SBT 遺伝子型の minimum spanning tree 解析

今までに解析した *L. pneumophila* 環境分離株 225 株（感染源調査で分離され患者分離株と遺伝子型が一致した事例の 10 株を含む）は 78 種類の遺伝子型に分けられた。臨床分離株でも見られた ST は 23 種類だったが、そのうち 6 種類は感染源と確定した環境分離株のみで見られた ST だった。したがって、環境に生息する一部の菌が感染すると考えられた。菌株間の遺伝子型による近縁度を解析するため minimum spanning tree を作成したところ、10 のグループが形成されたが、どのグループに属するかは菌株の由来と相関があった。すなわち浴槽水分離株の大部分は B1、B2、B3 の 3 つのグループに、土壌分離株のほとんどは S1、S2、S3 のいずれかのグループに、冷却塔水分離株はほとんどが C1、C2 の 2 つのグループに属した。さらに少数の株からなる由来がさまざまなグループ U が形成された。今までに解析した *L. pneumophila* 血清群 1 の臨床分離株 217 株について minimum spanning tree 解析を行うと、環境分離株の遺伝子型によるグループと対応させることができた。浴槽水分離株が多いグループに属する臨床分離株は実際に浴槽水が感染源のものが多かった。また、土壌分離株が多いグループに属する臨床分離株は感染源不明のものが多く、土埃などからの感染、あるいは土壌が混入している水からの感染が考えられた。グループ U に属する菌株も多く、まだ認識されていない感染源があることも示唆された。[前川純子；渡辺ユウ（仙台市衛研）；渡辺祐子（神奈川衛研）；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]

エ 富山県で分離された *Legionella pneumophila* 血清群 1 の分子疫学解析

2005～2012 年に分離された臨床分離株 17 株及び環境分離株 56 株（公衆浴場分離株 51 を含む）をパルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) と sequence-based typing (SBT) で比較した。SBT で 43 の sequence type (ST)、PFGE で 52 遺伝子型に分かれた。その内 14 ST は富山に固有だった。ST505 は患者から 4 株、公衆浴場から 5 株分離され、PFGE 型は 2 つに分かれ、県西部の川沿いに分布した。さらに、浴槽水とは関連しない臨床分離株 7 株からなるクローナルグループが見出され、未解明の感染源が示唆された。[金谷潤一、磯部順子、木全恵子、嶋 智子、清水美和子（富山県衛生研究所）；倉 文明；佐多徹太郎、綿引正則（富山県衛生研究所）]

(2) 検査法の開発に関する研究

ア DNA-DNA ハイブリダイゼーション法による *Legionella pneumophila* 亜種の同定

レジオネラ症の主要な起因菌である *L. pneumophila* は subsp. *pneumophila*、subsp. *fraseri*、subsp. *pascullei* の 3 亜種に分類されることが知られている。マイクロプレートでの比色による DNA-DNA ハイブリダイゼーション (DDH) 法を用いたこれらの鑑別法を確立した。3 亜種の基準株および ATCC 株、計 18 株（血清群毎に各 1 株、血清群 5 のみ 4 株）を用いてこの鑑別法の正確さを確認できた。次に国内分離株 128 株について同様に DDH 法を実施したところ、1～15 の全血清群に *L. pneumophila* subsp. *pneumophila* が分布し、血清群 1、3、4、11 で subsp. *fraseri* の存在が確認され、複数の血清群に分布することが分かった。subsp. *pascullei* は見出されなかった。遺伝子型別法である sequence-based typing (SBT) 法と亜種との相関を見ると、SBT 法で用いられる遺伝子のうち、特定の *pilE* の遺伝子配列をもつものが DDH 法により、*L. pneumophila* subsp. *fraseri* と同定される可能性が出てきた。[山崎利雄（バイオセーフティ管理室）前川純子、小谷野路子・村井美代（埼玉県立大学・健康開発学科）、倉 文明]

イ *Legionella anisa* のスライド凝集反応

L. anisa は冷却塔水からよく分離される。日本の *L. anisa* 株は、ピオメリューのラテックス凝集同定キット (BLx) に対して感度が悪い。そこで DDH キットと 16S rRNA 遺伝子の塩基配列により *L. anisa* と同定済みの 24 株に対して、デンカ生研により作製されたレジオネラ免

疫血清アニサの反応性を検索した。作製された免疫血清は、BLx 陽性 12 株はすべて凝集させ、BLx 陰性 12 株は 4 株凝集、8 株は遅く凝集させた。[倉 文明、前川純子]

III ポレリア属、レプトスピラ属、髄膜炎菌感染症に関する研究

1. ポレリア感染症に関する研究

(1) 菌株の多様性解析

ア 国内でのライム病ポレリアの高感度 DNA 型別解析法による遺伝子データベース構築作業を継続的に行った。本年度までに解析が終了した国内分離株は計 88 株に達した。またこれら解析結果から、国内患者由来株の大多数を占める *Borrelia garinii* では、ST128, ST131, ST362 の 3 つの ST 型が患者分離株の 43% を占有すること、またこれら ST は自然界では *Myodes rufocanus bedfordiae*, *Apodemus speciosus*, *A. argenteus* から見出されることが明らかとなった。特に *M. rufocanus bedfordiae* から分離された 9 株は、いずれも患者から分離された株と一致することが明らかとなった。[川端寛樹、佐藤梢、大西真 (細菌第一部)、高野愛 (山口大学)、伊東拓也 (北海道立衛生研究所)、今内覚、カイルテイラー、坪田敏男 (北海道大学)、石畝史 (福井県衛生環境研究センター)、中尾稔 (旭川医科大学)]

(2) ポレリア属感染症に関する疫学研究

ア 猟犬を歩哨動物としたライム病ポレリアの血清疫学調査

猟犬を歩哨動物としたライム病ポレリアの血清疫学調査を継続的に行った。ライム病を伝播するシュルツェマダニが息する東北地方では供試した猟犬血清のうち、ウエスタンブロット法によりその 48.8% で抗ライム病抗体陽性と判定された。北信越地方以南の抗体陽性率は 23.5% 以下であることから、マダニの曝露機会が高いと考えられる猟犬を歩哨動物とする血清疫学調査は、病原体浸潤地域を調べる上で有用であると考えられる。[川端寛樹、佐藤梢、大西真 (細菌第一部)、後藤みなみ、村井厚子、柳井徳磨 (岐阜大学)、高野愛 (山口大学)]

イ *Borrelia miyamotoi* による回帰熱に関する研究

回帰熱の国内感染例は 1950 年代より 1 例も報告されていない。他方、1995 年に我が国で発見された *Borrelia miyamotoi* が、2011 年に、ロシアで回帰熱様感染症の病原体として新たに同定された。このことから本研究では、医療従事者向け啓発パンフレットを作成配布するとともに、その国内実態解明を目的として、媒介が疑われるマ

ダニの *B. miyamotoi* 保菌調査などを開始した。[川端寛樹、佐藤梢、大西真 (細菌第一部)、高野愛 (山口大学)、藤田博己 (馬原アカリ医学研究所)、高田伸弘 (福井大学)、伊東拓也 (北海道立衛生研究所)、今内覚 (北海道大学)]

2. レプトスピラ属菌感染症に関する研究

(1) 菌株多様性解析

ア MLVA によるレプトスピラ分離株の分子タイピング
日本、フィリピンおよびベトナムで分離された *L. interrogans* の分子タイピングを、multiple locus variable-number tandem repeats analysis (MLVA) により行った。MLVA は、これまでの分子タイピング法で同じタイプと分類された異なる血清群分離株を識別できることが明らかとなった。またこれらの国に分布する *L. interrogans* と保有動物の多様性および普遍性が明らかとなった。[小泉信夫、武藤麻紀、大西真 (細菌第一部)]

(2) 病原機構解明に関する研究

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

レプトスピラは血清型により病原性が異なることが知られているが、そのメカニズムは明らかになっていない。レプトスピラ症モデル動物ハムスターに対し、*L. interrogans* 血清型 Hebdomadis は 10^7 細胞を感染させても致死には至らなかったが、血清型 Manilae は 10 細胞で致死感染を引き起こした。肺臓、肝臓、腎臓の病理像は Manilae のほうが重篤であったが、血中の菌数は両血清型で有意差はみとめられなかった。したがって、菌血症レベルはハムスターの病型に関連しないことが明らかとなった。[小泉信夫、大西真 (細菌第一部) 藤田理恵 (東京農工大学)]

(3) 保有動物調査

ア 各種動物におけるレプトスピラ保有状況調査
10 都県 39 頭のレプトスピラ症疑いイヌのうち 6 頭からレプトスピラが分離され、すべて *L. interrogans* serogroup Hebdomadis と同定された。静岡県および東京都のドブネズミから *L. interrogans* serogroup Icterohaemorrhagiae および Pomona を分離した (分離率: 静岡県 22%, 東京都 18%)。[小泉信夫、武藤麻紀、大西真 (細菌第一部)、春成常仁、谷川力 (イカリ消毒技術研究所)、小松謙之 (シー・アイ・シー)]

3. 髄膜炎菌に関する研究

(1) 菌株多様性解析

ア 髄膜炎菌感染症の起炎菌株の疫学的解析

本年度は例年に比べて臨床分離株の収集数が少なく、2012年度1年間に感染研に収集された株は3株のみであった。その3株の髄膜炎菌の疫学的解析を行なった。それらの髄膜炎菌株の血清型はW-135群、B群、及び型別不能（莢膜多糖体非合成株）であった。MLST法による分子疫学的解析の結果はST-184株、ST-687、ST-198であった。今年度の分離株の中では血清群W-135のST-184の株が注目される。過去の疫学解析から日本の臨床分離株はB群及びY群が大勢を占めており、海外で多く認められるA群、C群及び今回のW-135群は極めて稀で、認められた場合の多くは海外渡航歴があることが多い。この臨床分離株は敗血症患者の血液から分離され、患者には渡航歴がないため、国内での感染が推測され、日本国内の髄膜炎菌の分布に関しては全体像が掴み切れていないことを示唆する一例と判断された。本年度までは髄膜炎菌性髄膜炎としてしか報告義務のない中で臨床検査の先生のご高配によって菌株の解析をする事が出来た。来年度からは髄膜炎のみならず敗血症症状も含めた「侵襲性髄膜炎菌感染症」として感染症法で改訂されるため臨床分離株の分離数も増える事が予想される。積極的に国内の臨床分離株の解析をしていく必要性がある。[高橋英之、大西真]

(2) 病原機構解明に関する研究

ア *gltT-gltM* グルタミン酸トランスポーターを介した髄膜炎菌の細胞侵入時に発生する転写制御のRNA seqによる網羅的解析

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。しかし、グルタミン酸の一過的な取り込みが髄膜炎菌にどう作用しているかは不明であるため、転写制御、翻訳制御、代謝制御をすべて網羅的に解析する事にした。ヒト脳血管内皮細胞(HBMEC)に髄膜炎菌野生株及び*gltT-gltM*変異株を感染させ、そこから細菌の全RNAを回収してRNA-seqによる発現差異を解析した。結果は現在解析中であり、差異のある遺伝子群が髄膜炎菌の細胞侵入に関与する因子として考えられ、髄膜炎菌の感染機構に関する新たな展開が期待される。[高橋英之、大西真(感染研)、Kwang Sik Kim (Johns Hopkins Univ)]

(3) 検査法の開発に関する研究

ア 咽頭うがい液を用いた髄膜炎菌の健康保菌者の検出方法の開発

2011年5月の宮崎県の高校の寮で発生した髄膜炎菌の集団感染(一名死亡、四名入院)を機に髄膜炎菌の健康保菌者の割合に関しての疑問が再出した。10年前に実施された、高校生約2000人を対象とした小規模の疫学解析では約0.4%であると推定されている。しかし、髄膜炎菌検出の困難さと解析結果のアップデートの必要性を加味すると再度健康保菌者の調査は必要であると考えられた。そこで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た。鋭敏で簡便なLAMP法を適用して髄膜炎菌*ggt*遺伝子及び莢膜多糖体合成遺伝子の一部である*ctrB*遺伝子をターゲット遺伝子とした検出系を構築した。その結果、ナイセリア属菌検出用として選定した髄膜炎菌*ggt*遺伝子及びそのホモログの淋菌*ggh*遺伝子をターゲットとした検出系に関してはナイセリア属菌の中でも淋菌及び髄膜炎菌に特異的に反応し、反応液中に10pgのゲノムDNAがあれば検出できた。一方で*ctrB*は病原性のある血清群の髄膜炎菌(A, B, C, Y, W-135, X)の6群のみに陽性反応を示し、反応液中に1pgのゲノムDNAがあれば陽性反応を示した。以上の結果から髄膜炎菌においては検体中の髄膜炎菌DNAを1~10pgのレベルで1時間以内に検出する系が構築された。今後はこ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について更に解析する予定である。[高橋英之、大西真]

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) 菌株の多様性解析

ア 首都圏の臨床分離株のレトロスペクティブ分子タイピング

淋菌の分子タイピングとしてクローナリティ検知に優れたNG-MAST法が多用される。最近の傾向として国内でも海外でもNG-MAST型がST1407及びST2958のものが主流を占めることが多数報告されているが、これらの型の最初の出現時期などは分かっていない。今回、我々は東京保健会病体生理研究所細菌検査室にストックされていた2005~2011年に首都圏に於いて分離された計147株にアクセスできる機会を得て、レトロスペクティブなNG-MAST解析及びMIC測定を行った。

結果、ST1407、ST2958型はいずれも2005年には検出できず、2006年に初例がある事、また、その後2008年にPrevalence rateのピークを迎え、その後も他の型とは違い、持続して検出が続いていること、などを明らかに

した。また、2011年分離 ST1407型株中に国内では現時点では多くない、アジスロマイシン MIC=16 μ g/ml の株を2株発見した。また、危惧されたセフトリアキソン耐性株はこの時期の首都圏分離株からは見いだされなかった。[中山周一、高山美奈子*、志牟田健、鈴木和馬**、島村友子**、大西真] (*：東京保健会病態生理研究所細菌検査室、**：北里大学薬学部)

イ 京都・大阪における薬剤耐性淋菌サーベイランス
2012年4月から2013年3月の間に、京都市の2箇所及び大阪府の3箇所のクリニックより輸送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235株について CPIX、PCG、CFIX、AZM、CTRX の5薬剤に対する MIC 測定を行った。その結果、それぞれ上記の薬剤に対して 62株(26.4%)、25株(10.6%)、110株(46.8%)、179株(76.2%)、231株(93.3%)が感受性株であった。近年危惧されている CTRX 耐性株は分離されなかった。[志牟田 健、石原朋子、中山 周一、大西 真]

ウ *penA* 遺伝子 501A 位への変異導入の試み
penA 遺伝子変異は β -lactam 剤耐性の責任変異の1つである。 β -lactam 剤の中でも第3世代セフェムであるセフトリアキソン耐性は当該薬剤が事実上、最後の有効薬剤となっている淋菌感染症治療で大きな問題である。*penA* はその配列から、様々な種類に分類されているが、多くの種類で501AlaがProに変異することと第3世代セフェムに対する MIC 上昇とがリンクしている。ところが、*penA* のうち、*penA-X*に限ってはこの残基の変異が報告されていない。*penA-X*のバックボーンでは、この変異が逆にセフェム MIC を降下させる可能性も考えられる。そこで、*penA-XXXIV*、*penA-X*、*penA-CI* の3バックボーンそれぞれの501残基がAla、Pro、Valの3種のVariant *penA* をまず、plasmid 上で作製し、単一の感受性株に導入した。都合9実験区から得られた第3世代セフェムへの MIC が4倍以上上昇した Transformants について、導入した各タイプの *penA* を保持しているかを確認中である。[中山周一、志牟田健、大西真]

(2) 病原機構解明に関する研究

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て、尿道炎の発症メカニズムを詳細に説明し予防戦略構築を目指すため、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。これまでに尿道炎由来株と非尿道炎由来株の HeLa 細胞感染時における初期接着に有意

差があることを明らかにし、その高接着型を示す責任遺伝子の決定を試みたところ、外膜タンパク質である *Opa* がその原因の一つとして関与していることが示された。本年度は、高接着型を示す株の HeLa 細胞感染時における *opa* の関与について検討した。これまでの知見により *Opa* タンパク質と宿主細胞の相互作用には Heparin sulfate proteoglycan (HSPG) もしくは CEACAM 分子が必要であるとされている。ヘパリン存在下では HSPG 依存的な接着を示す菌株と宿主細胞との相互作用が阻害され、感染実験時における菌株の細胞接着性が低下する。そこで、ヘパリン存在下における高接着型を示す2株の HeLa 細胞に対する細胞接着性を確認したところ、ヘパリン非存在下と比較し、1株は HeLa 細胞に対する明らかな接着能の低下が見られた。このことより、HeLa 細胞に対して高接着型を示す髄膜炎菌は HSPG 依存的、非依存的な株に分かれることが示された。また髄膜炎菌は4つの *opa* (A, B, D, J) を保持しているが、この内どの *opa* が HeLa 細胞に対する細胞接着に関与しているのかを明らかにするために、現在それぞれの *opa* の欠失株の作製を試みている。[志牟田 健、高橋 英之、大西 真]

2. 梅毒トレポネーマの研究

(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

1つのSTIクリニックと共同で、皮膚病変が有り、初期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。

PCR 陽性例中タイピングに成功したものは8例で、このうち4例は海外でも最頻とされる 14/d/f、ついで2例が 14/d/c で、11/o/c と 14/b/c が1例ずつであった。今後データ蓄積が必要であるが、国内初の梅毒トレポネーマ分子タイピング結果を提出できた。[中山周一、井戸田一朗*、石原朋子、大西真] (*：しらかば診療所)

(2) 検査法に関する研究

ア 梅毒の核酸診断

梅毒トレポネーマは、現在 in vitro 培養不可能な菌であり、病原体ベースの直接的診断が困難である。近年、感度・特異性に優れた PCR 検出系が提案されている。初期梅毒を疑う場合の病変漿液を直接鋳型とする簡便 PCR での梅毒トレポネーマ DNA 検出系の評価をした。

今年度は、18件の疑い症例を検討し、12例でPCR陽性結果を得た。6例の陰性群中で血清学的には梅毒と診断されたものは2例で、そのうち1例は病変検体採取1週間前から治療先行していた例であった。これらのことから、

PCR 法がかなりの感度を有しており、特に血清抗体陽転前の皮膚病変からの病原体診断として非常に有用であると判断した。[石原朋子、中山周一、井戸田一朗（しらかば診療所）、大西真]

イ 直接蛍光抗体法とPCR法の比較検討

顕症梅毒疑い症例由来臨床検体から梅毒トレポネーマの有無を確認する検査法を比較検討する目的で、Tp 特異抗体を用いた直接蛍光抗体法およびPCR法を行った。20 検体中、直接蛍光抗体法陽性は 11 検体、PCR 法陽性は 14 検体であった。また、PCR 法陽性の 14 症例は、梅毒血清反応等による確定診断において梅毒と診断された。

[石原朋子、中山周一、井戸田一朗（しらかば診療所）、大西真]

3. 尿路病原性大腸菌に関する研究

(1) 菌株の多様性解析

ア 血清学的解析

尿路病原性大腸菌の市中伝播の程度を明らかにすることを目的として、膀胱炎患者から分離される大腸菌株の解析を行った。急性膀胱炎の患者から得られた大腸菌株172株のO血清群を決定した。108株は分離頻度の高い順に、01（約14%）、02（約10%）、025（約10%）、018（約8%）となり、その他は12種類のO血清群に分類された。[石原朋子、高井信子、伊豫田淳、松川雅則（滝川市民病院）、大西真]

イ PFGEによる分子疫学解析

急性膀胱炎の患者から得られた大腸菌株172株について、パルスフィールドゲル電気泳動法（PFGE）による分子疫学解析を行った。いくつかのO血清群においてクラスターが確認された。O血清群01においてPFGEパターン類似株（6株）が存在し、市中において類似菌株群が存在している可能性が示唆された。[寺嶋 淳、中島雪絵、斉藤康憲、高井信子、石原朋子、伊豫田淳、松川雅則（滝川市民病院）、大西 真]

V 口腔内細菌感染症に関する研究

1. う蝕原因菌に関する研究

(1) 病原機構解明に関する研究

ア *Streptococcus mutans* のバイオフィルム形成を抑制する小豆成分の同定

Streptococcus mutans は、口腔バイオフィル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。このバイオフィルムを阻害する分子を検討するために様々な植物由来成分の検討を行った。その結果、小豆成分に

抑制物質が存在することが明らかとなった。この抑制物質は熱処理することにより活性を失うことからタンパク質であることが明らかとなった。さらにイオン交換クロマトグラフィーを用いて抑制蛋白質の精製を行うと50kDaの分子であることがわかり、LC-MS/MS解析により7Sグロブリンである可能性が高まった。現在、この抑制蛋白質が7Sグロブリンであるかどうかの検討を行っている。[泉福英信、荒井俊明、大西 真]

イ *Streptococcus mutans*の病原性発現に関わる遺伝子の探索

S. mutans の病原性因子に関与する重要を探索するために、バイオフィルム形成の高い臨床分離株（FSC-3）および低い株（FSC-4）それぞれのバイオフィルムを用いたマイクロアレイ解析によって、FSC-3において発現量の高かった43個の遺伝子を同定した。それら遺伝子の中から、遺伝子情報データベースにおいて機能が推測されている遺伝子から7個をランダムに選択し研究対象にした。7個の候補遺伝子（SMU574, SMU940, SMU1013, SMU1596, SMU1598, SMU2065およびSMU2066）それぞれの遺伝子変異株を作製した後、バイオフィルム形成および形質転換能について評価を行った。SMU1013およびSMU1598変異株のバイオフィルム形成量は野生株に比較し有意に低下した。形質転換効率を調べた結果、SMU2065およびSMU2066変異株の形質転換効率は有意に減少した。これらの遺伝子は、*S. mutans* の病原性に関与している可能性が考えられた。[鈴木奈央未、泉福英信、成澤直規、大西 真]

ウ *Streptococcus mutans*における凝集性に関わる遺伝子の検討

S. mutans UA159のSMU940変異株は、親株に比べ凝集性が高まる。そこで、この変異株の凝集性上昇のメカニズムを明らかにするために、*S. mutans* UA159のSMU940とgbpCのダブル変異株を作製し検討を行った。gbpCは、ストレス環境下においてグルカンを介して凝集する際に最も関わるグルカン結合蛋白質（GbpC）をコードする遺伝子である。その結果、*S. mutans* UA159のSMU940とgbpCのダブル変異株は、凝集性を失った。よって、SMU940変異株の凝集性の上昇は表層に発現するグルカン結合蛋白質（GbpC）の発現に影響していることが明らかとなった。[鈴木奈央未、成澤直規、落合邦康（日本大学歯学部）、泉福英信]

エ Extracellular DNA による *Streptococcus mutans* と

Staphylococcus aureus との複合バイオフィーム形成
う 触原性細菌である *S. mutans* は、ストレス環境下において菌密度の上昇において Quorum sensing が起こり、ComD および ComE のシグナル伝達が起こり、Bacteriocin の産生や外来遺伝子の取り込みが行われる。この Com に依存して SunL は発現し、SunL の下流の PknB の発現量に影響し、耐酸性、extracellular DNA の放出の調節、遺伝子の取り込みに関わることが明らかとなった。*S. mutans* UA159. *sunL* 変異株は、glucose の含まれた Tryptic soy broth 存在下で培養すると、耐酸性の低下、extracellular DNA (eDNA) の放出に影響を受けバイオフィーム形成が上昇した。このバイオフィームに *S. aureus* を加えると、さらにバイオフィーム形成が上昇した。eDNA を介して *S. mutans* と *S. aureus* の複合バイオフィームが形成されたことが示唆された。[泉福英信、大西 真]

オ Extracellular DNA による *Streptococcus mutans* バイオフィーム形成へのフルクタンナーゼへの影響

S. mutans UA159. *sunL* 変異株や *S. mutans* UA159. *pknB* 変異株は、glucose の含まれた Tryptic soy broth 存在下で培養すると、親株よりもバイオフィーム形成が上昇する。このバイオフィーム形成の上昇は、DNase を加えると抑制される。砂糖あるいはフルクタンを分解する酵素であるフルクタンナーゼをバイオフィーム形成実験に加えると *S. mutans* UA159. *sunL* 変異株のバイオフィーム形成を抑制するが *S. mutans* UA159. *pknB* 変異株のバイオフィーム形成は抑制されなかった。よって、*S. mutans* UA159. *sunL* 変異株のバイオフィーム形成の上昇には、eDNA と多糖体の存在が関わり、*S. mutans* UA159. *pknB* 変異株のバイオフィーム形成の上昇には、eDNA は関与するが多糖体は関与しない可能性が考えられた。[泉福英信、大西 真]

2. 歯周病に関する研究

(1) 病原機構解明に関する研究

ア 歯周病患者血清を用いた *Porphyromonas gingivalis* の外膜ヴェシクル (OMV) の免疫学的解析

P. gingivalis が産生する OMV の強力な粘膜免疫原性が明らかとなっている。本研究では、20 名の歯周病患者血清を用いて OMV のイムノブロット解析を行った。その結果、血清間で共通する 45 および 70 kDa のバンドが認められた。この抗原プロファイルは、アルギニンジンジパイン (Rgp) 抗体を用いたイムノブロットで現れるバンドパターンに相似していた。このバンドに相当するタンパクを LC-MS/MS 解析に供試したところ、Rgp と同定さ

れた。以上より、実際の患者の生体内においても、OMV が運ぶ Rgp タンパクと血清抗体との複合体形成を介して、免疫反応がおきている可能性が示唆された。[中尾龍馬、古園さおり (東京大学)、高柴正悟 (岡山大学)、渡邊治雄、大西真、泉福英信]

イ Rgp に依存した *P. gingivalis* の OMV による口腔扁平上皮細胞の脱離活性

P. gingivalis の OMV には、口腔扁平上皮細胞株をプレートから脱離させる活性が認められ、その活性は熱処理により完全に失われる。この OMV による口腔扁平上皮細胞の脱離に、OMV に含まれるタンパク分解酵素であるジンジパインが関与するかどうかを検討した。そのジンジパインの一つである Rgp の触媒ドメインに対する抗体で OMV を前処理すると、OMV による細胞の脱離は完全に阻害された。以上より、OMV による細胞脱離活性は、OMV の表層にある Rgp に依存することが明らかとなった。このことは、*P. gingivalis* の OMV が運ぶ Rgp を介して歯周組織が破壊される可能性を示唆している。[中尾龍馬、渡邊治雄、大西真、泉福英信]

ウ 密度勾配遠心法により精製された *P. gingivalis* の OMV の解析

P. gingivalis の OMV は菌培養上清を超遠心して得られる沈渣として回収されるが、それには線毛も混入している。本研究では OMV をより高度に精製すること目的に、粗精製を Optiprep 密度勾配遠心に供試した。その結果、OMV は比重の軽い複数の分画に、そして線毛のほとんどは最も重い分画にそれぞれ回収され、両者を分離することができた。さらに、OMV が含まれている複数の分画のうち、大きな粒径の OMV ほど軽い分画に回収されていた。また、線毛を含む重い分画には上皮細胞をプレートから脱離させる活性はなかったが、OMV を含む分画には、その活性が認められた。[中尾龍馬、尾花望、白東英、大西真、泉福英信]

エ 磁性ビーズを用いた *P. gingivalis* の OMV の高度精製法

OMV が市販の磁性ビーズに結合する特性を見出したので、これを利用し、菌培養上清の超遠心後の沈渣である OMV をさらに精製できるか試みた。粗精製 OMV を磁性ビーズと混和後、ビーズと結合しないものを洗浄で取り除き、得られた結合画分と非結合画分に含まれる内容を、SDS-AGE やイムノブロット等で調べた。結果、OMV はビーズに結合したが、混入していた線毛はビー

ズに結合しなかったため、線毛を短時間かつ効果的に取り除くことができた。OMV とビーズの解離には、酸処理や高塩濃度処理では効果はなく、2 M 尿素が効果的であった。尿素処理後も OMV はその形態と活性を保持していることが確認された。[中尾龍馬、尾花望、白東英、大西真、泉福英信]

3 口腔感染症のモデル動物を用いた検討

(1) マウス口腔における *Candida albicans* 菌糸形成と口腔常在菌との関係

ヒト口腔には、年齢とともに *C. albicans* の感染が見られるようになってくる。この *C. albicans* の出現が、口腔の健康な微生物叢が破壊されていく指標として考えられている。高齢者は唾液分泌量が低下していることが多い。そこで唾液分泌低下モデルである NOD/SCID. *e2f*- マウスに菌糸形成した *C. albicans* を接種して、*C. albicans* の初期口腔定着の成立が唾液分泌低下と口腔常在菌とどのように関わるか検討を行った。その結果、*C. albicans* は唾液の分泌低下に関係なく *C. albicans* 菌糸形成菌の口腔定着が認められた。また、砂糖水を飲ませた後口腔常在菌の菌量の増加にも *C. albicans* 菌糸形成の口腔定着は影響しなかった。*C. albicans* 口腔への初期定着には唾液分泌量が低下や口腔常在菌の菌量は影響しないことが考えられた。[金口紀彦、成沢直規、伊藤龍朗、大西 真、泉福英信]

4. 歯科医療における院内感染対策導入に関する調査

(1) 歯科医療機関における効果的な院内感染対策の促進に関する研究

現在の歯科医療機関は、研修会によりスタンダードプレコーションの理解度は高まっているが、HIV のような特殊な感染症患者の歯科治療を自分の歯科医院にて受け入れるまでには到達できてなかった。年齢が 50 歳以上、口腔外科の標榜しない、一日の患者数が 35 名以下の歯科医療機関は、院内感染対策の導入が難しいことが統計学的に明らかになった。これらのグループに対して、いかにスタンダードプレコーションを理解させていくかが、院内感染対策を普及していく上で鍵となる。そのためには、目で見る、耳に入れる機会を増やす対策としてホームページを作成した。また統一された内容の一般歯科医院対象の研修会および指導者育成の講習会の開催を企画した。[泉福英信、多田章夫（兵庫大学）]

レファレンス業務

I. レジオネラ症に関するレファレンス業務

平成 24 年度は、臨床分離株 62 株、環境分離株 50 株合計 112 株を受け入れた。臨床分離株は、*L. pneumophila* (Lp) SG1 の 57 株、Lp SG2 と Lp SG3 と Lp SG5 と Lp SG9 と Lp SG10 の各 1 株であった。温泉旅館で感染した 3 事例（内 1 事例は溺水）4 株、温泉付き健康福祉施設で感染した事例 1 株、公衆浴場で 2 名集団感染疑いの事例 2 株を含んだ。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 30 株、Lp SG10 の 5 株、Lp SG6 の 4 株、Lp SG5 の 1 株、*Legionella jamestowniensis* 2 株、同一施設の浴槽水由来で既存の菌種とは異なる *L. spp.* 8 株であった。この環境分離株中には、まれな環境水由来株（道路の水溜まり 5 株、シャワー水 1 株の合計 6 株）、症例調査に関連した株（15 株）を含んだ。なお、収集された株は、必ずしも平成 24 年度に分離された株ではない。[倉 文明、前川純子、大西 真]

II. 劇症型/重症レンサ球菌感染症に関するレファレンス業務

地方衛生研究所および病院から送られた劇症型/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]

サーベイランス業務

品質管理に関する業務

I. 肺炎球菌に対するワクチンに関する検定検査業務
SLP 導入のための書類整備を実施し、検定検査業務を実施した。[小川道永、常 彬、前川純子、池辺忠義]

II. 体外診断薬

今年度、厚生労働省の依頼により承認前検査を行ったものは無かったが、現在申請中の梅毒抗体検出薬に関して、抗原のうち 1 分子種を省略したものが有り、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当者からの相談を受ける形で、試薬構成の妥当性を担保する方法について検討を重ねた。[中山周一]

国際協力関係業務

I. ベトナムにおける JICA プログラムに関する業務

1. ベトナム地方衛生研究所へのペスト菌の迅速診断法

の指導、ベトナム、2012年8月（高橋 英之）

2. ベトナム地方衛生研究所へのコレラ菌の分離培養、同定法の指導、ベトナム、2013年2月（泉谷秀昌）

II. 中南米血液スクリーニング講習会

今年度も JICA 主催の中南米検査関係者等に表記講習会で梅毒の講義を行った（H25年1月23日、当所）。[中山 周一]

研修業務

I. 新興再興感染症技術研修

1. 平成24年度・短期研修・新興再興感染症技術研修（国立保健医療科学院）において、下痢原性大腸菌検査診断について地衛研及び保健所の担当職員19名に対して実習を行った。東京、2012年11月。[伊豫田淳、伊藤健一郎、泉谷秀昌、石原朋子、三戸部治郎、森田昌知、寺嶋淳、大西真]

2. 平成24年度新興再興感染症技術研修会

平成24年度新興再興感染症技術研修会（国立保健医療科学院）「下痢原性大腸菌検査診断実習」平成24年11月5-9日（伊豫田 淳）

II. 希少感染症診断技術研修会

平成24年度希少感染症診断技術研修会＜消化器感染症＞「腸管出血性大腸菌の分離状況と血清診断」平成25年2月27日（伊豫田 淳）

II. レジオネラ属菌に関する講習会

1. 平成24年度レジオネラ属菌汚染防止対策講習会（宮崎県福祉保健部）で、レジオネラ属菌の特色、検査および消毒について講演し、集団感染事例をふりかえった。公衆浴場・旅館業の営業施設、福祉施設及び医療施設の衛生管理者をはじめ、それらの施設を指導・所管する県・市町村の職員その他空調設備、給湯設備等の施設管理者等、964人他を対象とした。2012年7月、宮崎。[倉 文明]

2. 平成24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、最近のレジオネラ症の動向と *Legionella pneumophila* の遺伝子型のグループ化と生息環境の対応について、都道府県等の公衆浴場等生活衛生関係技術担当職員等351名に講演した。2013年3月、東京都 [倉 文明、前川純子]

3. 平成24年度郡山市レジオネラ症防止対策講習会（郡山市保健所）で、公衆浴場及び旅館業の営業者・管理者、遊泳用プールの営業者・衛生管理者、特定建築物の維持管理権原者及び建築物環境衛生監理技術者、ビル管理登録業者、市関係部署の73名他に対しレジオネラ症防止のための衛生管理について講演した。2013年3月、郡山市。[倉 文明]

その他

埼玉の温泉施設の集団感染事例に関連して、FMラジオ局 J-WAVE からレジオネラ症について電話取材があった。起因菌・症状・感染経路・季節・近年の増加傾向の有無・予防法・治療法について解説した。2012年12月。[倉 文明]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- (1) [Amemura-Mackawa J](#), Kikukawa K, Helbig JH, Kaneko S, Suzuki-Hashimoto A, Furuhashi K, [Chang B](#), Murai M, Ichinose M, [Ohnishi M](#), [Kura F](#). Working Group for *Legionella* in Japan. 2012. Distribution of monoclonal antibody subgroups and sequence-based types among *Legionella pneumophila* serogroup 1 isolates derived from cooling tower water, bathwater, and soil in Japan. Appl Environ Microbiol. 12:4263-70.
- (2) Awasthi SP, Asakura M, Chowdhury N, Neogi SB, Hinenoya A, Golbar HM, Yamate J, [Arakawa E](#), Tada T, Ramamurthy T, Yamasaki S. Novel Cholix Toxin Variants, ADP-Ribosylating Toxins in *Vibrio cholerae* Non-O1/Non-O139 Strains, and Their Pathogenicity. Infect Immun. 2013 Feb;81(2):531-41.
- (3) Boonsilp S, Thaipadungpanit J, Amornchai P, Wuthiekanun V, Bailey MS, Holden MTG, Zhang C, Jiang X, [Koizumi N](#), Taylor K, Galloway R, Hoffmaster AR, Craig S, Smythe LD, Hartskeerl RA, Day NP, Chantratita N, Feil EJ, Aanensen DM, Brian G, Spratt BG, Peacock SJ. A single multilocus sequence typing (MLST) scheme for seven pathogenic *Leptospira* species. PLoS Neglected Trop Dis. 2013, 7: e1954.
- (4) Chowdhury G, Pazhani GP, Dutta D, Guin S, Dutta S, Ghosh S, [Izumiyama H](#), Asakura M, Yamasaki S, Takeda Y, Arakawa E, Watanabe H, Mukhopadhyay AK, Bhattacharya MK, Rajendran K, Nair GB, and

- Ramamurthy T. *Vibrio fluvialis* in patients with diarrhea, Kolkata, India. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18: 1868-71.
- (5) Fujioka K, Arakawa E, Kita J, Aoyama Y, Manome Y, Ikeda K, Yamamoto K. Detection of *Aeromonas hydrophila* in Liquid Media by Volatile Production Similarity Patterns, Using a FF-2A Electronic Nose. *Sensors (Basel)*. 2013 Jan 7;13(1):736-45.
- (6) Fujisawa T, Kadosaka T, Fujita H, Ando S, Takano A, Ogasawara Y, Kawabata H, Seishima M. *Rickettsia africae* Infection in a Japanese Traveller with Many Tick Bites. *Acta Dermato-Venereologica*. 2012. 92: 443-444.
- (7) Fukumatsu, M., Ogawa, M., Arakawa, S., Suzuki, M., Nakayama, K., Shimizu, S., Kim, M., Mimuro, H. & Sasakawa, C. *Shigella* Targets Epithelial Tricellular Junctions and Uses a Noncanonical Clathrin-Dependent Endocytic Pathway to Spread Between Cells. *Cell Host Microbe*, 11:325-336. (2012)
- (8) Fukumatsu, M., Ogawa, M., Kim, M., Mimuro, H., Sasakawa, C. Uptake of *Shigella*-containing pseudopodia by neighboring epithelial cells at tricellular junctions via non-canonical clathrin-dependent trafficking pathway. *Virulence*, 3:515-517 (2012)
- (9) Gamage CD, Tamashiro H, Ohnishi M, Koizumi N. Epidemiology, Surveillance and Laboratory Diagnosis of Leptospirosis in the WHO South-East Asia Region. In *Zoonosis*, edited by Jacob Lorenzo-Morales (ISBN 978-953-51-0479-7), InTech, Croatia, 2012.
- (10) Gaowa, Wuritu, Wu D, Yoshikawa Y, Ohashi N, Kawamori F, Sugiyama K, Ohtake M, Ohashi M, Yamamoto S, Kitano T, Takada N, Kawabata H. Detection and characterization of p44/msp2 transcript variants of *Anaplasma phagocytophilum* from naturally infected ticks and wild deer, Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2012. 65: 79-83.
- (11) Goire N, Ohnishi M, Limnios A, Lahra M, Lambert S, Nimmo G, Nissen M, Sloots T, Whiley D. Enhanced gonococcal anti-microbial surveillance in the era of ceftriaxone resistance: a real-time PCR assay for direct detection of the *Neisseria gonorrhoeae* H041 strain. *J. Antimicrobial Chemotherapy*. 67: 902-905, 2012
- (12) Golparian D, Eernandes P, Ohnishi M, Jensen J, Unemo M. In vitro activity of the new fluoroketolide solithromycin (CEM-101) against a large collection of clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates and international reference strains including those with various high-level antimicrobial resistance - potential treatment option for gonorrhea? *Antimicrob Agents Chemother* 56: 2739-2742, 2012.
- (13) Hoang TH, Wertheim H, Minh NB, Duong TN, Anh DD, Phuong TT, Son TH, Izumiya H, Ohnishi M, Shibayama K, and Hien NT. Carbapenem resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* containing New Delhi Metallo-Beta-Lactamase isolated from two patients in Vietnam. *J Clin Microbiol*. 2013 Jan; 51(1): 373-4.
- (14) Iguchi A, Iyoda S, Ohnishi M; EHEC Study Group. Molecular characterization reveals three distinct clonal groups among clinical Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains of serogroup O103. *Journal of Clinical Microbiology*, 50, 2894-2900, 2012.
- (15) Kanaguchi N, Natisawa N, Ito T, Kinoshita Y, Kusumoto Y, Shinozuka O Senpuku H. Effects of salivary protein flow and indigenous microorganisms on initial colonization of *Candida albicans* in an *in vivo* mode. *BMC Oral Health*. 2012, 12: 36.
- (16) Kanatani JI, Isobe J, Kimata K, Shima T, Shimizu M, Kura E, Sata T, and Watahiki M: Molecular epidemiology of *Legionella pneumophila* serogroup 1 isolates identify a prevalent sequence type, ST505, and a distinct clonal group of clinical isolates in Toyama prefecture, Japan. *J Infect Chemother*, in press. Published online: 27 December 2012.
- (17) Katagiri N, Shobuike T, Chang B, Kukita A, Miyamoto H. The human apoptosis inhibitor NAIP induces pyroptosis in macrophages infected with *Legionella pneumophila*. *Microbes Infect* 2012, 14:1123-1132.
- (18) Klionsky, DJ. et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. *Autophagy*, 8: 445-544. (2012), 著者 1252 人中 804 番目 (Ogawa, M.)
- (19) Kobayashi, T., Ogawa, M., Sanada, T., Mimuro, H., Kim, M., Ashida, H., Akakura, R., Yoshida, M., Kawalec, M., Reichhart, J., Mizushima, T. & Sasakawa, C. A bacterial caspase inhibitor antagonizes inflammatory cell death and promotes epithelial infection. *Cell Host Microbe*, 13:570-583. (2013)
- (20) Koizumi N, Nakajima C, Harunari T, Tanikawa T,

- Tokiwa T, Uchimura E, Furuya T, Mingala CN, Villanueva MA, Ohnishi M, Suzuki Y. A new loop-mediated isothermal amplification method for rapid, simple, and sensitive detection of *Leptospira* spp. in urine. *J Clin Microbiol*. 2012, 50: 2072-2074.
- (21) Koizumi N, Yasutomi I. Prevalence of leptospirosis in farm animals. *Jpn J Vet Res*. 2012, 60: S55-S58.
- (22) Konnai S, Yamada S, Imamura S, Nishikado H, Githaka N, Ito T, Takano A, Kawabata H, Murata S, Ohashi K. Identification of TROSPA homologue in *Ixodes persulcatus*, Schulze, the specific vector for human Lyme borreliosis in Japan. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2012. 2: 75-77.
- (23) Matsumura T, Ato M, Ikebe T, Ohnishi M, Watanabe H, Kazuo Kobayashi: Interferon- γ -producing immature myeloid cells confer protection against severe invasive group A *Streptococcus* infections. *Nat Commun* 2012, 3:678 doi: 10.1038/ncomms1677.
- (24) Miyashita A, Iyoda S, Ishii K, Hamamoto H, Sekimizu K, Kaito C. Lipopolysaccharide O-antigen of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 is required for killing both insects and mammals. *FEMS Microbiol Lett*. 2012 333, 59-68. 2012.
- (25) Morita-Ishihara T, Miura M, Iyoda S, Izumiya H, Watanabe H, Ohnishi M, Terajima J. EspO1-2 regulates EspM2-mediated RhoA activity to stabilize formation of focal adhesions in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-infected host cells. *PLoS One*, 8:e55960, 2013.
- (26) Nahar S, Sultana M, Naser MN, Nair GB, Watanabe H, Ohnishi M, Yamamoto S, Endtz H, Cravioto A, Sack RB, Hasan NA, Sadique A, Huq A, Colwell RR and Alam M. Role of shrimp chitin in the ecology of toxigenic *Vibrio cholerae* and cholera transmission. *Front. Microbio*. 2:260, 2012.
- (27) Nakao R, Ramstedt M, Wai SN, Uhlin BE : Enhanced biofilm formation of *Escherichia coli* LPS mutant defective in Hep biosynthesis. *PLoS One* 2012, 7(12):e51241.
- (28) Nakayama S, Tribuddharat C, Prombhul S, Shimuta K, Srifuengfung S, Unemo M, Ohnishi M. Molecular analyses of TEM genes and their corresponding penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Bangkok, Thailand. *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56:916-20.
- (29) Nwafor-Okoli C, Koizumi N, Kularatne SA, Rajapakse J, Gamage CD, Muto M, Suzuki M, Lee RB, Kanda K, Obayashi Y, Tamashiro H. *Leptospira* infection at the University of Peradeniya Teaching Hospital, Sri Lanka: clinical and laboratory investigations. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2012, 43: 943–950.
- (30) Oishi T, Ishiwada N, Matsubara K, Nishi J, Chang B, Tamura K, Akeda Y, Ihara T, Nahm MH, Oishi K, the Japanese IPD Study Group. Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. *Vaccine*, 2013, 31: 845–849.
- (31) Otsuka T, Chang B, Shirai T, Iwaya A, Wada A, Yamanaka N, Okazaki M, on behalf of the SADO-study Working group. Individual risk factors associated with nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*: A Japanese birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 2, doi:10.1097/INF.0b013e31828701ea.
- (32) Sanada, T., Kim, M., Mimuro, H., Suzuki, M., Ogawa, M., Oyama, A., Ashida, H., Kobayashi, T., Koyama, T., Nagai, S., Shibata, Y., Gohda, J., Inoue, J., Mizushima, T. & Sasakawa, C. The *Shigella flexneri* effector OspI deamidates UBC13 to dampen the inflammatory response. *Nature*, 483:623- 626. (2012)
- (33) Sanada, T., Kim, M., Mimuro, H., Ashida, H., Ogawa, M., Mizushima, T., Sasakawa, C. A bacterial effector targets the TRAF6-NF κ B pathway to modulate the acute inflammatory response to bacterial invasion of epithelial cells. *Virulence*, 3:518-520 (2012)
- (34) Satoh K, Narita T, Matsuki-Fukushima M, Okabayashi K, Ito T, Senpuku H, Sugiya H. E2f1-deficient NOD/SCID mice have dry mouth due to a change of acinar/duct structure and the down-regulation of AQP5 in the salivary gland. *Pflugers Arch*. 2013, 465: 271-281.
- (35) Senpuku H. (2012) A quick statistically accurate diagnosis system using salivary IgA for oral disease. Chapter 2, pp27-43, Book: Current Trends in Biotechnology, Edited by Tiwari Santosh. Lambert Academic Publishing, Germany.
- (36) Takahashi H, Yanagisawa T, Kim KS, Yokoyama S, Ohnishi M: Meningococcal PilV potentiates *Neisseria meningitidis* type IV pilus-mediated internalization into human endothelial and epithelial cells. *Infect Immun*.

- 2012, 80(12): 4154-4166.
- (37) Takano A, Sugimori C, Fujita H, Kadosaka T, Taylor K, Tsubota T, Konnai S, Tajima T, Sato K, Watanabe H, Ohnishi M, Kawabata H. A novel Relapsing fever *Borrelia* sp. infects the salivary glands of the molted hard-bodied tick, *Amblyomma geoemydae*. Ticks and Tick-borne Diseases. 2012. 3: 259-261.
- (38) Tanaka J, Ishiwada N, Wada A, Chang B, Hishiki H, Kurosaki T, Kohno Y. Incidence of childhood pneumonia and serotype and sequence-type distribution in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan. Epidemiol Infect 2012, 140:1111-1121.
- (39) Tokiwa T, Harunari T, Tanikawa T, Komatsu N, Koizumi N, Tung KC, Suzuki J, Kadosaka T, Takada N, Kumagai T, Akao N, Ohta N. Phylogenetic relationships of rat lungworm, *Angiostrongylus cantonensis*, isolated from different geographical regions revealed widespread multiple lineages. Parasitol Int, 2012, 61: 431-436.
- (40) Ueno M, Ishii Y, Tateda K, Anahara Y, Ebata A, Iida M, Inamura S, Takahata K, Suzuki Y, Chang B, Wada A, Sugita M, Tanaka T, Nishiwaki Y. Prevalence and risk factors of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children in Japan. Jpn J Infect Dis 2013, 66:22-25.
- (41) Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Gally A, Sednaoui P. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *N. gonorrhoeae* in Europe (France): novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. Antimicrob Agents Chemother 56: 1273-1280. 2012
- (42) Unemo M, Golparian F, Linnios A, Whiley D, Ohnishi M, Lahra M, Tapsall J. In vitro activity of ertapenem vs. ceftriaxone against *Neisseria gonorrhoeae* isolates with highly diverse ceftriaxone MIC values and effects of ceftriaxone resistance determinants-ertapenem for treatment of gonorrhea? Antimicrob Agents Chemother 56: 3603-3609, 2012.
- (43) Yamauchi T, Takano A, Maruyama M, Kawabata H. Human infestation by *Amblyomma testudinarium* (Acari: Ixodidae) tick in Malay Peninsula, Malaysia. Journal of the Acarological Society of Japan. 2012. 21(2): 143-148.
- (44) Zhang X, Senpuku H. Dynamic changes in the initial colonization of *Actinomyces naeslundii* and *Streptococcus gordonii* using a new animal model. Japanese Journal Infectious Diseases, Jpn J Infect Dis. 2013, 66: 11-16..
2. 和文発表
- (1) 荒川英二 : 小児の中毒 II. 各論: 食中毒 1. 細菌性食中毒 1) 感染型 2) 腸炎ビブリオ p. 1321-1326 小児科臨床 65巻増刊号(2012)
- (2) 泉谷秀昌: WHO-AGISAR について. 動物用抗菌剤研会報、第 34 号、13-18、2012 年 11 月
- (3) 大竹映香, 稲富 徹, 馬場俊一, 川端寛樹, 高野 愛, 小笠原由美子, 安藤秀二, 照井 正. 臨床像からライム病が強く疑われた 1 例. 臨床皮膚科. 2012. 66(4): 362-366.
- (4) 小川道永, 病原細菌を標的とした選択的オートファジーの分子メカニズム, 生物工学会誌, 90:200. (2012)
- (5) 小川道永, 病原細菌を標的としたオートファジーにおける新規認識機構, 化学と生物, 50:160-162. (2012)
- (6) 小川道永, 細胞侵入性細菌のオートファジーによる認識機構, 炎症と免疫, 20: 151-156. (2012)
- (7) 木村亜矢子, 米山 啓, 岸 宏久, 小豆康康児, 角坂照貴, 高野 愛, 川端寛樹. フタトゲチマダニの幼虫および若虫による多発刺咬症の 2 例. 臨床皮膚科. 2012. 66(10): 817-821.
- (8) 倉 文明, 前川純子 : レジオネラ症とは <http://www.nih.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/530-legionella.html>, 2013 年 2 月.
- (9) 小泉信夫, 大西真. 人獣共通感染症としてのレプトスピラ症. 養豚界. 2012, 47: 43-45.
- (10) 小泉信夫, 大西真. レプトスピラ症の現状と診断および治療について. 日本医事新報. 2012, 4622: 48-49.
- (11) 志牟田 健, 飛田 収一, 伊東 三喜雄, 藤原 光文, 上田 朋宏, 亀岡 博, 古林 敬一, 川畑 拓也, 大西真: 京都府と大阪府における 2010-2011 年に分離された淋菌株の性状解析. 日本性感染症学会誌. 2012, 23: 83-89.
- (12) 勢戸和子, 伊豫田淳, 寺嶋 淳; 小児の感染症診断 Update—迅速診断法を中心に 腸管出血性大腸菌の確定診断と迅速診断法 小児科臨床、日本小児医事出版社、65、2583-2587、2012
- (13) 高野 愛, 川端寛樹. 輸入爬虫類に寄生する吸

- 血マダニのリスク. 地球環境. 2012. 17(2): 167-174.
- (14) 高橋英之、髄膜炎菌性髄膜炎菌、Medical Technology、Vol. 40 No. 4, 351-352, 2012
- (15) 高橋英之、大西真、侵襲性髄膜炎菌感染症の最近の問題点、小児科、Vol. 53 No. 5, 615-621、2012.
- (16) 田原研司、川端寛樹、安藤秀二、新井 智、板垣朝夫、渡邊治雄. 島根県におけるつつが虫病の疫学的検討. 日本獣医師会雑誌. 2012. 65: 535-541..
- (17) 寺嶋 淳; 腸管出血性大腸菌食中毒 特集 食中毒 臨床とウイルス、日本臨床ウイルス学会、41, 81-89, 2013
- (18) 寺嶋 淳; 腸管出血性大腸菌食中毒の細菌学的な解析からわかること 獣医公衆衛生研究 全国公衆衛生獣医師協議会、15, 11-16, 2013
- (19) 寺嶋 淳; 肉の生食と消化管感染症 特集 感染症: 診断と治療の進歩 日本内科学会雑誌、101, 3154-3161, 2012
- (20) 寺嶋 淳、伊豫田淳、泉谷秀昌、齊藤剛仁、三戸部治郎、石原明子、大西 真; 最近の腸管出血性大腸菌感染症の動向について 日本食品微生物学会雑誌 29、88-93, 2012
- (4) Inaba T, Sakaguchi A, Yawata Y, Senpuku H, Uchiyama H, and Nomura N, Sucrose Induces the Extracellular DNA release in *Streptococcus mutans* Biofilm, Biofilm 5, Paris, France, December 12, 2012.
- (5) Junko Amemura-Maekawa, Fumiaki Kura, Hiroyuki Tawara, Yuko Watanabe, Junko Isobe, Shinobu Tanaka, Hiroshi Nakajima Shuji Yoshino, Shinjiro Abe, Takako Misaki, Tomoe Shimada, Taku Wakui, Yuki Tada, Makoto Ohnishi. Grouping of clinical isolates of *Legionella pneumophila* SG1 in Japan, using SBT analysis and environmental habitats. ESGLI 2012 (1st Meeting of the ESCMID Study Group for *Legionella* Infections), Dresden, Germany, Sep. 2012.
- (6) Kinoshita Y, Kanaguchi N, Narisawa N, Ito T, Tominaga A, Kusumoto Y, Shinozuka O and Senpuku H, Effects of salivary protein flow and indigenous microorganisms on initial colonization of *Candida albicans* in an animal model, Biofilm 5, Paris, France, December 12, 2012.
- (7) Koizumi N, Gamage CD, Rajapakse JRPV, Kularatne SAM, Muto M, Tamashiro H, Ohnishi M. Serological and genetic analysis of human and animal leptospirosis in Sri Lanka. Conference on Sri Lanka Japan Collaborative Research 2013, Sri Lanka, Mar 2013.
- (8) Kreth J, Senpuku H, and Merritt J. Novel bioluminescence reporter systems in oral streptococci, 91th general session and exhibition of the International Association for Dental Research, Seattle, USA. March. 2013.
- (9) Matsumura T, Ikebe T, Ohnishi M, Watanabe H, Kobayashi K, Ato M. The defensive role of a novel interferon- γ -producing subpopulation of immature myeloid cells in severe invasive group A Streptococcus infections. 99th Annual meeting The American Society of Immunologists. USA, Boston. May 2012
- (10) Mitobe J, Yanagihara I, Ohnishi K, Yamamoto S, Ohnishi M, Ishihama A and Watanabe H: Bacterial cytoskeletal protein RodZ (YfgA) involves expression of Type III secretion system in *Shigella sonnei* through the post-transcriptional processing. 2010, Dec. 5-8 US-Japan Cooperative Medical Science Program. 45 th Conference. Cholera and Other Bacterial Enteric Infections. Kyoto Univ. Kyoto Japan

II. 学会発表

1. 国際学会

- (1) Chinen, I., Stroika, S.G., Terajima, J., Zolezzi, G., Iyoda, S., D'Astek, B., Ohnishi, M., Watanabe, H., Gerner-Smidt, P., Rivas, M. International clones of STEC O157 studied by PFGE and virulence profile in three Pulsenet countries : USA, Japan and Argentina. 8th International Symposium on Shiga Toxin Producing Escherichia coli Infections, Amsterdam, 2012, May
- (2) Cogger N, Kadohira M, Koizumi N, Toyokawa T. Leptospirosis exposure in workers involved in rice production in Japan – an example of BBN model. Joint 61st WDA/10th Biennial EWDA Conference, Lyon Jul, 2012.
- (3) Dongying Bai, Nakao R, Hiroshi Uematsu, Hidenobu Senpuku: Humoral immunity against *Porphyromonas gingivalis* in mice intranasally vaccinated with outer membrane vesicles. First International Conference on *Porphyromonas gingivalis* and Related Bacterial Species. 2012. Nagasaki, Aug, 2012.

- (11) Morita M.: Antimicrobial resistance of typhoidal *Salmonella* in Japan. The 9th Taiwan-Japan symposium on preparedness, surveillance and response to new emerging, re-emerging infectious diseases and infectious diseases associated with disaster. Taipei, Taiwan. Sep. 2012
- (12) Ogawa M., Selective autophagy for intracellular bacteria, 11th Korea-Japan International Symposium on Microbiology (XI-KJISM), Buyeo, Korea, September 13-14, 2012
- (13) Senpuku H and Nakao R. Roles of outer vesicles of *Porphyromonas gingivalis* for a mucosal immune response. First International Conference on *Porphyromonas gingivalis*. Nagasaki, Japan, August. 2012.
- (14) Senpuku H, Maeda T and Ito T. *Streptococcus mutans* biofilm formation in a new NOD/SCID.e2fl^{-/-} mouse model, 90th general session and exhibition of the International Association for Dental Research, Iguas Fall, Brazil. July. 2012.
- (15) Senpuku H., Yoneda S, Suzuki N. Regulator genes of dextran-independent aggregation and biofilm in *Streptococcus mutans*, 91th general session and exhibition of the International Association for Dental Research, Seattle, USA. March. 2013
- (16) Senpuku H., Fujimaru T, Arakawa T, Ishizaki T, Hayman R, Kono Y, Sekine S, Suzuki H, and Ikemi T. Reduction in Oral MS ratio by NanoHydroxyapatite ; a clinical trial, 91th general session and exhibition of the International Association for Dental Research, Seattle, USA. March. 2013.
- (17) Terajima J., Iyoda S., Izumiya H., Saitoh T., Mitobe J., Morita-Ishihara T., Ohnishi M., Watanabe H; Molecular Epidemiological Investigation of Enterohemorrhagic E. coli Isolates in Japan. 8th International Symposium on Shiga Toxin Producing Escherichia coli Infections, Amsterdam, 2012, May
2. 国内学会
- (1) 秋吉充子、井口純、伊豫田淳、大西真：大腸菌の0抗原合成遺伝子を標的としたPCR法とLAMP法の開発 第33回日本食品微生物学会学術総会、福岡、2012年10月
- (2) 井口純、伊豫田淳、秋吉充子、大西真：大腸菌の0抗原合成遺伝子領域の網羅的解析と菌株分類法への利用の検討 第33回日本食品微生物学会学術総会、福岡、2012年10月
- (3) 井口純、伊豫田淳、大西真：大腸菌0血清群を判定するマルチプレックスPCR法の開発 第86回日本細菌学会総会、千葉、2013年3月
- (4) 池辺忠義。劇症型溶血性レンサ球菌感染症の細菌学的解析。第21回Lancefieldレンサ球菌研究会および第44回レンサ球菌感染症研究会合同学会、大阪、2012年6月。
- (5) 池辺忠義、奥野ルミ、緒方喜久代、嶋智子、大屋日登美、渡邊治雄、大西真。2006-2010年に分離された劇症型溶血性レンサ球菌感染症分離株の遺伝子型と薬剤感受性。第86回日本感染症学会総会、長崎、2012年4月。
- (6) 泉谷秀昌、多田有希、伊藤健一郎、齊藤剛仁、大西真：*Shigella sonnei*における分子疫学解析について。第86回日本感染症学会総会、2012年4月、長崎県長崎市。
- (7) 泉谷秀昌：サルモネラの疫学。第61回日本感染症学会東日本地方会学術集会、2012年10月、東京都。
- (8) 泉谷秀昌、Noikaseumsy Sithivong、石原朋子、森田昌知、大西真：ラオスで発生したコレラアウトブレイクの分子疫学解析 第46回腸炎ビブリオシンポジウム、大分、2012年11月
- (9) 泉谷秀昌：分子疫学概論 II。国立保健医療科学院平成24年度新興再興感染症技術研修、2012年11月、東京都。
- (10) 泉谷秀昌、Noikaseumsy Sithivong、石原朋子、森田昌知、大西真：ラオスで発生したコレラアウトブレイクの分子疫学解析。第46回腸炎ビブリオシンポジウム、2012年11月、大分県湯布院。
- (11) 伊東拓也、高田伸弘、藤田博己、川端寛樹、中本 敦、赤松達矢、安藤秀二。イスカチマダニ採集を主目的とした北海道東部から北部にかけてのマダニ類調査。第58回日本衛生動物学会北日本支部大会。2012年10月。旭川。
- (12) 井戸田一郎、中山周一、石原朋子、志牟田健、大西真。梅毒トレポネーマのDNA検出法と蛍光抗体法検出法の検討。日本性感染症学会第25回学術大会 2012年12月 岐阜。
- (13) 今内 覚、川端寛樹、伊東拓也、高野 愛、安藤秀二、村田史郎、大橋和彦。シユルツエマダニにおける病原体伝播関連因子の同定。第58回日本衛生動物学会北日本支部大会。2012年10月。旭川。

- (14) 伊豫田淳、勢戸和子、井口純、泉谷秀昌、石原朋子、小西典子、尾畑浩魅、甲斐明美、中嶋洋、木全恵子、磯部順子、寺嶋淳、大西真、EHEC ワーキンググループ：LEE 非保有型 STEC に存在する病原性遺伝子の解析 第 16 回腸管出血性大腸菌感染症研究会、秋田、2012 年 7 月
- (15) 伊豫田淳、石原朋子、寺嶋淳、大西真、EHEC ワーキンググループ：シンポジウム・腸管出血性大腸菌感染症の現況と保有する接着因子について 第 95 回日本細菌学会関東支部総会、東京、2012 年 10 月
- (16) 伊豫田淳、石原朋子、勢戸和子、泉谷秀昌、小西典子、甲斐明美、中嶋洋、木全恵子、磯部順子、大西真：重症者由来 LEE 非保有型 EHEC の病原性因子の解析 第 86 回日本細菌学会総会、千葉、2013 年 3 月
- (17) 大石和徳、田村和世、明田幸宏、Chang B、庵原俊昭。小児侵襲性肺炎球菌感染症における感染血清型に対する血清抗体応答。第 16 回日本ワクチン学会学術集会、横浜、2012 年 11 月
- (18) 小川道永、病原細菌と宿主との攻防 ～感染生物学のススメ～、第 35 回日本分子生物学会年会、福岡国際会議場、2012 年 12 月 13 日
- (19) 小川道永、Tecpr1 による選択的オートファジー認識機構、第 86 回日本細菌学会総会、千葉(幕張)、2013 年 3 月 18 日
- (20) カイル テイラー、川端寛樹、今内 覚、下鶴倫人、高野 愛、坪田敏男。北海道の野生下におけるボレリア種の維持、小型哺乳類とダニの関係について。第 58 回日本衛生動物学会北日本支部大会。2012 年 10 月。旭川。
- (21) 川端寛樹、多田有希、高野 愛、佐藤梢。ライム病・回帰熱の現状と課題。第 20 回 SADI (ダニと疾病のインターフェイスに関するセミナー)。2012 年 7 月。阿南。
- (22) 金京純、井上快、壁谷英則、高田朋恵、Decha Pangjai、邱詩惠、藤田博己、川端寛樹、高田伸弘、荻和宏明。アジアの野生小型哺乳類における *Bartonella* 属菌の保有状況。第 18 回野生動物医学会大会。2012 年 8 月。十和田。
- (23) 組田恵理、相馬亜希子、須藤直樹、伊豫田淳、大島拓、安藤昭一、関根靖彦：病原性大腸菌 O157 株特異的 non-coding RNA による翻訳制御機構の *in vitro* 解析 第 35 回日本分子生物学会年会、福岡、2012 年 12 月
- (24) 倉 文明：レジオネラ属菌の特色、検査および消毒、集団感染事例をふりかえる。平成 24 年度レジオネラ属菌汚染防止対策講習会。宮崎、2012 年 7 月
- (25) 倉 文明：生息環境に対応したレジオネラ・ニューモフィラのグループ化と感染リスク。シンポジウム環境改変と微生物生態系、招請講演、第 28 回日本微生物生態学会大会 (JSME 2012)、豊橋市、2012 年 9 月
- (26) 倉 文明：最近のレジオネラ症の動向。平成 24 年度生活衛生関係技術担当者研修会、東京都、2013 年 3 月
- (27) 倉 文明：レジオネラ症 防止のための衛生管理。平成 24 年度郡山市レジオネラ症防止対策講習会、郡山市、2013 年 3 月
- (28) 小泉信夫。レプトスピラ症の現状。第 12 回人と動物の共通感染症研究会学術集会。東京、2012 年 11 月。
- (29) 小林泰良、小川道永、三室仁美、笹川千尋、赤痢菌の上皮細胞内生戦略としてのパイロプトーチン抑制機構、第 95 回日本細菌学会関東支部総会、東京(お台場)、2012 年 10 月 11 日
- (30) 小林泰良、小川道永、真田貴人、三室仁美、笹川千尋、赤痢菌の感染戦略～宿主細胞の感染性細胞死に抗うカスパーゼ阻害エフェクター～、第 86 回日本細菌学会総会、千葉(幕張)、2013 年 3 月 19 日
- (31) 小林泰良、小川道永、三室仁美、笹川千尋、赤痢菌の感染戦略～宿主細胞の炎症性細胞死に抗うカスパーゼ阻害エフェクター～、第 35 回日本分子生物学会年会、福岡国際会議場、2012 年 12 月 12 日
- (32) 後藤みなみ、濱野剛久、水主川剛賢、酒井洋樹、高島康弘、柳井徳磨、今岡浩一、川端寛樹、山本明彦、小泉信夫、野上貞雄。猟犬を指標とした野外感染症調査：島嶼部、半島部における調査。第 18 回野生動物医学会大会。2012 年 8 月。十和田。
- (33) 佐藤慶太郎、成田貴則、福島美和子、伊藤達郎、泉福英信、杉谷博士、ドライマウス病態モデルとしての E21 欠損型 NOD/SCID マウスの可能性、第 54 回歯科基礎医学会サテライトシンポジウム、東京、2012 年 9 月 14 日。
- (34) 真田貴人、Kim Minsoo、三室仁美、鈴木仁人、小川道永、小山晃穂、芦田浩、小林泰良、小山智洋、長井伸也、柴田佑里、合田仁、井上純一郎、水島恒

- 裕、笹川千尋、赤痢菌 III 型分泌 OspI による炎症抑制機構の新規メカニズムの解明、第 95 回日本細菌学会関東支部総会、東京(お台場)、2012 年 10 月 11 日
- (35) 島田敬司、芦野可奈、太田順司、吉田信一郎、田中廣行、浅尾努、泉谷秀昌：運動性を利用した ISO のサルモネラ検出法の有用性。第 33 回日本食品微生物学会学術総会、2012 年 10 月、福岡県福岡市。
- (36) 清水有紀子、阪本直也、相野田祐介、彦根麻由、岩渕千太郎、小泉信夫、大西健児。海外渡航歴のない都内発症ワイル病の 1 例。第 61 回感染症学会東日本地方会学術集会、東京、2012 年 10 月。
- (37) 杉山寛治、神田隆、佐原啓二、市村祐二、江口大介、泉山信司、八木田健司、小坂浩司、遠藤卓郎、倉 文明：モノクロラミン生成・注入・測定を自動化した循環式浴槽モデルにおける消毒効果の検証。日本防衛防衛学会第 39 回年次大会、東京都、2012 年 9 月
- (38) 須藤直樹、相馬亜希子、伊豫田淳、齊藤泰一、大島拓、戸邊亨、関根靖彦：病原性大腸菌 O157:H7 Sakai 株に存在する non-coding RNA #41 の機能解析 第 35 回日本分子生物学会年会、福岡、2012 年 12 月
- (39) 勢戸和子、田口真澄、河原隆二、原田哲也、伊豫田淳、寺嶋 淳；近畿ブロック IS データベースを用いた STEC O157 の流行株の解析 第 85 回細菌学会総会、長崎市、2012 年、3 月
- (40) 泉福英信、バイオフィーム形成に関与するセンサー分子の役割、第 26 回 Bacterial Adherence & Biofilm 学術集会、大阪、2012 年 7 月 13 日
- (41) 泉福英信、歯学領域におけるバイオフィームとその制御法の開発、第 86 回日本細菌学会総会、千葉、2013 年 3 月
- (42) 泉福英信、伊藤龍朗、NOD/SCID. *e2f1* マウスを用いた口腔バイオフィーム形成モデルの検討、第 61 回日本口腔衛生学会・総会、神奈川、2012 年 5 月。
- (43) 高野 愛、佐藤 梢、中尾 稔、伊東拓也、Kyle Taylor、今内 覚、坪田敏男、高田伸弘、川端寛樹。回帰熱病原体 *Borrelia miyamotoi* の検出法の確立・検証、および *Ixodes* 属ダニからの病原体検出への応用。第 58 回日本衛生動物学会北日本支部大会。2012 年 10 月。旭川。
- (44) 高野 愛、杉森千恵子、佐藤 梢、藤田博己、角坂照貴、川端寛樹。Amblyomma geoemydae より検出された *Borrelia* sp. AGRF のマダニ感染動態の解析。第 21 回日本ダニ学会大会。2012 年 9 月。島根。
- (45) 高野愛、杉森千恵子、藤田博己、角坂照貴、Kyle Taylor、坪田敏男、今内覚、田島朋子、佐藤 梢、渡邊治雄、大西真、川端寛樹。カメキララマダニより検出された回帰熱群ボレリアの経ステージ感染様式。第 154 回日本獣医学会学術集会。2012 年 9 月。岩手。
- (46) 多田章夫、泉福英信、日本人歯科医師の感染症患者に対する態度、知識、院内感染防止対策 — 3 年間の比較 —、第 61 回日本口腔衛生学会・総会、神奈川、2012 年 5 月
- (47) 谷千尋、伊豫田淳、本田尚子、寺嶋淳、大西真：腸管出血性大腸菌の LEE 遺伝子活性化因子 Ler による LEE 領域外 3 型エフェクター遺伝子 *espM1/M2* の転写抑制機構 第 86 回日本細菌学会総会、千葉、2013 年 3 月
- (48) 千葉一樹、渡邊奈々子、菅野奈美、遠藤嘉子、小黒祐子、佐藤弘子、池辺忠義、溶血性レンサ球菌レファレンスセンターの活動について。第 44 回福島医学検査学会、福島、2012 年 5 月。
- (49) 常彬。日本国内における小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の疫学的解析。第 16 回日本ワクチン学会学術集会、横浜、2012 年 11 月。
- (50) 寺嶋 淳；VTEC 2012 Amsterdam からの特別報告 — 疫学的话题を中心として 第 16 回腸管出血性大腸菌感染症研究会、秋田市、2012、7 月
- (51) 中川俊正、川端寛樹、藤田博己、伊東拓也。北海道の離島におけるマダニ咬症関連慢性皮膚炎の発見と根絶。第 59 回日本臨床検査医学会学術集会。2012 年 11 月。京都。
- (52) 中尾龍馬、高柴正悟、古園さおり、渡邊治雄、大西真、泉福英信、*Porphyromonas gingivalis* の外膜ベジクルは様々な抗原と病原因子を運ぶ、第 54 回歯科基礎医学会、郡山、2012 年 9 月
- (53) 中尾龍馬、大西真、泉福英信、*Porphyromonas gingivalis* の外膜ベジクル経鼻免疫のマウスにおける免疫グロブリン応答、第 86 回日本細菌学会総会、千葉、2013 年 3 月
- (54) 中尾龍馬、泉福英信：Outer membrane vesicles of *Porphyromonas gingivalis* carry a variety of antigens and virulence factors. 第 54 回歯科基礎医学会学術集会・総会、2012 年 9 月、郡山市
- (55) 中尾龍馬、高柴正悟、長谷川秀樹、渡邊治雄、大西真、泉福英信：Role of outer membrane vesicles

- of *Porphyromonas gingivalis* in immunopathology of periodontitis in human. 第34回内藤カンファレンス 感染・炎症・免疫、2012年10月、札幌市
- (56) 中尾龍馬、白東英、大西真、植松宏、相内章、長谷川秀樹、泉福英信 : Humoral immunity against *Porphyromonas gingivalis* in mice intranasally vaccinated with combination of outer membrane vesicles and synthetic double-stranded RNA. 第16回日本ワクチン学会学術集会、2012年11月、横浜市
- (57) 中尾龍馬、大西真、泉福英信 : Ig responses in mice after intranasal immunization of *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles. 第86回日本細菌学会総会、幕張、2013年3月。
- (58) 中西典子、田中忍、志牟田健、飯島義雄、白井千香、岩本朋忠、大西真 : 神戸市内分離淋菌株を用いた薬剤耐性淋菌モニタリングシステム構築への試み、日本性感染症学会 第25回学術大会、岐阜市、2012年12月
- (59) 成相昭吉、萱彬。7価肺炎球菌結合型ワクチン接種普及による乳幼児下気道感染症例の上咽頭から検出された肺炎球菌株における血清型および遺伝子型の変化。第16回日本ワクチン学会学術集会、横浜、2012年11月。
- (60) 松本裕子、小川敦子、小泉充正、山田三紀子、山本芳郎、太田嘉、泉谷秀昌 : 長期に渡って同一加工者の鶏肉から分離された ESBL 産生性サルモネラについて。第33回日本食品微生物学会学術総会、2012年10月、福岡県福岡市
- (61) 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配列タイプと MLST との相関、第86回日本細菌学会総会、千葉、2012年3月
- (62) 毛利彰太、津金貴則、佐伯洋二、荒井俊明、泉福英信、落合邦康、*Actinomyces naeslundii* のバイオフィルム形成を抑制するミズナ抽出物の開発、第86回日本細菌学会総会、千葉、2013年3月
- (63) 森田昌知、泉谷秀昌、渡辺治雄、相楽裕子、大西真 : 2009、2010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86回日本感染症学会総会、長崎、2012年4月
- (64) 森田昌知、泉谷秀昌、大西真 : 2012年に日本国内で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52回感染症腸炎研究会総会、東京、2013年3月
- (65) 山本章治、三戸部治郎、大西真、渡辺治雄、泉谷秀昌 : コレラ菌のキチン誘導型コンピテンスに関わる新規転写因子の同定、第86回日本細菌学会総会、幕張、2013年3月。
- (66) 安田俊平、Chandika D. Gamage, 小泉信夫、西尾佐奈恵、五十棲理恵、清水健太、駒貴明、天田貴子、鈴木仁、吉松組子、有川二郎。スリランカ産 *Rattus rattus* および *Bandicota bengalensis* の系統学的位置。日本哺乳類学会 2012年度大会。神奈川県。2012年9月。
- (67) 山崎利雄、前川純子、磯部順子、縣 邦雄、杉山寛治、緒方喜久代、倉 文明 : 温泉等の浴槽水の抗酸菌検出調査と分離された *Mycobacterium avium* の VNTR 法による解析。第82回実験結核研究会総会、広島、2012年5月
- (68) 山本正悟、北野智一、平良勝也、岡野祥、角坂照貴、藤田博己、高田伸弘、高橋守、安藤秀二、高野 愛、川端寛樹、御供田睦代、本田俊郎、林哲也。沖縄県池間島のネズミから回収したデリーツツガムシにおける *Orientia tsutsugamushi* の検出状況。第20回 SADI (ダニと疾病のインターフェイスに関するセミナー)。2012年7月。阿南。