

5. 細菌第二部

部長 柴山恵吾

概要

細菌第二部では、呼吸器系感染症、毒素産生細菌感染症、日和見感染症及び薬剤耐性菌に起因する感染症に関し、細菌学的な基礎、応用研究、レファレンス業務、及び関連する生物学的製剤、抗生物質製剤の品質管理業務、研究を行っている。その他、厚生労働省医政局指導課が実施する厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS 事業）の実務を担当している。研究では、厚生労働行政上特に必要な課題を対象とし、感染症コントロールに寄与することを目標としている。細菌第二部は、歴史的経緯から特に品質管理業務を多く担当している。研究業務、レファレンス業務、品質管理業務をお互いに効率的に連携させつつ、厚生労働行政へ科学的支援を行い、国民の保健医療の向上に貢献することを目指している。

H24 年度はワクチン関係で大きな出来事として、DPT-IPV が導入されたことが挙げられる。このワクチンは市場への供給が急がれていたため、承認に向けて担当室が総力を挙げて専門委員協議、承認前検査を短期間に実施した。担当者が一丸となって滞りなく業務を終了させたが、大変な労力を伴う作業だった。DPT-IPV の基準のうち、百日せきワクチンの一部の試験で IPV が混合されたことで影響をうけるものがあり、基準が従来の DPT のものより引き上げられた。IPV を混合することによる影響については、その現象を科学的に検証する必要があると考えられたが、制度上承認前検査で確認を行うことは出来ないため、研究班の課題として検討を行うこととした。その他ワクチン関係で特記すべきこととして、Hib ワクチン接種の公的補助が普及して接種率が向上したことに伴い、Hib による小児の髄膜炎の症例が劇的に減少したことが挙げられる。病原体サーベイランス、JANIS 両方で、この事実が確認され、Hib ワクチンの導入効果が証明された。

品質管理業務では、PIC/S 対応に向けて各室で体制の整備が進められた。文書整備等、多岐にわたる膨大な作業を各室の研究者が着実に進めた。一方、これらの作業は必然的に研究業務を少なからず圧迫した。各研究者が研究に十分な時間を確保できるような配慮が今後ますます重要になってくると思われる。なお、一部の国家検定

において、長年にわたり試験が検定基準に準拠していない形で実施されていたことが明らかになったため、逸脱処理を行い、是正した。品質管理業務は、実質的な業務内容の向上を得ることを目標として、合理化、効率化していくことが重要であろう。

薬剤耐性菌では、H25 年 3 月に米国 CDC がカルバペネム耐性の腸内細菌科細菌が全米で拡散していることを発表し、注意喚起した。それを受けて細菌第二部ではその概略と関連情報を感染研ホームページに掲載し、また同時に指導課及び結核感染症課から自治体宛に医療機関への注意喚起の事務連絡を發出して頂いた。細菌第二部では、自治体や医療機関からの依頼に応じて耐性菌の解析を行っている。JANIS は、H24 年度に総務省行政評価局が実施した医療安全対策に関する行政評価・監視の対象事業として、書類及びヒアリングによる評価を受けた。総務省行政評価局への説明のため、業務内容の詳細や予算に関する資料を準備し、総務部、厚生労働省医政局指導課とともに対応を行った。

細菌第二部では各部員がこれらを含む品質管理業務、サーベイランス、レファレンス業務など多様で大変な業務を行いながら、研究に精力的に取り組んでいる。

人事では H24 年 4 月 1 日に森茂太郎が第四室長に着任し、金玄が第四室研究員に着任した。6 月 1 日に、鈴木仁人が第一室研究員に着任した。4 月 1 日に再任用職員として近田俊文が第一室に着任した。6 月 30 日に、和知野純一主任研究官が退所した。

業績

調査・研究

I. 薬剤耐性菌に関する研究

1. 薬剤耐性菌に関する菌株・検体等の解析依頼の概要

医療機関などから依頼を受けた菌株について、薬剤耐性菌の耐性遺伝子検査、菌種同定及び菌株タイプング解析を実施し、それらの結果を依頼施設に報告した。依頼菌株の菌種については、*Acinetobacter* spp. (104 株)、*Pseudomonas* spp. (18 株)、*Enterococcus* spp. (7 株)、大腸菌(10 株)、*Klebsiella* spp. (19 株)、*Staphylococcus* spp. (6 株)、*Enterobacter* spp. (4 株)、*Citrobacter*

spp. (10株)、その他(10株)であった。なお、菌株は感染研細菌第二部の管理番号(MRY番号)を付与して保存した。[松井真理、鈴木仁人、鈴木里和、和知野純一、甲斐久美子、吉村由美子、瀧世志江、筒井敦子、山岸拓也、網中眞由美、柴山恵吾]

2. *bla*_{OXA-51-like} の一塩基多型解析を用いたアシネトバクター流行株の簡易識別方法の検討

アシネトバクター属菌の中でも临床上最も問題となる遺伝子型株(流行株)を識別可能な遺伝子領域を見出した。*Acinetobacter baumannii* 染色体上にコードされる遺伝子 *bla*_{OXA-51-like} の106-108塩基の配列が、流行株ではGATであるのに対し、他の遺伝子型株ではGAC、GAA、AAAであったことを利用し、パイロシークエンサーを用いた検出系を確立した。[松井真理、鈴木里和、鈴木仁人、柴山恵吾]

3. ベトナムで分離されたNDM型メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌の解析

ベトナムNIHEとの共同研究を行い、ベトナムで分離されたNDM型メタロ-β-ラクタマーゼ産生アシネトバクター属菌は、非産生株とは異なる遺伝子型株であったことを明らかにした。その他、NDM型メタロ-β-ラクタマーゼ腸内細菌科の細菌の検出法の検討・菌株解析も共同で進めている。[松井真理、鈴木里和、柴山恵吾]

4. 日本国内の医療機関で分離されるアシネトバクター属菌の分子疫学解析

アシネトバクター属菌の多剤耐性化や院内感染事例増加が問題となっているが、抗菌薬感受性株や院内感染が認められない医療機関の分離株を含む解析はほとんどなされていない。本菌の分子疫学を明らかにするため、国立病院機構の医療機関に、平成24年10月から平成25年3月にかけて通常診療中に分離されたアシネトバクター属菌の収集を依頼した。42都道府県に分布する86医療機関の協力が得られ、804名の患者より分離された998株が送付された。平成25年度に解析実施予定である。また、平成14年から平成24年までに国内の医療機関で分離された *Acinetobacter baumannii* 約30株のゲノム配列を解析した。[松井真理、鈴木里和、鈴木仁人、甲斐久美子、瀧世志江、柴山恵吾]

5. TMB-2型メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌の解析

国内の異なる2医療機関より分離された *Acinetobacter* spp. より、これまで臨床検体からの報告

が無く、2012年にリビアでの病院環境株から分離された株より報告のあったTMB-1型メタロ-β-ラクタマーゼと1アミノ酸異なる、TMB-2型メタロ-β-ラクタマーゼ遺伝子を検出、報告した。[鈴木里和、松井真理、鈴木仁人、柴山恵吾]

II. 鼻疽菌・類鼻疽菌に関する研究

1. 迅速検出系の検討

これまでに類鼻疽菌 *Burkholderia pseudomallei* と鼻疽菌 *B. mallei* のLAMP法の検討を行ってきたが、昨年度検討中であった *B. mallei* のLAMP法に適したプライマー群と反応条件を決定した。この条件に合わせて *B. pseudomallei* の反応条件も調整し、同じ反応条件で検出が行えることを示した。これらの方法は実際の検査時に使用可能であると考えられる。[堀野敦子]

III. インフルエンザ菌ならびに細菌性髄膜炎起因菌に関する研究

1. 小児における侵襲性感染症由来 *Haemophilus influenzae* の Hib ワクチン普及前後の解析

小児における髄膜炎等の侵襲性感染症患者の髄液あるいは血液由来 *Haemophilus influenzae* の解析を *H. influenzae* 莢膜 b 型株 (Hib) ワクチンの導入前後で実施した。全国9県における解析結果から、緊急ワクチン接種促進事業による全国的公費補助の開始以降、Hib 分離数の大幅な減少が示唆された。一方、少数ながら、Non-typable *H. influenzae* (NTHi) が若干の増加傾向を示すことが示唆された。非 b 型の他の莢膜型株の出現は、平成24年度中、対象9県では報告されなかった。他県から Hib ワクチン3回接種歴を有する髄膜炎患者から、莢膜 f 型(Hif)の分離が1例報告された。薬剤感受性試験結果は、Hib ワクチン導入による変化は認められなかった。[厚生労働科学研究：新興・再興感染症研究事業] [佐々木裕子、増田まり子、見理 剛、柴山恵吾]

2. 細菌性髄膜炎疑い症例の髄液における細菌遺伝子の検出

細菌性髄膜炎が疑われた症例で、かつ、髄液の一般細菌培養結果陰性例について、髄液中の細菌遺伝子の検出を行っている。汎細菌の16S rRNA 遺伝子、*Haemophilus influenzae*、*Streptococcus pneumoniae*、*Neisseria meningitidis*、*Streptococcus agalactiae*、*Mycoplasma pneumoniae* ならびに *Mycoplasma hominis* 等の遺伝子検出法を実施するとともに、より広範な起因菌の検出法を検討している。(厚生労働科学研究：新興・再興感染症研

究事業) [佐々木裕子、柴山恵吾]

IV. 抗菌薬関連下痢症に関する研究

1. *Clostridium difficile* 臨床分離株における疫学的調査

(1) 日本の医療機関から1機関あたり5-10株の *C. difficile* 菌株を収集し解析したところ、多くの医療期間で優勢株となっているタイプが認められた。

(2) *Clostridium difficile* 感染症重症例からの分離株を解析した。

2. *Clostridium difficile* 感染症の細菌学的検査法に関する検討

(1) RT-PCR法を用いた病原性 *C. difficile* の新しい細菌学的検査法を開発した。純培養した *C. difficile* を用いた実験において、本法は栄養型 *C. difficile* のみを特異的に検出することが可能であった。また、添加実験から、本法は便検体から直接抽出したRNAを用いても、純培養した *C. difficile* を用いた実験と同等の結果が得られた。

(2) ベトナムにおいて実行可能な *Clostridium difficile* 細菌学的検査システムの構築を目的とし、ベトナム National Institute of Hygiene and Epidemiology (NIHE) 共同研究者に *C. difficile* 細菌学的検査の技術講習を行った。さらに、研究分担者がNIHEおよびハノイ市内の病院を訪問し打ち合わせを行った。

3. *Clostridium difficile* の腸管定着因子に関する研究

(1) *C. difficile* は、腸管上皮細胞への定着に関与する因子(定着因子)を複数保有している。毒素産生性株と毒素非産生性株で定着因子の保有数が異なるか否か検討した。
(2) 新規定着因子の機能解析を行うため、大量発現系の構築を開始した。[加藤はる、妹尾充敏、吉村由美子、甲斐久美子、瀧世志江、Vu Thi Thu Huong]

V. マイコプラズマに関する研究

1. マイコプラズマ感染による肺外発症についての基礎的解析

マイコプラズマ感染症における血栓、梗塞、塞栓等の形成は稀な症例とほいうものの複数の症例報告がありながら、発生機序は不明である。自己抗体の抗リン脂質抗体のタイプについて、マイコプラズマ感染症患者における抗体価測定を実施している。[佐々木裕子、柴山恵吾]

2. 2b型の *p1* 遺伝子をもつ *Mycoplasma pneumoniae* の同定

神奈川県衛生研究所で収集された *M. pneumoniae* 株の中に、従来とPCR-RFLP法の *p1* 遺伝子型別結果が異

なるものがあり、これを共同で分析した。塩基配列を調べたところ、subtype 2bの *p1* 遺伝子であることがわかった。2b型の *p1* 遺伝子は過去に海外で報告されていたが、全長の塩基配列が報告されたのは今回が初めてである。2b型の *p1* 遺伝子をもつ菌株は、2004年から2005年に国内で分離された48株の中に3株存在していた。[見理剛、堀野敦子、柴山恵吾、大屋日登美(神奈川県衛生研究所)]

3. *M. pneumoniae* 分離株の薬剤耐性分析

2008年から2012年の間に倉敷中央病院で分離された *M. pneumoniae* 株70株のマクロライド耐性変異の有無を調べた、その結果70株中46株(65.7%)が23S rRNA 遺伝子にA2063G変異を持つ耐性菌だった。また *p1* 遺伝子の型別では63株(90%)が1型だった。[見理剛、堀野敦子、柴山恵吾、藤井寛之(倉敷中央病院)、中嶋洋(岡山県環境保健センター)]

4. *Mycoplasma pneumoniae* の研究

(1) マイコプラズマ肺炎と *M. pneumoniae p1* 遺伝子型との関連性について

地方衛生研究所との共同研究である *M. pneumoniae* の *p1* 遺伝子型別を今年度も継続した。2011-2012年のマイコプラズマ肺炎流行を反映し2012年に提出された検体数は大きく増加した。増加分の多くはSubtype 1型であり、今回の流行時に優位な型であったのはSubtype 1であることが示された。今後も流行後の遺伝子型の推移状況を引き続きモニタリングする予定である。[堀野敦子、谷口清州(感染症疫学センター)、藤戸亜紀(高知衛研)]

(2) 肺炎マイコプラズマ流行時の *M. pneumoniae* の菌株性状解析

初発例の肺炎マイコプラズマ患者を対象とし、*M. pneumoniae* の遺伝子学的検出(LAMP)法と培養法による菌株の分離を試みた。得られた菌株についてマクロライド耐性に関与する23S rRNA 遺伝子の点変異を確認し、抗菌薬の最小増殖抑制濃度を測定した。検体数は22件で、陽性率は培養法、LAMP法いずれの方法でも31%であった。また、23S rRNA 遺伝子中にA2063Gの変異が確認された株が4株あり、耐性率は57.1%であった。今回の臨床分離株について薬剤感受性試験を行った結果、既報から逸脱したMIC値はみられなかった。[堀野敦子、見理剛、谷口清州(感染症疫学センター)、本研究協力医療機関]

VI. ボツリヌス菌、ボツリヌス毒素に関する研究

1. ボツリヌス毒素の臨床試験

ボツリヌス毒素は、もっとも強力な致死活性をもつ生物毒素でテロへの使用の危険を有するものである。その防疫は、医療関係者や警察、自衛隊など直接現場で対応

を行う関係者にとって必要である。ところが、現代までそのワクチン製剤が作成されていない。そこで有事に備えての日本国内での多価ボツリヌス毒素イドワクチン試験製造品について、その臨床試験を計画した。第二年目は、45人のボツリヌス毒素関連の製造にかかわるヒトに対して3回の免疫を行った。その血清抗体価をELISA法にて測定したところ、いずれかの型に対する免疫が成立した。[山本明彦、銀永明弘（化血研）、小崎俊司、幸田知子（大阪府立大学）、杉本 央、鳥居恭司（大阪大学）政策創薬研究事業]

VII. ジフテリアおよび類似疾患に関する研究

1. 滋賀県内のイヌ・ネコにおけるジフテリア毒素産生性 *Corynebacterium ulcerans* 分布調査

2011年に滋賀県にてジフテリア毒素産生性 *Corynebacterium ulcerans* による感染症例が認められた。その環境調査を目的に滋賀県内でのイヌ・ネコにおけるジフテリア毒素産生性 *Corynebacterium ulcerans* 分布調査をおこなった[小宮貴子、岩城正昭、山本明彦、河野智美、須藤正之、佐野哲也、梅原成子、青木佳代、石川和彦（滋賀県環境科学センター）：厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業]

2. 大阪市内のイヌ・ネコにおけるジフテリア毒素産生性 *Corynebacterium ulcerans* 分布調査

大阪市内でのイヌ・ネコにおけるジフテリア毒素産生性 *Corynebacterium ulcerans* 分布調査を行った。その結果、以前に行った大阪府での汚染状況と同等であることが判明した。[小宮貴子、岩城正昭、山本明彦、畠山理沙、梅田薫、阿部拓人、松村国彦、小笠原準、長谷篤、真田秀一、大阪市立環境科学研）：厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業]

VIII. 結核等抗酸菌に関する研究

1. 新規ヌクレオチド加リン酸分解酵素に関する研究

(1) *Mycobacterium avium* 由来新規ヌクレオチド加リン酸分解酵素 (MAV3489)、並びに *M. smegmatis* 由来新規ヌクレオチド加リン酸分解酵素 (MSMEG2932) の発現と精製

新規ヌクレオチド加リン酸分解酵素である *M. avium* 由来 MAV3489 と *M. smegmatis* 由来 MSMEG2932 を大腸菌内でそれぞれ大量発現させた後、FPLC を用いて精製を行い、その活性を確認した。その結果、両酵素ともに溶液中では4量体を形成してヌクレオチド加リン酸分解活性を保持していることが示された。

[森茂太郎、柴山恵吾]

(2) 新規ヌクレオチド加リン酸分解酵素を標的とした新規抗菌薬の開発に関する研究

結核菌由来新規ヌクレオチド加リン酸分解酵素の機能構造相関解析に基づいて、インシリコスクリーニングを行った。その結果、抗酸菌由来新規ヌクレオチド加リン酸分解酵素の活性を特異的に阻害する化合物を特定した。[森茂太郎、柴山恵吾]

2. 結核菌由来キノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼに関する研究

(1) 結核菌由来キノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼの機能解析

キノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼは生物の生体内において重要な役割を果たしている NAD の生合成に関与する酵素である。最近、結核菌の NAD 生合成に関与する酵素は新規抗結核薬の標的として考えられている。そこで本研究では、結核菌由来キノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼを大腸菌内で大量発現させた後、SDS-PAGE 上で単一バンドになるまで精製を行ない、その酵素学的諸性質を決定した。さらに、抗結核薬のピラジナミドが本酵素の酵素活性を阻害することを明らかにした。[金玄、森茂太郎、柴山恵吾]

(2) 結核菌由来キノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼとピラジナミドの共結晶化

結核菌由来キノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼとピラジナミドの詳細な結合様式を明らかにすることを目的として共結晶化を試みた。共結晶化条件のスクリーニングで得られた結晶を用いて、X線回折データの収集を行った。X線回折データの収集は、物質構造科学研究所において放射光共同利用実験として行った。現在、得られた回折データを基に立体構造解析を進めている。[金玄、森茂太郎、柴山恵吾]

IX. ヘリコバクター属菌に関する研究

1. *Helicobacter cinaedi* および *H. fennelliae* の分子疫学的解析

同一病院で分離された *H. cinaedi* について MLST および PFGE により分子疫学的解析を行った結果、*H. cinaedi* の院内感染を裏付ける結果を得た。また同一病院より分離された *H. cinaedi* 類似の *H. fennelliae* についても、同様な解析により人から人へ伝播を示唆する結果を得た。[林原絵美子、柴山恵吾]

2. *H. fennelliae* のゲノム解析

H. fennelliae のゲノムは未解読であったことから、次世代シーケンサーを用いて日本で分離された *H. fennelliae* のゲノム解析を行った。[林原絵美子、柴山恵吾]

3. *H. pylori* の γ -glutamyl transpeptidase (GGT) と Asparaginase (AnsB) に関する研究

臨床分離 *H. pylori* 株の GGT および AnsB 活性を測定した結果、胃がん患者由来株では十二指腸患者由来株および慢性胃炎患者由来株より GGT 活性が有意に高いことを明らかにした。[林原絵美子、柴山恵吾]

X. 百日咳菌および百日咳類縁菌に関する研究

1. 2008～2010年に発生した百日咳流行の細菌学的解析
わが国では2008～10年に成人患者を中心とした大規模な百日咳流行が発生した。流行の発生原因を考察することを目的に、2002～12年に国内で臨床分離された百日咳菌134株について細菌学的解析(遺伝子アレル、病原因子、遺伝子型)を実施した。その結果、流行時に絨毛 *fim3B* アレルの一時的な増加が認められ、流行との関連が指摘された。一方、その他のアレル(*ptxP*, *ptxA*, *prn*)には経年的な変化を認めたものの、流行との相関を認めなかった。同様に病原因子 Prn と Fim2/3 の発現にも相関を認めなかった。これまでに *fim3B* 株は高い自己凝集能を持つことが判明しており、流行と自己凝集能の関係について継続的な研究が必要である。[宮地悠輔、大塚菜緒、鯉坂裕美、蒲地一成]

2. 百日咳サーベイランスの精度向上に関する研究

百日咳菌と百日咳類縁菌を同時に検出可能な triplex リアルタイム PCR 法の開発を行った。百日咳菌の標的遺伝子には挿入配列 IS481、パラ百日咳菌には IS1001、*Bordetella holmesii* には *recA* を使用し、本法の感度を既報のリアルタイム PCR 法と比較した。その結果、IS481 と *recA* に対する分析感度は既報の duplex リアルタイム PCR 法と等しく、マルチプレックス化による感度低下を認めなかった。一方、IS1001 に対する分析感度は、非蛍光クエンチャー (NFQ) の採用により約10倍程度上昇した。臨床検体を用いた評価では、百日咳菌 IS481 に対する検出感度は duplex リアルタイム PCR 法と等しく、百日咳菌検出に十分な感度を持つことが示された。[蒲地一成、鯉坂裕美、大塚菜緒]

3. 百日咳類縁菌 *Bordetella holmesii* の流行調査と病原性解析

アジアにおける *B. holmesii* の流行状況を台湾 CDC と共同して調査した。百日咳様患者を対象に *B. holmesii* の遺伝子検査を実施した結果、日本における検査陽性者は487名中0名であったが、台湾では1名の *B. holmesii* 感染者を確認した。また、*B. holmesii* の呼吸器症例の増加原因を考察するため、呼吸器と血液由来株の蛋白発現を比較解析した。その結果、呼吸器由来株に特異的に発現する高分子タンパク質 (FHA-like protein) が認められ、本蛋白質が繊維状赤血球凝集と異なることを確認した。今年度の調査では *B. holmesii* 陽性者が少なかったことから、本菌は百日咳菌と同様に周期的な流行を持つ可能性が指摘された。[蒲地一成、鯉坂裕美、大塚菜緒、藤戸亜紀、鍋島民、松本道明(高知衛研)、岡田賢司(福岡歯科大)、姚淑滿、江春雪(台湾 CDC)、渡邊峰雄(北里大)]

XI. 破傷風菌に関する研究

1. 破傷風毒素活性の *in vitro* アッセイ系に関する研究
破傷風毒素とその中和抗体の定量にはマウスを用いた *in vivo* 試験が一般的であるが、動物福祉の観点から *in vitro* 検出法の開発が望まれている。そこで、プロテアーゼである破傷風毒素の標的蛋白質 VAMP2 の特異的切断を指標とした検出系の構築を行なった。まず、VAMP2-GST 融合蛋白質を基質として約1000マウス LD₅₀ の毒素を検出できる系を構築した。今後感度の上昇を目指し条件検討を行なう。[岩城正昭、見理剛]

2. 破傷風トキソイドを用いた人工エラスチン蛋白の徐放効果を応用した免疫持続性の検討-1

人工エラスチン蛋白は、そのゲル化により抗がん剤などの薬剤を取り込めることから、薬剤徐放担体としての可能性がある。そこで、そのゲル化作用を利用し、ワクチンの免疫持続性を、破傷風トキソイドを用いて検討している。エラスチン蛋白結合破傷風トキソイドの免疫原性(15 Lf/mouse)を、アジュバントを含まない破傷風トキソイドと、マウスの血中破傷風抗体価として比較した。エラスチン蛋白結合破傷風トキソイドで免疫したマウスの抗体価は、アジュバントを含まない破傷風トキソイドよりも100倍程度高い傾向を示し、免役後5カ月以上持続した。[福田 靖]

3. 破傷風トキソイドを用いた人工エラスチン蛋白の徐放効果を応用した免疫持続性の検討-2

人工エラスチン蛋白のゲル化を利用し、ワクチンの免疫持続性を検討している。エラスチン蛋白結合破傷風ト

キノイドで3回免疫(5 Lf/mouse×3回)したマウスの血中破傷風抗体価は、1回のみ免疫(15 Lf/mouse)したマウスよりも高値を示し、追加免疫によるブースター効果を確認した。しかし、2回目のブースター効果の程度は1回目よりも低く、マウスの抗体産生の上限に達している可能性があり、免疫で用いる破傷風トキシノイドの抗原量を再考する必要があると示唆された。[福田 靖]

XII. マムシ毒素に関する研究

1. マムシ抗毒素の市販後調査

昨年に引き続き、全国219施設の救命救急センターについてアンケート調査を実施した。本年はセファランチンの治療効果に関する情報を得る目的で行った。その結果、マムシ抗毒素は重症のマムシ咬傷への対応薬として用いられているが、セファランチンそのものには治療効果のないことが明らかとなった。[一二三 亨、小井戸 雄一(国立病院機構災害医療センター)、山本 明彦]

XIII. バルトネラ菌に関する研究

1. *Bartonella quintana* の血清診断法に関する研究

B. quintana 感染疑いの路上生活者由来血清では、*B. quintana* Hemin-binding protein (Hbp)D 抗体を産生し、*B. quintana* 感染による心内膜炎患者血清では HbpB 及び HbpD 抗体を産生するという結果をもとに、現在の IFA 血清診断法より特異性の高い診断法の確立をめざし大阪西成地区からのホームレス血清について *B. quintana* 感染の有無を調べた。10検体中、シラミ検出4検体、HbpD/B ELISA で陽性と判断したもの3検体、バルトネラ PCR 陽性1検体であった。[久保田真由美、佐々木裕子、柴山恵吾、佐々木年則、沢辺京子]

2. 東京都済生会中央病院との共同研究

バルトネラ菌の媒介生物であるシラミから菌の検出を目的とし救急搬送される患者より臨床検体および衣類に付着したシラミを採取。HbpD の ELISA、ウエスタンブロット、PCR 検出及びシラミ中のバルトネラ菌検出を試みる。現在までにシラミ検出は5検体、血培からのバルトネラ菌検出は5検体とも陰性であった。[久保田真由美、佐々木裕子、柴山恵吾、佐々木年則、沢辺京子、山岸拓也、足立 智英*、伊藤 航人* (*東京都済生会中央病院)]

XIV. その他の研究

1. 厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) データを用いた市中感染症の罹患率推計に関する研究

(1) 我が国におけるリステリア症罹患率の推定

全医療機関における JANIS 参加医療機関が占める割合と、2008-2011年に JANIS 検査部門に報告された血液または髄液より分離された *L. monocytogenes* のデータより、本邦におけるリステリア症の推定罹患率を算出した。リステリア症の推定罹患率は1.06~1.57/100万人で、4年間の平均年間罹患率は1.40/100万人であった。

[山根一和(川崎医科大学)、鈴木里和、柴山恵吾]

(2) 髄液からの *Haemophilus influenzae* 分離患者数の推移

髄液からの *Haemophilus influenzae* 分離患者数は、2002年~2011年までは JANIS 参加医療機関あたり0.5前後を推移していたが、2011年には0.17となり、2012年は9月までのデータで、さらに減少していた。これは、2010年11月ワクチン接種緊急促進事業により Hib ワクチンが普及した効果であると考えられた。[涌井拓(実地疫学専門家養成コース、FETP)、鈴木里和、柴山恵吾]

レファレンス業務

I. 薬剤耐性菌関係

1. 薬剤耐性遺伝子の解析および薬剤耐性菌の分子疫学解析の為にコントロール株(抽出DNA含む)、および標準作業手順書の提供

地方衛生研究所および医療機関における薬剤耐性菌解析に協力するため、メタロ-β-ラクタマーゼ遺伝子、プラスミド性キノロン耐性遺伝子、基質拡張型β-ラクタマーゼ遺伝子、OXA型β-ラクタマーゼ遺伝子の陽性コントロール株または抽出DNAを提供した。また、薬剤耐性菌解析のための標準作業手順書の提供も行った。[松井真理、鈴木仁人、鈴木里和、和知野純一、甲斐久美子、吉村由美子、瀧世志江、柴山恵吾]

II. 百日咳関係

1. 百日咳 LAMP 診断キットの供与

百日咳実験室診断の強化・拡充を目的に、地方衛生研究所7施設に *Bordetella holmesii*-LAMP 診断キット(8キット)を供与した。また、百日咳菌陽性コントロールDNAを4施設、百日咳類縁菌陽性コントロールDNAを5施設に供与した。[鰐坂裕美、大塚菜緒、蒲地一成]

サーベイランス業務

I. 院内感染対策関係

1. 厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) 事業の運営

厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) 事業

は検査部門、全入院患者部門、手術部位感染 (SSI) 部門、集中治療室 (ICU) 部門、新生児集中治療室 (NICU) 部門の 5 部門より構成されており、平成 25 年 2 月現在、国内の 1080 医療機関が参加している。事業で収集した院内感染や薬剤耐性菌による感染症の発生状況、薬剤耐性菌の分離状況を一般や参加医療機関に公開、還元するとともに、ニュースレター (JANIS 通信) を発行、1267 件の医療機関等からの問い合わせに対応した。そのほかに、還元情報・公開情報の改訂 (還元情報へのアンチバイオグラム追加、菌名のイタリック表記など)、海外向け情報発信のため英文ホームページを開設した。また、平成 24 年度総務省行政局の「医療安全対策に関する行政評価・監視調査」の一環として調査を受けた。[山岸拓也、筒井敦子、網中眞由美、鈴木里和、小川(宮永)由弥子、瀧世志江、大木留美、柴山恵吾]

2. 院内感染対策サーベイランス事業におけるデータ解析手法に関する検討

(1) 療養型医療機関における細菌検査の提出状況および院内感染対策の現状について実地調査および JANIS データを用いて検討した。療養型医療機関の年間検体提出数は 188.8/100 床に対し、急性期では 850.7/100 床と約 4.5 倍の差異があった。療養型では検体提出患者あたりの薬剤耐性菌分離率は高いものの、感染症発症者は限定的であった。検査部門においても施設特性別の集計が必要と考えられた。[筒井敦子、鈴木里和、網中眞由美、山岸拓也、柴山恵吾]

(2) 腎臓手術における SSI 発生率層別化の検討

JANIS SSI 部門では米国 NNIS (現 NHSN) が規定した算出方法によるリスクインデックスを用いてリスク調整を行ってきた。しかし JANIS データを用いた解析により、腎臓手術では、NNIS のリスクインデックスよりも、内視鏡手術の有無であらかじめ分けた上で、年齢、創分類、ASA スコア、手術時間によりリスク調整することがより適切と考えられた。[山岸拓也、筒井敦子、鈴木里和、網中眞由美、柴山恵吾]

II. 百日咳関係

1. 百日咳の病原体診断

医療機関 (13 施設) からの依頼を受けて、百日咳様患者の病原体診断を 42 件実施した。[鯉坂裕美、大塚菜緒、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業務研究

1. 「生物学的製剤基準、一般試験法、マイコプラズマ否定試験法」の改正案作成：平成 23 年度に実施した「一般試験法、マイコプラズマ否定試験法に関する実態ならびに意識調査」(厚生労働科学研究：医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)の結果を参考にし、当該試験法の改正案を作成し提出した。[佐々木裕子、見理 剛、柴山恵吾]

2. ATP 測定法による乾燥 BCG ワクチンの力価測定

現在行われている生菌数カウント法にかわる新しい BCG 力価測定法として ATP 法が使用可能か検討を行った。その結果、ATP 法でも乾燥 BCG ワクチンの力価測定が可能であることが示された。[森茂太郎、柴山恵吾]

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

1. 国家検定、検査、抜取検査について

(1) ユニセフ向け乾燥 BCG ワクチン (皮内用 0.5 mg) 36 ロットの書類審査を行った。[堀野敦子、林原絵美子、金玄、森茂太郎]

2. 承認前検査の実績

(1) 承認前試験における無菌試験法ならびにマイコプラズマ否定試験法の書類精査

承認前試験において、肺炎球菌 13 価ワクチン、L-プロリン含有高濃度人免疫グロブリン製剤、細胞培養全粒子インフルエンザワクチン (H5N1) の無菌試験法の標準作業手順書 (SOP) の精査を実施するとともに当該製剤の生物学的製剤基準案作成に関与した。また、細胞培養インフルエンザワクチン (H5N1 株) について、マイコプラズマ否定試験法の生物学的製剤基準案作成に関与した。[佐々木裕子、見理 剛、柴山恵吾]

(2) 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ (セービン株) 混合ワクチンの承認前試験で、ジフテリアアトキソイドおよび破傷風トキソイド関連の試験と書類審査を担当した。[加藤はる、岩城正昭、山本明彦、小宮貴子、妹尾充敏、岡宮洋子]

(3) 第五室：沈降 13 価結合型肺炎球菌ワクチン、沈降新型インフルエンザワクチン (H5N1 株) について、エンドトキシン試験を担当した。[持田恵子、蒲地一成]

3. 標準品、参照品の制定

(1) 日本薬局方抗生物質標準品について、以下のロット更新、サブロット更新を行った。

ア. ロット更新 (6 品目)

ペペラシリン標準品、セファゾリン標準品、フロモキシセフトリエチルアンモニウム標準品、パニペナム標準品、セフボドキシムプロキセチル標準品、カナマイシンー硫酸塩標準品 [鈴木里和、松井真理、鈴木仁人、和知野純一、粕谷裕子、吉村由美子、柴山恵吾]

イ. サブロット更新 (7 品目)

クラリスロマイシン標準品、セフォチアム塩酸塩標準品、アミカシン硫酸塩標準品、セファクロル標準品、セファレキシム標準品、ロキシスロマイシン標準品、アムホテリシンB標準品 [鈴木里和、松井真理、鈴木仁人、和知野純一、粕谷裕子、吉村由美子、柴山恵吾]

(2) ジフテリア試験毒素 (ウサギ試験用) 平成 24 年 7 月制定、ジフテリア試験毒素 (モルモット試験用) 平成 24 年 7 月制定、はぶ試験毒素 (出血Ⅱ) 平成 24 年 11 月制定。[小宮貴子、岩城正昭、山本明彦、妹尾充敏、岡宮洋子]

国際協力関係業務

I. WHO 関連

1. マイコプラズマ否定試験、核酸 (増幅) 法 (nucleic acid (amplification) test: NAT 法) に関する WHO のマイコプラズマ等モリキューテス標準種制定に向けた国際 study に参加し、マイコプラズマならびにアコレプラズマ数種についての評価を実施した。
[佐々木裕子、柴山恵吾]

II. JICA 関係

1. JICA ワクチン品質管理技術コース参加研修生に DPT ワクチンの品質管理について講義した。(2012 年 11 月)
[岩城正昭、久保田眞由美、佐々木裕子]

2. 平成 25 年 2 月 (ポリオ及び麻疹を含むワクチン予防可能疾患の世界的制御のための実験室診断技術の集団研修) において DPT ワクチンに関する講義を行なった。
[岩城正昭]

研修業務

I. 薬剤耐性菌に関する研修

1. 薬剤耐性遺伝子の検出および分子疫学解析の手法に関する研修を、地方衛生研究所の解析担当職員対して行

った。[松井真理、鈴木里和、鈴木仁人、柴山恵吾]

II. 生物学的製剤の品質保証に関する研修

1. 国立保健医療科学院における短期研修薬事衛生管理研修コースにおいて「微生物管理と試験法」について講義した。(平成 24 年 5 月)。[佐々木裕子]

III. マイコプラズマに関する研修

1. 平成 24 年度、希少感染症技術研修会でマイコプラズマ検査法の講義を行った。(平成 25 年 2 月)
[見理 剛]

2. 地研全国協議会・関東甲信支部細菌研究部会でマイコプラズマの講義を行った (2013 年 2 月)。[堀野敦子]

IV. 百日咳に関する研修

1. 平成 24 年度希少感染症診断技術研修会において、百日咳の検査法を解説した (2013 年 2 月) [大塚菜緒、蒲地一成]

その他

I. 行政科学等に対する対応

1. 「日本薬局方の試験法等に関する研究」への参加:「日本薬局方、参考情報、バイオテクノロジー応用医薬品/生物基由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験」の PCR 法改良に向けた検討を実施し、特に評価用マイコプラズマ株の調整に携わった (平成 24 年レギュラトリーサイエンス財団研究事業)。[佐々木裕子]

2. 薬事・食品衛生審議会薬事分科会 動物用医薬品等部会 動物用生物学的製剤調査会が 4 回開催され出席した。
[山本 明彦]

II. 感染症等についての対応

1. 薬剤耐性菌等についての対応: 薬剤耐性菌の検査診断等に関する相談窓口として taiseikin@nih.go.jp (メーリングリスト) を開設し、医療機関や地方衛生研究所等からの質問、相談に個別に対応し、回答を行った。[鈴木里和、松井真理、鈴木仁人、和知野純一、柴山恵吾]

2. 医療施設や地域の勉強会において *Clostridium difficile* 感染症に関する講演を行った。電話や email で個々の相談に対応する等の対応をした。[加藤はる]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Rimbara E, Mori S, Matsui M, Suzuki S, Wachino J, Kawamura Y, Shen Z, Fox JG, Shibayama K. Molecular epidemiologic analysis and antimicrobial resistance of *Helicobacter cinaedi* isolated from seven hospitals in Japan. *J Clin Microbiol.* 2012 Aug;50(8):2553-60.
- 2) Kenri T, Ohya H, Horino A, Shibayama K. Identification of *Mycoplasma pneumoniae* type 2b variant strains in Japan. *J. Med. Microbiol.* 2012 61, 1633-1635.
- 3) He, M, Miyajima F, Roberts P, Ellison L, Pickard DJ, Martin MJ, Connor TR, Harris SR, Fairley D, Bamford KB, D'Arc S, Brazier J, Brown D, Coia JE, Douce G, Gerding D, Kim HJ, Koh TH, Kato H, Senoh M, Louie T, Michell S, Butt E, Peacock SJ, Brown NM, Riley T, Songer G, Wilcox M, Pirmohamed M, Kuijper E, Hawkey P, Wren BW, Dougan G, Parkhill J, Lawley TD. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. *Nat Genet.* 2013 Jan;45(1):109-13.
- 4) Senoh M, Ghosh-Banerjee J, Ramamurthy T, Colwell RR, Miyoshi S, Nair GB, Takeda Y. Conversion of viable but nonculturable enteric bacteria to culturable by co-culture with eukaryotic cells. *Microbiol Immunol.* 2012 May;56(5):342-5.
- 5) Miyoshi S, Wang J, Katoh K, Senoh M, Mizuno T, Maehara Y. An extracellular serine protease produced by *Vibrio vulnificus* NCIMB 2137, a metalloprotease-gene negative strain isolated from a diseased eel. *World J Microbiol Biotechnol.* 2012 Apr;28(4):1633-9.
- 6) Naha A, Chowdhury G, Ghosh-Banerjee J, Senoh M, Takahashi T, Ley B, Thriemer K, Deen J, Seidlein LV, Ali SM, Khatib A, Ramamurthy T, Nandy RK, Nair GB, Takeda Y, Mukhopadhyay AK. Molecular characterization of high-level-cholera-toxin-producing El Tor variant *Vibrio cholerae* strains in the Zanzibar Archipelago of Tanzania. *J Clin Microbiol.* 2013 Mar;51(3):1040-5.
- 7) Sekizuka, T, Yamamoto, A, Komiya, T, Kenri, T, Takeuchi, Shibayama, K, Takahashi, M, Kuroda, M, and Iwaki, M. *Corynebacterium ulcerans* 0102 carries the gene encoding diphtheria toxin on a prophage different from the *C. diphtheriae* NCTC 13129 prophage. *BMC Microbiology* 2012 May 12:72
- 8) Nakano T, Nakamura S, Yamamoto A, Takahashi M, Une Y. Mass die-off due to Tetanus in a colony of captive Japanese Macaca (*Macaca fuscata*). *EID journal* 2012, 18(10):

1633-1635.

- 9) Hifumi T, Yamamoto A, Morokuma K, Okada I, Kiriu N, Ogasawara T, Hasegawa E, Inoue J, Kato J, Koido J, and Takahashi M. Clinical efficacy of antivenom and cepharanthine for the treatment of Mamushi (*Gloydius blomhoj*) bites in tertiary care centers in Japan. *JJID* 2013; 66(1): 26-31
- 10) Hirai Y, Yamamoto A, Yaguchi A, Totsuka K.: Lockjaw occurring after attending a small kitchen garden. *Intern Med.* 2012; 51(20): 2991
- 11) Suzuki T, Kataoka H, Ida T, Kamachi K, Mikuniya T. Bactericidal activity of topical antiseptics and their gargles against *Bordetella pertussis*. *J Infect Chemother.* 2012 Apr; 18:272-5.
- 12) Kamiya H, Otsuka N, Ando Y, Odaira F, Yoshino S, Kawano K, Takahashi H, Nishida T, Hidaka Y, Toyozumi-Ajisaka H, Shibayama K, Kamachi K, Sunagawa T, Taniguchi K, Okabe N. Transmission of *Bordetella holmesii* during Pertussis Outbreak, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2012 July;18:1166-9.
- 13) Otsuka N, Yoshino S, Kawano K, Toyozumi-Ajisaka H, Shibayama K, Kamachi K. Simple and specific detection of *Bordetella holmesii* by using a loop-mediated isothermal amplification assay. *Microbiol Immunol.* 2012 July;56: 486-9.
- 14) Fukuda T, Iwaki M, Komiya T, Shibayama K, Takahashi M, Nakashima H. Effects of simultaneous immunization of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine and diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine on anti-tetanus potencies in mice, guinea pigs, and rats. *Jpn J Infect Dis.* 2013 6(1):41-5.
- 15) Kimura K, Nagano N, Nagano Y, Suzuki S, Wachino J, Shibayama K, Arakawa Y. High frequency of fluoroquinolone- and macrolide-resistant streptococci among clinically isolated group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *J Antimicrob Chemother.* 2013 68(3):539-42.
- 16) Wachino J, Yamaguchi Y, Mori S, Kurosaki H, Arakawa Y, Shibayama K. Structural insights into the subclass B3 metallo- β -lactamase SMB-1 and the mode of inhibition by the common metallo- β -lactamase inhibitor mercaptoacetate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 57(1):101-9.

2. 和文発表

- 1) 柴山恵吾, 荒川宜親. 海外帰国患者より新型カルバペネマーゼ (OXA-48 型) 産生肺炎桿菌等の分離. 病原微

生物検出情報 Vol. 33, 336-7, 2012年12月号

2) 鈴木里和, 松井真理, 鈴木仁人, 甲斐久美子, 吉村由美子 瀧世志江, 柴山恵吾. わが国における NDM 型および KPC 型カルバペネマーゼ産生菌分離状況, 2012年現在. 病原微生物検出情報 Vol. 34(8-9), 2013年1月号

3) 鈴木里和. PCR による β -ラクタマーゼの遺伝子検出法 化学療法の領域 Vol.128 (10) 2071-2075 2012年9月

4) 山根一和, 鈴木里和, 柴山恵吾. 厚生労働省院内感染対策サーベイランス検査部門データを用いた本邦におけるリステリア症罹患率の推定. 病原微生物検出情報 Vol. 33(247-284), 2012年9月

5) 鈴木里和. 厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) 公開・還元情報の活用 保健医療科学 Vol. 61(324-330), 2012年8月

6) 鈴木里和 堀野敦子 見理剛 佐々木裕子 柴山恵吾 安井良則 谷口清州. 2011年流行時における *Mycoplasma pneumoniae* 感染症による入院患者の臨床的検討 病原微生物検出情報 Vol. 33(162-163), 2012年6月

7) 佐々木裕子, モリキューテス綱マイコプラズマ目とアコレプラズマ目の種における比較ゲノム解析, 日本マイコプラズマ学雑誌, 36: 4-7, 2012

8) 佐々木裕子, マイコプラズマのゲノム解析, 月刊 Mebio Vol. 29, No. 10, p.16-23, 2012

9) 佐々木裕子, 参考情報 A4, p. 299-305, 無菌製造法に関する製造指針と品質管理 第2版, 監修 齋藤 泉, じほう社, 2012年

10) 加藤はる BI/NAP1/027 クロストリジウム・ディフィシル感染症について. 感染と消毒 19 (2) 25-27. 2012.

11) 栗本真起子, 入江由美, 杉村 悟, 山本明彦, 高橋元秀, 大里絵美, 山磨達郎: 瘡蓋より菌の分離された破傷風の一症例, 岡山医学検査, 49(1), 19-22, 2012.

12) 蒲地一成. 百日咳の迅速診断法. 小児科臨床. 2012 65(12):2559-63.

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Shibayama K., Kato H.: Molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infections (CDI) in Japan. The 9th Taiwan-Japan symposium, September 21, 2012, Taipei, Taiwan.

2) Shibayama K., Mori S.: Structural and functional analyses on *Mycobacterium tuberculosis* proteins. The 9th Taiwan-Japan symposium, September 21, 2012, Taipei, Taiwan.

3) Shibayama K., Matsui M., Suzuki M., Suzuki S.: NDM-1. NIID-NIHE meeting on Collaborative Research Programme, 1st March 2013, Shinjuku, Tokyo.

4) Matsui M, Suzuki S, Shibayama K, Arakawa Y: Application of pyrosequencing assay for rapid detection of epidemic clonal lineage of *Acinetobacter baumannii*. 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents Chemotherapy, September 2012, San Francisco, USA.

5) Kenri T, Horino A, Matsui M, Sasaki Y, Suzuki S, Narita M, Ohya H, Okazaki N, Shibayama K. Complete Genome Sequence of *Mycoplasma pneumoniae* Subtype 2 Variant Strain 309. 19th International Congress of International Organization for Mycoplasma (IOM), Toulouse, France, July15-20, 2012

6) Nakane D, Kenri T, Matsuo , Miyata M. Systematic Identification and Localization of Component Proteins Based on Isolated Cytoskeletal Structure of *Mycoplasma pneumoniae*. 19th International Congress of International Organization for Mycoplasma (IOM), Toulouse, France, July15-20, 2012

7) Kenri T and Shibayama K. Current Status of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Japan. United States – Japan Cooperative Medical Sciences Program Acute Respiratory Infections Panel Meeting, Singapore March 13, 2013

8) Kato H., R. Tachibana, E. Yamada, M. Senoh, K. Adachi, C. Inoue, T. Inamatsu Bacteremia and splenic abscess due to *Clostridium difficile* without intestinal infections: a case report. 4th International *Clostridium difficile* Symposium. September 2012, Bled, Slovenia.

9) Niwa Hidekazu, Haru Kato, Mitsutoshi Senoh, Seiji Hobo, Yuta Kinoshita, Kazuhisa Hariu, Kazuomi Oku, Taisuke Kuroda, Kenji Nakai. Isolation of PCR ribotype 078 *Clostridium difficile* from five cases of fulminant colitis in Thoroughbred Racehorses. 4th International *Clostridium difficile* Symposium. September 2012, Bled, Slovenia.

10) Tagashira Yasuaki, Akira Nakamura, Mitsutoshi Senoh, Haru Kato. Two cases of fulminant colitis due to binary toxin-positive *Clostridium difficile*, which was neither PCR ribotype 027 nor type 078. 4th International *Clostridium difficile* Symposium. September 2012, Bled, Slovenia.

11) Murabata Mayumi, H Kato, H Yano, and K Oinishi. Evaluation of culture media for *Clostridium difficile* isolation from environmental surfaces. 4th International *Clostridium difficile* Symposium. September 2012, Bled, Slovenia.

12) Senoh M, Mizuno T, Ghosh-Banerjee J, Colwell RR, Nair

GB, Takeda Y. A factor that converts VBNC *Vibrio cholerae* to culturable state from human colonic epithelial cell HT-29: identification as Catalase. 112th General Meeting American Society for Microbiology, June 2012, San Francisco, California

13) Senoh M, Kato H, Shibayama K. Rapid detection method of live *Clostridium difficile*. 4th International *Clostridium difficile* Symposium, September 2012, Bled, Slovenia.

14) Senoh M, Ghosh-Banerjee J, Colwell RR, Nair GB, Takeda Y. Identification of a converting factor for VBNC *Vibrio cholerae* to culturable state from human colonic epithelial cell HT-29. 34th Naito Conference, October 2012, Sapporo, Japan

15) Rimbara E, Mori S, Matsui M, Suzuki S, Wachino J, Kawamura Y, Shen Z, Fox JG, Shibayama K.: Molecular epidemiologic analysis and antimicrobial resistance of *Helicobacter cinaedi* isolated from 7 hospitals in Japan. XXVth International Workshop of the Helicobacter Study Group. September 2012, Ljubljana, Slovenia.

16) Horino A, Kenri T, Matsumoto J, Fujito A, Katsukawa C, and Taniguchi K.: Genotyping of *Mycoplasma pneumoniae* *pl* genes detected in Japan from 2009 to 2012. The 19th meeting of International Organization of Mycoplasma. July 2012, Toulouse, France.

18) Otsuka N.: *Bordetella holmesii*: a newly recognized human respiratory pathogen in Japan. The 9th Taiwan-Japan symposium, September 2012, Taipei, Taiwan.

2. 国内学会

1) 松井真理、鈴木里和、鈴木仁人、柴山恵吾、荒川宜親. パイロシークエンスを用いた *Acinetobacter baumannii* 流行株の迅速検出方法の検討. 第 41 回薬剤耐性菌研究会, 2012 年 10 月, 岐阜県下呂

2) 松井真理、鈴木里和、鈴木仁人、荒川宜親、柴山恵吾. パイロシークエンスによる一塩基多型検出法を用いたアシネトバクター流行株の新規スクリーニング方法の検討. 第 86 回日本細菌学会総会, 2013 年 3 月, 千葉

3) 板野綾、今村梓、榊原勝、鈴木里和、柴山恵吾. VanD5 型バンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium* の 1 症例第 24 回日本臨床微生物学会総会, 2013 年 2 月, 横浜

4) 村田正太、渡邊正治、斎藤知子、宮部安規子、瀬川俊介、佐海知子、外山雅美、長野則之、鈴木里和、柴山恵吾、菅野治重、野村文夫. 熱傷患者より分離された多剤耐性 *Klebsiella pneumoniae* について. 24 回日本臨床微生物学会総会, 2013 年 2 月, 横浜

5) 鈴木里和、堀野敦子、安井良則、谷口清州、柴山恵吾 2011 年流行時における *Mycoplasma pneumoniae* 感染症による入院患者の臨床的検討. 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

6) 佐々木裕子、モリキューテス綱マイコプラズマ目とアコレプラズマ目の種における比較ゲノム解析. 第 39 回日本マイコプラズマ学会, 2012 年 5 月 23-25 日, 盛岡

7) 見理 剛 次世代型 DNA シークエンサーによるマイコプラズマゲノムの解析研究 日本マイコプラズマ学会 第 39 回学術集会 2012 年 盛岡 5 月 24 日-25 日

8) 川北祥人、中根大介、松尾里沙、見理 剛、宮田真人 ヒト肺炎 *Mycoplasma pneumoniae* の滑走運動装置と構成タンパク質の構造解析 日本生物物理学会 第 50 回年会 2012 年 9 月 22~24 日 名古屋

9) 川北祥人、中根大介、松尾里沙、見理 剛、宮田真人 ヒト肺炎 *Mycoplasma pneumoniae* の滑走運動装置と構成タンパク質の構造解析 日本細菌学会 第 86 回総会 2013 年 3 月 18~20 日 千葉

10) 加藤はる: 「特別講演」 *Clostridium difficile* 感染症について. 平成 24 年度馬防疫検討会「馬感染症研究会・研究部会」. 2012 年 10 月、栃木県.

11) 加藤はる: CDI について. 第 2 回感染性腸炎研究会症例検討会. 2013 年 1 月、東京.

12) 加藤はる: シンポジウム 5 やるべき検査・やめるべき検査、*Clostridium difficile* の培養検査. 第 24 回日本臨床微生物学会総会. 2013 年 2 月、横浜.

13) 加藤はる: シンポジウム 9 感染症の隔離基準と解除基準、*Clostridium difficile* 感染症の感染管理. 第 28 回日本環境感染学会総会. 2013 年 3 月、横浜.

14) 加藤はる: イブニング・セミナー 最近の *Clostridium difficile* 感染症例から. 第 43 回日本嫌気性菌感染症研究会. 2013 年 3 月、名古屋.

15) 妹尾充敏, 加藤はる: 栄養型毒素産生性 *Clostridium difficile* の新規検査法. 第 28 回日本環境感染学会総会, 2013 年 3 月, 横浜

16) 水野環, 今村大輔, 妹尾充敏, 三好伸一, 竹田美文, 篠田純男: インドコルカタ市における環境水からの VBNC *Vibrio cholerae* の単離. 第 86 回日本細菌学会総会, 2013 年 3 月, 千葉

17) 河野智美、須藤正之、佐野哲也、山本明彦、梅原成子、青木佳代、石川和彦、滋賀県内のイヌ・ネコにおけるジフテリア毒素産生性コリネバクテリウム・ウルセランスの分布調査結果公衆衛生学会 2013 年 2 月, 滋賀.

18) 畠山理沙、梅田薫、阿部拓人、松村国彦、小笠原準、小宮貴子、岩城正昭、山本明彦、長谷篤、真田秀一、大

阪市のイヌ・ネコにおけるジフテリア毒素産生性コリネバクテリウム・ウルセランス保菌状況調査、日本獣医公衆衛生学会(近畿) 2012年10月、大阪。

19) 林原絵美子、柴山恵吾: *Helicobacter cinaedi* の分子疫学的解析と薬剤感受性. 第18回日本ヘリコバクター学会学術集会. 2012年6月. 岡山.

20) 林原絵美子、森茂太郎、金玄、柴山恵吾: Role of γ -glutamyl transpeptidase and asparaginase in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. 第86回日本細菌学会. 2013年3月. 幕張.

21) 森茂太郎、金玄、林原絵美子、柴山恵吾: *Mycobacterium avium* 由来 MAV_3489 と *M. smegmatis* 由来 MSMEG_2932 の機能解析. 日本農芸化学会 2013年度大会. 2013年3月. 仙台.

22) 森茂太郎、金玄、林原絵美子、荒川宜親、柴山恵吾: 結核菌由来ニコチン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼの機能解析. 第86回日本細菌学会総会. 2013年3月. 幕張.

23) 金玄、森茂太郎、林原絵美子、柴山恵吾: メタボリズムに関与する結核菌のキノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼの機能解析. 第86回日本細菌学会総会. 2013年3月. 幕張.

24) 堀野敦子: 2012年のマイコプラズマ流行を考える. 日本マイコプラズマ学会第40回学術集会. 2013年5月. 盛岡.

25) 堀野敦子、山根一和、柴山恵吾、阿戸 学: LAMP法による *Burkholderia pseudomallei* と *Burkholderia mallei* の検出. 日本細菌学会第86回総会. 2013年3月. 幕張.

26) 金玄、福富康夫、向井徹、横山和正、中島千絵、森茂太郎、柴山恵吾、鈴木定彦: らい菌由来 DNA ジャイレースの性状解析. 第85回ハンセン病学会総会. 2012年6月. 札幌.

27) 渡邊峰雄、山口哲矢、大塚菜緒、蒲地一成. *Bordetella holmesii* に対する新規ワクチンの開発. 第86回日本細菌学会総会, 2013年3月, 幕張

28) 渡邊峰雄、山口哲矢、大塚菜緒、蒲地一成. 国内で分離された *Bordetella holmesii* に対する DPT ワクチンの効果. 第16回日本ワクチン学会学術集会, 2012年11月, 横浜

29) 砂川富正、神谷元、八幡裕一郎、松本道明、羽賀将衛、蒲地一成. 強化サーベイランスにより得られるわが国の百日咳の姿. 第16回日本ワクチン学会学術集会, 2012年11月, 横浜

30) 蒲地一成、池田徹也、伊瀬郁、松本昌門、石畝史、

烏谷竜哉、江藤良樹、山下和予、柴山恵吾、多屋馨子、岡部信彦. 百日咳菌凝集素価法の診断精度について. 第86回日本感染症学会総会, 2012年4月, 長崎

31) 久保田真由美、佐々木裕子、柴山恵吾、荒川宜親. パルトネラ感染症における血清診断用抗原としてのヘミン結合タンパク質. 第86回日本細菌学会総会, 2013年3月, 幕張

32) 浅井大輔、金本大成、福田靖、寺久保繁美、諸熊一則、柴山恵吾、中島秀喜. 次世代医用材料の開発: 薬物徐放のための生体吸収性注射ゲル. 第72回神奈川県感染症医学会, 2012年9月, 横浜

33) 福田靖、柴山恵吾、中島秀喜. 日本で接種されている DPT ワクチンと Hib ワクチンの混合化による影響: 破傷風の免疫原性に関して. 第73回神奈川県感染症医学会, 2013年3月, 横浜

3. その他(紀要・ホームページ等)

1) 森茂太郎、和知野純一、荒川宜親、柴山恵吾. 結核菌由来 Rv2613c タンパク質の Ser147Gln 変異体における結晶学的諸性質. Photon Factory Activity Report 2011 #29 Part B (2012), p333.