

5. 細菌第二部

部長 柴山 恵吾

概要

細菌第二部は、ジフテリア、百日咳、結核、インフルエンザ菌感染症、マイコプラズマ感染症などの細菌性呼吸器感染症、破傷風、ボツリヌス症、クロストリディオイデス・ディフィシル感染症などの偏性嫌気性細菌感染症、ヘリコバクター属菌等による日和見感染症や慢性感染症、鼻疽、類鼻疽などの希少感染症、猫ひっかき病など一部の人獣共通感染症について予防・診断・治療およびそれらに関するレファレンス業務にかかわることを所管する。これらの感染症の原因となる細菌について病原性、薬剤耐性の分子機構の解明や分子疫学解析、新規の薬剤やワクチン、診断法開発を行う。また、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、百日せきワクチン、BCG ワクチン、Hib ワクチン、精製ツベルクリン、抗毒素などの生物学的製剤の品質管理試験およびそれらの品質管理に必要な標準品に関すること、無菌性保証に関すること、並びにそれらのレファレンス業務を行う。これらの感染症の研究やワクチン等生物学的製剤の品質管理に関して国際協力も行う。

細菌第二部は研究業務の他、特にワクチン等生物学的製剤の品質管理業務ならびに所掌する感染症に関するレファレンス等行政的な業務が非常に多い。2019 年度において特記すべき行政検査事例では、兵庫県の医療機関において発生した CDI 院内アウトブレイク事例と、埼玉県で発生し、埼玉県および千葉県から各々届出がなされたボツリヌス食中毒事例があげられる。2 事例とも臨床検体解析を実施すると同時に、状況に応じてこれらの感染症の特性について医療機関あるいは自治体等に解説するなど積極的な対応支援を行った。また、*Corynebacterium striatum* による医療関連感染事例について行政検査依頼があり、今後注意が必要な感染症と考えられた。

人事では、1 月 1 日付で小出健太郎研究員が第一室に着任し、3 月 31 日に持田恵子主任研究官と岩城正昭主任研究官が定年退官した。

業績

調査・研究

I. インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) ならびに細菌性髄膜炎起因菌に関する研究

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症例の特徴を解析し、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 96% で殆どを占め、その他血清型 b、e、f が数株分離された。これまでに分離された 250 株の 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。アンピシリン非感受性急激な増加は見られなかった。[久保田眞由美、見理剛、柴山恵吾、村上光一、(感染症疫学センター)、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起因菌株の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 b 型インフルエンザ菌 (Hib) 分離数は、Hib ワクチン定期接種開始後の 2013 年以降 1 以下になったものの、2018 年に接種歴無または不明の 2 症例から分離された。非 b 型莢膜菌としては、2017-2018 年に f 型菌が分離された。2019 年には、e 型菌が 1 症例から、また Non-typable *H. influenzae* (NTHi) が 10 症例から分離された。薬剤感受性検査結果については、2019 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 27% で、2008 年の 64% と比べても低くなっている。メロペネム感性株で 91%、セフトキサシム、セフトリアクソン感性株でそれぞれ 100% であった。[佐々木裕子、久保田眞由美、見理剛、柴山恵吾]

II. *Clostridium difficile* 感染症に関する研究

1. 日本の *Clostridioides difficile* 感染症疫学研究

前方視多施設疫学研究については、最終的に 3 編の論文としてまとめられた。[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

ベトナム National Institute of Hygiene and Epidemiology (NIHE) との共同研究では、Nguyen Thuy Tram との共同研究

内容としてハノイの医療機関における集中治療室における *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) の調査および loop-mediated isothermal amplification (LAMP) を用いた検査法の応用・評価とすることを決め、準備をはじめた。また、教育啓蒙ツールのひとつとして、病原微生物検出情報 (IASR) 41(3)「日本の *Clostridioides difficile* 感染症」特集号の特集記事をまとめ、情報発信を開始した。[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

FMT 前後の患者糞便およびドナーの糞便のメタゲノム解析およびメタボローム解析の結果が出揃ったことから、論文執筆を開始した。[妹尾充敏、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、健常人の糞便に注目し、健常人の糞便が *C. difficile* に及ぼす効果を調べたところ、健常人の糞便中には *C. difficile* の増殖を抑制する成分が含まれていることが明らかになった。また、この成分はいかなるタイプの *C. difficile* にも有効であることが示された。[妹尾充敏、加藤はる]

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

2019 年も *M. pneumoniae* の分離菌の収集と遺伝子型別、薬剤耐性率の調査を継続した。今年度は埼玉県と大阪府から 52 株を収集し、*pl* 遺伝子型別とマクロライド耐性の解析を行った。その結果、17 株が *pl* 遺伝子 1 型、19 株が 2 型、16 株が 2c 型であり、1 型よりも 2 型系統の菌が多く検出された (1 型 33%、2 型系統 67%)。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 11 株と 2c 型の 2 株だった。2 型の株は変異を有していなかった。全体としてはマクロライド耐性率は以前よりも低い傾向が続いている (25%)。1 型菌の多くがマクロライド耐性菌で、2 型系統の菌は感受性という傾向も続いているが、今年度は 1 型菌の感受性株も 6 株検出された (1 型菌の 35%)。

[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)、勝川千尋 (大阪府立大学)、見理剛、柴山恵吾]

2. クライオ電子顕微鏡による細胞接着タンパク質 P1 の立体構造解析

M.pneumoniae の接着器官の表面に存在する P1 タンパク質は分子量 170kDa の膜タンパク質で、分子量 130kDa の P40/P90 タンパク質と複合体を形成している。P1 タンパク質

はヒトの気道上皮細胞に存在するシアル酸オリゴ糖と結合する細胞接着タンパク質だと考えられている。膜貫通領域と C 末側のドメインを除いた組換え P1 タンパク質を大腸菌で大量発現させ精製した。この組換え P1 タンパク質の構造を調べるため、クライオ電子顕微鏡による構造解析を行った。組換え P1 をクライオ電子顕微鏡で観察すると、従来の凍結方法では気液界面に P1 が吸着してしまい、一方向からの粒子像しか観察できないという問題が生じた。そこで酸化グラフェンを支持膜として用い、P1 を吸着させたところ、様々な方向からの粒子像の撮影に成功し、分解能 2.8Å の詳細な立体構造が得られた。[川本晃太、加藤貴之、木下実紀、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]

3. *M.pneumoniae* の分子速度計

M.pneumoniae の HMW2 タンパク質は接着器官の内部に存在する細胞骨格様構造 (core) の主要な構成成分であり 200kDa の巨大なタンパク質である。HMW2 は N 末端を細胞の外側に、C 末端を内側に向けて整列し、約 200 nm の長さの core の中央部を形成している。HMW2 は大部分が α -ヘリックスのタンパク質であると考えられ 11 個の coiled-coil ドメインが予測されている。遺伝子操作によってこのドメインの数を増減させると、core の長さが変化するため、接着器官の長さも変えることができる。接着器官の長さを変えた *M.pneumoniae* の滑走運動速度を測定すると、接着器官が長いほうが滑走運動速度が速くなっていた。HMW2 は *M.pneumoniae* の滑走運動速度を変化させられる分子速度計であるといえる。[中根大介、村田幸樹、西坂崇之 (学習院大学)、見理剛、柴山恵吾]

IV. 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である *Corynebacterium ulcerans* 感染症の発生动向を把握するため、ヒト症例および動物からの分離株の収集と解析を行っている。2019 年度はヒト由来の 5 菌株、ネコ由来の 2 菌株を収集した。[岩城正昭: 山本明彦 (バイオセーフティ管理室)]

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

C. ulcerans のリボタイピングにおいて、特定の菌のパターンが、ゲノム配列から予想されるものと異なることを見出した (平成 29 年度年報)、今回、ゲノム DNA の修飾により特定の制限酵素サイトが切断されなくなるためにこの現象が発生することが明らかになった。[岩城正昭: 山本明彦 (バイオセーフティ管理室)、関塚剛、黒田誠 (病原体ゲノム解析研究センタ

一)]

V. 結核等抗酸菌に関する研究

1. らい菌由来 DNA ジャイレースの性状解析

らい菌由来 DNA ジャイレースの機能解析を行った結果、らい菌由来 DNA ジャイレースの至適温度が 30°Cであるのに対して、結核菌由来 DNA ジャイレースは 37°Cであることが明らかになり、菌の生育温度と一致していることが示された。一方、らい菌由来 DNA ジャイレースは 40°C以上の高温になると活性が無くなることが認められ、DNA ジャイレースがらい菌の温度感受性に深く関与していることが示唆された。[金玄、森茂太郎]

2. 抗酸菌由来 DNA ジャイレースの性状解析

抗酸菌由来 DNA ジャイレースの機能と構造の解析を行うことによって、抗酸菌の温度感受性と DNA ジャイレースの関連をさらに明らかにすることを目的として、種々の抗酸菌由来 DNA ジャイレースを大腸菌内で組換え体として発現させた。[金玄、森茂太郎]

3. 新規抗結核薬の開発に関する研究

化合物ライブラリーを用いて、低酸素条件下で強い抗結核菌活性を示す化合物を同定した。また、生薬抽出物に抗結核菌活性を示す化合物が含まれていることを明らかにした。[森茂太郎]

4. キノロン系抗菌薬の新規構造類縁体に関する研究

キノロン系抗菌薬の新規構造類縁体について検討を行い、本化合物がらい菌に対して抗菌活性を示すことを明らかにした。またドッキングシミュレーションの結果から、本化合物の DNA ジャイレースに対する結合サイトは既存のキノロン系抗菌薬とは異なることを明らかにした。[金玄、森茂太郎：前田百美(ハンセン病研究センター)]

VI. ヘリコバクター属菌に関する研究

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

H. pylori の薬剤感受性試験の標準化、サーベイランス手法について検討を行った。[柴山恵吾、林原絵美子]

2. *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、これまでの検討で細胞接着に寄与する可能性が示唆された。そこで HcaA の細胞外排出領域について大腸菌での発現系を構築し、得ら

れたタンパク質を用い、Caco-2 細胞への接着能を検討したところ、HcaA の細胞外排出領域に存在する RGD 配列が Caco-2 細胞への接着に寄与していることが示唆された。[林原絵美子、青木沙恵]

3. *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、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。*dnd* 遺伝子群のノックアウトにより優位に発現が変動する遺伝子について、*dnd* 遺伝子群との関連を検討中である。[林原絵美子、青木沙恵]

4. *Helicobacter suis* に関する研究

H. suis は主に豚の胃に生息し、ヒト胃にも感染する病原性細菌である。ヒト由来 *H. suis* は *Helicobacter pylori* とは異なり培養できなかったため、これまでマウス胃で継代維持でされていた。昨年度までにマウスで継代されていたヒト由来株の培養法を確立したことから、本年度、ヒト胃生検組織からの *H. suis* 培養を試み、複数の菌株を分離することに成功した。[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)]

VII. 百日咳菌および百日咳類縁菌に関する研究

1. マクロライド耐性百日咳菌の迅速検出法の開発

マクロライド耐性百日咳菌(MRBP)の迅速検出を目的にサイクリングプローブを用いた新規リアルタイム PCR 検出法を構築した。本法はマクロライド耐性に関与する百日咳菌 23S rRNA の A2047 を標的とし、変異型 (A2047G) と野生型 (non-A2047G) を鑑別可能な 2 種類のサイクリングプローブを使用した。構築した A2047G-cycleleave リアルタイム PCR 法は野生型と変異型を特異的に検出し、その検出感度は両者ともに約 20 コピーであった。本法は臨床分離株以外に臨床検体にも適用可能であり、MRBP の迅速検出に有用であると判断した。[蒲地一成、小出健太郎、大塚菜緒]

2. アジア地域における百日咳流行株の解析

台湾と日本における百日咳流行株の遺伝子型を比較解析した。台湾株 (n=48) は、MLVA 解析により 14 種類の遺伝子型に分類され、約 6 割が日本および欧米の流行株と同じ遺伝子型 MT27 を示した。MT27 株は SNP 型別により 5 種類のサブタイプに分類され、その多様度指数は 0.69 を示した。一方、日本の MT27 株 (n=231) は 10 種類のサブタイプに分類され、その多様度指数は 0.80 であった。台湾株と日本株の MT27 株について SNP 型を比較したところ、台湾株に特

微的な SNP 型 (SG11) の存在が認められた。日本と台湾における百日咳菌の集団構成はほぼ等しいものの、台湾では特徴的な百日咳流行株が存在することが判明した。[蒲地一成、小出健太郎、大塚菜緒 : Shu-Man Yao、Chuen-Sheue Chiang (台湾 CDC)]

3. 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 (*Pfim3*) にはアクチベーター *RisA* の結合モチーフ配列が存在する。ゲルシフトアッセイにより *RisA* と *Pfim3* の結合特異性を調べたところ、非標識ターゲット DNA の存在下では *RisA*-*Pfim3* 結合が阻害されるのに対し、非標識非ターゲット DNA 存在下では阻害が認められなかった。また、抗 *RisA* 抗体存在下では *RisA*-DNA-抗体複合体形成によるスーパーシフトが確認された。これらのことより、*RisA* は *Pfim3* に特異的に結合することが示された。[大塚菜緒、蒲地一成]

VIII. パルトネラ菌に関する研究

1. 路上生活者のパルトネラ菌に関する疫学調査

シラミ保有者からの血液および患者から分離された *Bartonella quintana* の IgG 抗体価、IgM 抗体価、*B. quintana* 遺伝子の有無について評価した。[久保田真由美 : 佐々木年則 (昆虫医科学部)、山岸拓也 (感染症疫学センター)、伊藤航人 (済生会中央病院)]

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

これまでに当部で同定した *B. pseudomallei* 11 株と保有株 4 株について MLST 解析を行った。これらのうち再発例が 2 例あった。解析の結果、ST は 12 種類であり、このうち 3ST は新規 ST であった。*B. pseudomallei* の ST は大きくアジア型とオーストラリア型に分かれるが、いずれもアジア型であった。詳細については継続して検討中である。また保有する *B. mallei* の MLST 解析についても検討を行う予定である。[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

2018 年度破傷風流行予測事業では、以前より使用してきた破傷風抗体価測定キット (KPA) とともに、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と同等の試薬を使用した。本調査において、新しいキットにおける結果にばらつきが認められたため、本事業に参加した 7 自治体に協力を求め、生データを収集し解析した。[岩城正昭、妹尾充敏、加藤はる : 小澤賢介、細野嘉史 (デンカ生研)]

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、USCDC、OUCRU、NIHE、WPRO と協議し、保健省と MOU を締結した。[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 2 施設に 4Plex リアルタイム PCR キット (2 キット) を供与した。[蒲地一成、柴田美幸、小出健太郎、大塚菜緒]

サーベイランス業務

I. 百日咳関係

1. 医療機関 (2 施設) からの依頼を受けて、百日咳様患者の病原体診断を 8 件実施した。また、*Bordetella* 属細菌の菌同定検査を 2 件実施した。[蒲地一成、大塚菜緒、柴田美幸、小出健太郎]

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. 破傷風トキソイド力価試験における代替法の開発

破傷風トキソ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、攻撃法と整合する結果が得られれば代替法として機能する可能性がある。平成 30 年度に採取したマウス血清を用いて ELISA 系の構築に着手し、現在定量性の確立を目指して実験を行っている。[岩城正昭]

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 測定法の検討を行った。[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。令和元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

(1)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、小宮貴子、妹尾充敏、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.5 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]

イ. 依頼試験として 1 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]

(2) 無菌試験

依頼試験として乾燥 BCG ワクチン(経皮用)8 件およびイムノブラダー(膀胱用)1 件の無菌試験を行った。

[佐々木裕子、増田まり子、久保田真由美、見理 剛]

国際協力関係業務

I. WHO 関係

1. Informal consultation on strengthening surveillance of antimicrobial resistance in the Western Pacific Region, (23-25 April, Manila)に参加し、日本の薬剤耐性サーベイランスを紹介しアジア途上国でのサーベイランス強化について議論するとともに、感染研が WHO collaborating center の指定を受けるための準備を進めた。[柴山恵吾]

研修業務

I. 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」の講義を行なった。(令和 1 年 5 月)[佐々木裕子]

II. ボツリヌス症の細菌学的検査に関する講習会

2019 年度は、参加希望自治体がなかったため、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。[岩城正昭、妹尾充敏、加藤はる、与那嶺澄代]

III. その他

1. 令和元年度国立保健医療科学院細菌学研修(国立感染症研究所村山庁舎 2019.11.4~11.7) [久保田真由美]

その他

I. 行政科学等に対する対応

1. 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2019(厚生労働省薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会)作成協力 [柴山恵吾、他薬剤耐性研究センター職員]

2. 日本薬局方生物試験法委員会に出席(4 回)し、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疑事例についての問い合わせに対応した。[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) Asai D, Fukuda T, Morokuma K, Funamoto D, Yamaguchi Y, Mori T, Katayama Y, Shibayama K, Nakashima H. Injectable Polypeptide Hydrogel Depot System for Assessment of the Immune Response-Inducing Efficacy of Sustained Antigen Release Alone. *Microbiol. Biosci.*, 2019 Oct;19(10):e1900167.2019 Oct;19(10):e1900167.

2) Akamatsu R, Suzuki M, Okinaka K, Sasahara T, Yamane K, Suzuki S, Fujikura D, Furuta Y, Ohnishi N, Esaki M, Shibayama K, Higashi H. Novel Sequence Type in *Bacillus cereus* Strains Associated with Nosocomial Infections and Bacteremia, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2019 May;25(5):883-890.

3) Tetsuka N, Hirabayashi A, Matsumoto A, Oka K, Hara Y, Morioka H, Iguchi M, Tomita Y, Suzuki M, Shibayama K, Yagi T. Molecular epidemiological analysis and risk factors for acquisition of carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* complex in a Japanese university hospital. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:126.

4) 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
- 5) 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.
- 6) Watahiki M, Kawahara R, Suzuki M, Aoki M, Uchida K, Matsumoto Y, Kumagai Y, Noda M, Masuda K, Fukuda C, Harada S, Senba K, Suzuki M, Matsui M, Suzuki S, Shibayama K, Shinomiya H. Single-Tube Multiplex Polymerase Chain Reaction for the Detection of Genes Encoding *Enterobacteriaceae* Carbapenemase. *Jpn J Infect Dis.* 2020 Mar 24;73(2):166-172.
- 7) Rimbara E, Suzuki M, Matsui H, Nakamura M, Kobayashi H, Mori S, Shibayama K. Complete Genome Sequence of *Helicobacter suis* Strain SNTW101c, Originally Isolated from a Patient with Nodular Gastritis. *Microbiol Resour Announc.* 2020 Jan 2;9(1):e01340-19.
- 8) Miyata M, Robinson RC, Uyeda TQP, Fukumori Y, Fukushima SI, Haruta S, Homma M, Inaba K, Ito M, Kaito C, Kato K, Kenri T, Kinoshita Y, Kojima S, Minamino T, Mori H, Nakamura S, Nakane D, Nakayama K, Nishiyama M, Shibata S, Shimabukuro K, Tamakoshi M, Taoka A, Tashiro Y, Tulum I, Wada H, Wakabayashi KI. Tree of motility - A proposed history of motility systems in the tree of life. *Genes Cells.* 2020 Jan;25(1):6-21.
- 9) Morimoto M, Kenri T, Ohmori T, Teshima K, Shibuya K, Sasakawa C, Suzuki M. Complete Genome Sequence of *Mycoplasma bovis* Strain KG4397, Isolated from Cattle in Japan. *Microbiol Resour Announc.* 2019 Oct 3;8(40):e00838-19.
- 10) Fumimoto R, Otsuka N, Kamiya H, Sunagawa T, Tanaka-Taya K, Kamachi K, Shibayama K. Seroprevalence of IgA and IgM antibodies to *Bordetella pertussis* in healthy Japanese donors: Assessment for the serological diagnosis of pertussis. *PLoS One* 2019; 14(7): e0219255.
- 11) Fumimoto R, Otsuka N, Sunagawa T, Tanaka-Taya K, Kamiya H, Kamachi K. Age-related differences in antibody avidities to pertussis toxin and filamentous hemagglutinin in a healthy Japanese population. *Vaccine* 2019; 37(18): 2463-9.
- 12) Kamachi K, Otsuka N, Fumimoto R, Ozawa K, Yao SM, Chiang CS, Luu LDW, Lan R Shibayama K, Watanabe M. A novel multilocus variable-number tandem repeat analysis for *Bordetella parapertussis*. *J Med Microbiol.* 2019; 68(11): 1671-6.
- 13) Senoh M, Kato H, Honda H., Fukuda T, Tagashira Y., Horiuchi H., Chiba H., Suzuki D., Hosokawa N., Kitazono H., Norisue Y., Kume H., Mori N., Morikawa H., Kashiwagura S., Higuchi A., Kato H., Nakamura M., Ishiguro S., Morita S., Ishikawa H., Watanabe T., Kojima K., Yokomaku I., Bando T., Toimoto K., Moriya K., Kasahara K., Kitada S., Ogawa J., Saito H., Tominaga H., Shimizu Y., Masumoto F., Tadera K., Yoshida J., Kikuchi T., Yoshikawa I., Watanabe T., Honda M., Yokote K., Toyokawa T., Miyazato H., Nakama M., Mahe C., Reske K., Olsen M.A., and Dubberke E.R. Performance of laboratory tests for detection for *Clostridioides difficile*: A multicenter prospective study in Japan. *Anaerobe* 2019; 60: 102107.
- 14) Honda H, Kato H, Olsen MA, Reske KA, Senoh M, Fukuda T, Tagashira Y, Mahe C, Dubberke ER; *Clostridioides difficile* infection Japan study group. Risk factors for *Clostridioides difficile* infection in hospitalized patients and associated mortality in Japan: a multi-centred prospective cohort study. *J Hosp Infect* 104(3):350-357.
- 15) Nei T, Hagiwara J, Takiguchi T, Yokobori S, Shiei K, Yokota H, Senoh M, Kato H. Fatal fulminant *Clostridioides difficile* colitis caused by *Helicobacter pylori* eradication therapy; A case report. *J Infect Chemother* 2020; 26:305-308.
- 16) Kim H, Fukutomi Y, Nakajima C, Kim YU, Mori S, Shibayama K, Nakata N, Suzuki Y. DNA gyrase could be a crucial regulatory factor for growth and survival of *Mycobacterium leprae*. *Sci Rep.* 2019;25;9(1):10815
- 17) Ouchi Y, Mukai T, Koide K, Yamaguchi T, Jong-Hoon Park JH, Kim H, Yokoyama K, Tamaru A, Stephan V. Gordon, Nakajima C, Suzuki Y. WQ-3810: A new fluoroquinolone with a high potential against fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis.* 2020; 120:101891
- 18) Kurniawati S, Mertaniasih NM, Ato M, Tamura T, Soedarsono S, Aulanni'am A, Mori S, Maeda Y, Mukai T. Cloning and Protein Expression of *eccB* 5 Gene in ESX-5 System from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biores Open Access.* 2020 Mar 31;9(1):86-93.

2. 和文発表

- 1) 林原絵美子、松井英則、鈴木仁人、中村正彦、柴山恵吾 *Helicobacter suis* SNTW101 株の培養成功と完全ゲノム配列の決定、日本ヘリコバクター学会誌、2020 21(2) 71 – 73.
- 2) 松井英則、林原絵美子、鈴木仁人、柴山恵吾 ヘリコバクター・スイス感染の迅速診断法の開発、日本ヘリコバクター

学会誌、2020 21(2) 121 – 127.

3) 佐々木裕子 インフルエンザ菌感染症(特集小児感染症のいまを読み解く)、小児科診療、2019 82(6) 715-719.

4) 見理剛 *Mycoplasma pneumoniae* 研究の 25 年とこれから、日本マイコプラズマ学会雑誌、2019 46 6-14.

5) 大倉啓輔、畑啓昭、山口高史、妹尾充敏、加藤はる 化学的腸管処置後に発症し重症合併症を伴った *Clostridioides difficile* 腸炎の1例 (特集:大腸手術における術前経口抗菌薬投与の是非). 日本外科感染症学会雑誌 2019; 16 (4):235-239.

6) 古川奈々、太田久美子、妹尾充敏、加藤はる 同一病棟におけるアウトブレイク発生を伴った *Clostridioides difficile* 重症例2例. 日本臨床微生物学会誌 2020;30(2):20-25.

7) 加藤はる 特集 小児の食中毒 II. 細菌性食中毒 ボツリヌス症. 小児科診療 2019; 9 (73) P1171-1176.

8) 徳永健吾、加藤はる、大崎敬子 高齢者での *Helicobacter pylori* 除菌治療の適応と問題点. 日本ヘリコバクター学会誌 2019; 21(1):21-29.

9) 加藤はる *Clostridioides difficile* 細菌学的検査について押さえておくべきポイント. Medicina 2019; 56 (12):1988-1992.

10) 岩城正昭 コリネバクテリウム・ウルセランス感染症. パムサジャーナル 2020; 32(1): 8-10.

11) 豊嶋弘一、田中宏幸、中西雄紀、坂部茂俊、石黒晶、岩城正昭、山本明彦 今月の症例 *Corynebacterium ulcerans* による偽膜形成咽頭炎. 日本内科学会雑誌 2020; 109(2), 273-281.

II. 学会発表

1. 国際学会

1) Shibayama K., National Surveillance of Antimicrobial Resistance In Japan. The 16th National Conference of Clinical Pharmacology on Anti-infective Agents, The fourth National Conference on Antimicrobial Resistance Surveillance, The third Peking University anti infection Forum. (口頭), 2019. June, Chengdu, China.

2) Kamachi K., Otsuka N. SNP genotyping of *Bordetella pertussis* epidemic strain MT27. The 16th Japan-Taiwan Symposium on Infectious Diseases, Sep. 2019, Japan.

3) Otsuka N., Fumimoto R, Shibayama K., Kamachi K. Fim3-mediated autoagglutination in *Bordetella pertussis*. 12th International Bordetella symposium. April 2019, Belgium.

4) Fumimoto R, Otsuka N., Kamiya H, Sunagawa T, Tanaka-Taya K, Kamachi K., Shibayama K. Seroprevalence of anti-*Bordetella pertussis* IgA and IgM in Japanese healthy people. 12th International Bordetella symposium. April 2019, Belgium.

5) Iwaki M., Senoh M., Komiya T., Kato H., Shibayama K. and Stickings P. Challenges with replacement of equine antitoxin standards. 19th European Workshop Meeting on Bacterial Protein Toxins (ETOX19) Davos, Switzerland, , 2019 年 6 月

6) Senoh M., Kato H., Komiya T., Shibayama K. and Iwaki M. Replacement of Japanese National Standard Botulinum Antitoxin, Equine Type A: Calibration Study at the NIID. 56th Annual Meeting of Interagency Botulism Research Coordinating Committee (IBRCC). Ellicott City, MD, USA, 2019 年 10 月

7) Mori S. Molecular mechanisms of antimicrobial resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. The 16th Japan-Taiwan Symposium on Infectious Diseases, Sep. 2019, Japan.

2. 国内学会

1) 柴山恵吾 「薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン:これまでとこれから」・JANIS にみる薬剤耐性菌の推移、第 67 回日本化学療法学会総会第 67 回日本化学療法学会総会、東京、2019 年 5 月

2) 柴山恵吾 若年者除菌の未来・中高生に対するピロリ菌対策について 感染症研究の専門家の立場から、第 25 回日本ヘリコバクター学会学術集会第 25 回日本ヘリコバクター学会学術集会、名古屋、2019 年 6 月

3) 柴山恵吾 私はこれで評価されて PI になれたのだと思います～PI になるには～第 93 回日本細菌学会総会、名古屋、2020 年 2 月

4) 林原絵美子、松井英則、鈴木仁人、中村正彦、柴山恵吾 *Helicobacter suis* SNTW101 株の培養成功と完全ゲノム配列の決定、第 25 回日本ヘリコバクター学会学術集会、名古屋、2019 年 6 月

5) 松井英則、林原絵美子、鈴木仁人、柴山恵吾、村山そう明、寺尾秀一、下山克、間部克裕、中村正彦 日本における gastric NHPH 感染研究の展開-培養、血清抗体を含めた新たな診断法-ヘリコバクター・スイス感染の迅速検査法の開発(II)、第 25 回日本ヘリコバクター学会学術集会、名古屋、2019 年 6 月

6) 林原絵美子、森茂太郎、金玄、鈴木仁人、柴山恵吾 Antimicrobial resistance in *Helicobacter cinaedi*, S12 本邦から世界に発信している薬剤耐性研究、創薬研究、第 93 回日本細菌学会総会、名古屋、2020 年 2 月

7) 松井英則、林原絵美子、鈴木仁人、柴山恵吾 ヘリコバクター・スイス感染症の診断のための定期健康診断の提案、第 93 回日本細菌学会総会、名古屋、2020 年 2 月

8) 見理剛 *Mycoplasma pneumoniae* 研究の 25 年とこれから(第 21 回 北本賞受賞講演)、日本マイコプラズマ学会第

- 46 回学術集会、札幌、2019 年 5 月
- 9) 村田幸樹、見理剛、中根大介、柴山恵吾、西坂崇之 *Mycoplasma pneumoniae* の細胞骨格の全長を定義する分子ものさし、日本マイコプラズマ学会第 46 回学術集会、札幌、2019 年 5 月
- 10) 中根大介、村田幸樹、見理剛、柴山恵吾、西坂崇之 *Mycoplasma pneumoniae* がもつ分子速度計、日本マイコプラズマ学会第 46 回学術集会、札幌、2019 年 5 月
- 11) 川本晃太、松本 優、加藤貴之、木下実紀、見理剛、森茂太郎、難波啓一、宮田真人 クライオ電子顕微鏡による *Mycoplasma pneumoniae* の細胞接着タンパク質 P1 の立体構造解析、日本マイコプラズマ学会第 46 回学術集会、札幌、2019 年 5 月
- 12) 大塚菜緒、文元礼、蒲地一成、柴山恵吾 Molecular prevalence of Fim3-highly producible sequence in *Bordetella pertussis*. 第 93 回日本細菌学会総会、名古屋、2020 年 2 月
- 13) 加藤はる 教育講演 27 日本の *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症の現状と課題. 第 93 回日本感染症学会総会・学術講演会、名古屋市、2019 年 4 月
- 14) 加藤はる 合同シンポジウム 5 *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症の感染源・感染経路. 第 93 回日本感染症学会総会・学術講演会、名古屋市、2019 年 4 月
- 15) 加藤はる *Clostridium difficile* 感染症の(CDI)細菌学的検査における感染管理. 第 8 回日本感染管理ネットワーク学会学術集会、徳島市、2019 年 5 月
- 16) 加藤はる ワークショップ 4, *C. difficile* 感染症の新展開 日本の *Clostridioides difficile* 感染症(CDI)の疫学. 第 1 回感染制御ソーシャルネットワークフォーラム. 仙台市、2019 年 8 月
- 17) 吉盛奈津美、藤本裕子、今井清隆、一幡結、長谷川香織、後藤孝文、具芳明、藤友結実子、田島太一、鈴木哲也、加藤はる、妹尾充敏 PCR-ribotype 027 株による *Clostridioides difficile* 感染症アウトブレイク事例. 第 35 回日本環境感染学会総会・学術集会 横浜市、2020 年 2 月
- 18) 岩城正昭. トピック: コリネバクテリウム・ウルセランス感染症 . 国立国際医療センター・感染研共催 第 5 回人獣共通感染症講習会、東京、2019 年 6 月
- 19) 岩城正昭 *Corynebacterium ulcerans* 感染症 -ジフテリア類似の人獣共通感染症. 第 19 回 人と動物の共通感染症研究会学術集会、東京、2019 年 10 月
- 20) 岩城正昭 *Corynebacterium ulcerans* による動物由来感染症について. 岡山県獣医師会公衆衛生講習会、岡山、2020 年 1 月
- 21) 岩城正昭 コリネバクテリウム・ウルセランス. 第 93 回日本細菌学会総会 ワークショップ 2「話題の感染症」、名古屋、2020 年 2 月
- 22) 金玄、福富康夫、中島千絵、Youn Uck Kim、森茂太郎、柴山恵吾、中田登、鈴木定彦 らい菌由来 DNA ジャイレースの性状解析に関する研究、第 92 回日本細菌学会、札幌市、2019 年 4 月
- 23) 金玄、森茂太郎、林原絵美子、柴山恵吾 BFF122 shows inhibitory activities against *M. tuberculosis* and *M. leprae* DNA gyrase、第 93 回日本細菌学会、名古屋市、2020 年 2 月
- 24) 森茂太郎、本田尚子、金玄、林原絵美子、柴山恵吾 Crystal structure of a diadenosine tetraphosphate phosphorylase from *Mycobacterium avium*、第 93 回日本細菌学会、名古屋市、2020 年 2 月
3. その他(紀要・ホームページ)
- 紀要
- 1)加藤はる いまさら聞けない *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI). Ignazzo 16 付録 2019. www.bdj.co.jp/s/ig16-dl/
- 2) 加藤はる、妹尾充敏 <特集> 日本の *Clostridioides difficile* 感染症. 感染症国立感染症研究所・厚生労働省健康局結核感染症課発行 病原微生物検出情報 Infectious Agent Surveillance Report (IASR) 41(3). <https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-vol41/9507-idx481.html>, <https://www.niid.go.jp/niid/ja/tsls-m/tsls-iasrtpc/9501-481t.html>