

5. 細菌第二部

部長 見理 剛

概要

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

2021 年度は、基礎的な研究として、国内外で新たに分離された百日咳菌、インフルエンザ菌、バルトネラ菌、コリネバクテリウム属菌、ボツリヌス菌、デフィシル菌などについて遺伝子型や薬剤耐性の解析が行われた。また、百日咳菌の新規検査法の評価や、鼻疽・類鼻疽菌の検査法の改良など、検査診断に関する研究が行われた。病原因子に関する研究では、マイコプラズマの細胞接着因子、ピロリ菌以外のヘリコバクター属菌の病原性などの研究が進められた。また、抗結核薬の開発をめざす基礎研究も進められた。さらに百日咳菌、破傷風菌、ウルセランス菌、ボツリヌス菌においてはゲノム解析に基づく分子疫学調査や系統分析も実施された。

生物学的製剤の品質管理に関連する研究は、動物愛護(3Rs)の観点から、マウスに苦痛を与えない破傷風トキソイドの力価測定法の開発、BCG ワクチンの力価測定を迅速に行う ATP 測定法の検討などが前年度から継続して行われた。

COVID-19 パンデミックの長期化により、細菌第二部が担当する感染症も検体収集や調査が困難となっているものがある。疫学調査の継続性に少なからず影響が出始めている。また、学術集会の多くもオンラインでの開催、参加となった。

人事では 4 月 1 日付けで妹尾充敏が第三室長に着任、5 月 1 日付けで見理 剛が部長に着任、12 月 1 日付けで油谷雅広研究員が第三室に着任した。12 月 31 日付けで小宮貴子研究員が退職した。

業績

調査・研究

I. 百日咳菌および百日咳類縁菌に関する研究

1. HIV 感染者の血液培養から分離された百日咳菌の解析

今般 HIV 感染者の血液培養から百日咳菌が分離され、分離菌の菌株解析を行った。菌株は各種抗菌薬に感受性を示し、遺伝子型別等においても特徴的な所見は認められなかった。一方、イムノブロットにより百日咳菌の主要抗原の産生を調べたところ、接着因子として知られる繊維状赤血球凝集素(FHA)および線毛(FIM)の産生を欠損していることが判明した。また、ゲノム解析によりこれらの原因となる遺伝子変異が特定された。患者は断続的な激しい咳症状を示した他、胸部 X 線では左上葉の肺炎および左下葉に多発の経気道的結節影を認めており、肺病巣が百日咳菌の血流への侵入門戸となった可能性が指摘された。

[大塚菜緒、小出健太郎、蒲地一成、脇本優司、柳川泰昭(国立国際医療研究センター)]

2. 百日咳菌抗原欠損株の質量分析菌種同定装置による同定精度

百日咳菌の菌分離・同定を伴う病原体検出では、質量分析菌種同定装置(MALDI-TOF MS)を用いた菌種同定法が広く利用されている。MALDI-TOF MS は非常に有用な検査法ではあるが、百日咳菌の同定ではしばしば難渋することが臨床で報告されていた。本研究では、百日咳菌の抗原欠損が MALDI-TOF MS による菌種同定の精度に与える影響を解析した。その結果、百日咳菌が主要抗原である繊維状赤血球凝集素(FHA)の産生を欠損すると、本法による同定精度が低下し、百日咳類縁菌である気管支敗血症菌と誤同定される確率が上昇することが明らかになった。

[大塚菜緒、小出健太郎、蒲地一成]

3. 東京都で分離されたマクロライド耐性百日咳菌の全ゲノム解析

2018 年に東京都で国内 2 例目となるマクロライド耐性百日咳菌が分離された。本研究では、東京都で分離されたマクロライド耐性百日咳菌の全ゲノム解析を行い、同年に国内 1 例目として大阪府で分離された耐性菌のゲノム情報と比較した。その結果、2 つの耐性菌は異なるゲノム構造をもち、複数の

遺伝子上に一塩基変異があることが確認された。このことは、東京都と大阪府で分離された 2 つの耐性菌が異なる菌株であることを示しており、マクロライド耐性百日咳菌が日本国内で広がっている可能性が示唆された。[小出健太郎、内谷友美(都健安研)、山口貴弘(大安研)、大塚菜緒、蒲地一成]

4. 新規承認された百日咳抗原検査法の精度評価

2021 年にイムノクロマト法による百日咳抗原検査が新規承認され、感染症発生動向調査における届出基準(検査所見)に追加された。本抗原検査キットは百日咳菌以外にパラ百日咳菌と *Bordetella holmesii* に交差することが知られており、本研究では *Bordetella* 属細菌に対する交差反応性を評価した。その結果、本検査キットは百日咳菌と同等な感度で百日咳類縁菌の 6 菌種(パラ百日咳菌、気管支敗血症菌、*B. holmesii*, *Bordetella trematum*, *Bordetella hinzii*, *Bordetella avium*)を検出し、百日咳菌と百日咳類縁菌の感染を鑑別できないことを確認した。[蒲地一成、小出健太郎]

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

1. 成人由来侵襲性インフルエンザ菌の解析

侵襲性インフルエンザ菌感染症の報告が義務化された 2013 年 4 月以降に分離された成人由来のインフルエンザ菌について、10 道県から報告された 357 症例について、分離された起因菌の同定、莢膜型別、抗菌薬感受性試験、遺伝子型別を実施。無莢膜型 (NTHi) が 95% を占め、その他血清型 b (0.6%)、c (1.4%)、f (3.4%) が分離された。MLST 解析では、特定の ST による発症の偏りは認められなかった。アンピシリンに対しては BLNAR 株が 13% を占めた。[久保田真由美: 平井晋一郎、村上光一(感染症危機管理研究センター)、大石和徳(富山県衛生研究所)]

2. 小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来菌株の解析

小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症の起因菌について莢膜型と主要抗菌薬に対する感受性調査を 1 道 9 県の 15 歳未満児を対象に 2007 年以降実施している。莢膜菌については、b 型インフルエンザ菌(Hib)が近年では、2020 年に 1 症例、2021 年に 1 症例から分離された。非 b 型の莢膜菌としては、2017 年以降、f 型菌、e 型菌が散見されたが、それに加え、a 型菌が 2020 年に 1 症例、2021 年に 2 例から分離された。また Non-typable *H. influenzae* (NTHi) が 2020 年に 5 症例、2021 年に 3 例から分離された。薬剤感受性検査結果については、2021 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 50%、メロペネム感性株が 88%、セフト

キシム、セフトリアキソン感性株がそれぞれ 100% であった。[佐々木裕子、久保田真由美]

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

M. pneumoniae の臨床分離株を収集し、遺伝子型と薬剤耐性の動向を調査している。しかし、COVID-19 パンデミックの影響により、マイコプラズマ肺炎の発生数が激減し、今年度は分離株が得られなかった。過去の分離株を利用して、遺伝子型別法の改良を行った。

[山崎勉(若葉こどもクリニック)、大屋日登美(神奈川県衛生研究所)、見理剛]

2. 肺炎マイコプラズマの細胞接着を阻害する抗 P1 モノクロー抗体の作用機序

P1 タンパク質は *M. pneumoniae* の細胞接着に必須な接着タンパク質複合体(Nap)の構成成分である。細胞接着阻害活性を示す抗 P1 モノクロー抗体 (P1/MCA4) の作用機序を調べるため、P1/MCA4 が認識するエピトープの分析を行った。また P1 と P1/MCA4 の Fab の結合体の構造解析を進めた。[David Aparicio, Ignacio Fita (IBMB-CSIC, Spain)、川本晃太、難波啓一(大阪大学)、宮田真人(大阪公立大学)、見理剛、森茂太郎]

IV. バルトネラ菌に関する研究

路上生活者のバルトネラ菌に関する疫学調査: 東京都内で救急搬送された路上生活者に着目し、服に付着したシラミおよび採血時の血液から、培養、PCR、IFA によりバルトネラ菌感染を評価し、報告した。[久保田真由美: 佐々木年則(昆虫医学部) 山岸拓哉(薬剤耐性研究センター)、足立智英(東京都済生会中央病院)]

V. ジフテリアおよび類似疾患に関する研究

1. *Corynebacterium ulcerans* 菌株の解析

ジフテリア類似の人獣共通感染症の原因菌である *C. ulcerans* の各種動物における分布を解析している。本年度はネコ由来の 12 菌株を収集した。また、カニクイザルからの菌分離(詳細は安全実験管理部年報参照)を継続した。[岩城正昭、妹尾充敏: 結城明香、米満研三、網康至、須崎百合子(安全実験管理部)]

2. *C. ulcerans* 実験室診断法の開発

C. ulcerans と 2 類感染症ジフテリアの原因菌 *C. diphtheriae* とを迅速に鑑別し、毒素遺伝子の有無を判別することは行政上極めて重要である。今回、島根県保健環境科学研究所感

感染症疫学部 川瀬遵細菌科長らと共同で、リアルタイム PCR により *C. ulcerans*、*C. diphtheriae* および *C. pseudotuberculosis* の鑑別と毒素遺伝子の有無の判別を同時に迅速に行なうことができる実験系を開発した。[岩城正昭、川瀬遵(島根県保健環境科学研究所)、酒井智健(島根県浜田保健所)、梅田薫(大阪健康安全基盤研究所)]

3. *C. rouxii* 菌株の解析

ネコ前腕皮膚病変から単離され、当初、質量分析により *Corynebacterium diphtheriae* と判定された菌株について検査および詳細な解析を行なった。本菌株はジフテリア毒素遺伝子陽性であったが毒素を産生せず、また、*rpoB* 遺伝子の相同性検索の結果から *C. rouxii* であることがわかった。*C. rouxii* は 2020 年に新たに提唱され *C. diphtheriae* から独立した種であるが、ジフテリア毒素遺伝子を有する菌株の報告はない。本件で単離された菌株は、世界初のジフテリア毒素遺伝子陽性 *C. rouxii* であった。[油谷雅広、岩城正昭、森田昌知(細菌第一部)、妹尾充敏]

VI. 破傷風に関する研究

1. 破傷風菌株の時間経過に伴う変化

約 10 年前に破傷風のアウトブレイクが起こったサル園の当時の環境分離株(サル分離株 1 株含む)と今年度、同一地域から分離した菌株の全ゲノム解析を行い、菌株の遺伝子レベルでの時間経過に伴う変化について検討することを目的とした。今年度は当該サル園の土壌の採取を行い、破傷風菌株の分離を行った。[金玄、妹尾充敏、山本明彦(安全実験管理部)、岩城正昭]

2. 動物種の異なる抗体による破傷風神経毒素の中和に関する影響

標準抗破傷風ヒト免疫グロブリン及び抗破傷風ウマ抗血清の効果並びに詳細な作用機序を明らかにするため、各抗体を用いて中和した破傷風神経毒素のマウスでの症状を観察する。そのための動物実験計画書を申請し、承認を受けた(承認番号:121131)。また、毒素抗毒素の結合部位について調べるため、エピトープマッピングを行った。現在、データの解析を行っている。[金玄、妹尾充敏、岩城正昭]

VII. ボツリヌス症に関する研究

1. 国内症例から単離されたボツリヌス菌のゲノム解析

これまでに日本国内で発生したボツリヌス症例の検査過程で単離されたボツリヌス菌のうち、23 菌株のゲノム DNA について次世代シーケンサーによる解析を行なった。[油谷雅広、見理剛、森田昌知(細菌第一部)、妹尾充敏]

2. ベトナム・ハノイでの食餌性ボツリヌス症

ハノイにおいて、これまでに食餌性ボツリヌス症は一例も報告されていない。本年度、ハノイで食餌性ボツリヌス症と診断された症例について、分離菌株のゲノム解析を行い、ハノイにおける食餌性ボツリヌス症の初の症例報告を行った。[妹尾充敏、Nguyen Thuy Tram (NIHE, Vietnam)、見理剛、森田昌知(細菌第一部)]

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

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

1996 年から 2016 年までの日本の CDI 疫学調査についてまとめ、論文化した。また、ベトナムでの CDI 疫学調査を継続しており、2020 年度の臨床分離株の型別を行った。[妹尾充敏、加藤はる(薬剤耐性研究センター)、Nguyen Thuy Tram (NIHE, Vietnam)]

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

抗菌薬に頼らない治療法を開発するため、健常人の糞便中に存在する *C. difficile* の増殖を抑制する成分の同定を試みており、本年度はいくつかの精製ステップを確定した。[妹尾充敏]

IX. 結核等抗酸菌に関する研究

1. 抗結核薬に対する新規耐性獲得機構の解明

抗結核薬のイソニアジド (INH) やピラジナミド (PZA)、キノロン系抗菌薬に対する結核菌の新規耐性獲得機構について明らかにすることを目標としている。INH は結核菌の菌体内において KatG タンパク質によって活性化されることから、KatG 上のアミノ酸変異と INH 耐性との関連について特に解析を進めている。今年度は、これまでに台湾で分離された INH 耐性結核菌から見出された KatG 上の新規アミノ酸変異の情報に基づいて、10 種類の KatG 変異体を大腸菌内で組換え体として発現させ、粗精製を行った。予備的な検討結果から、一部の変異体では KatG が示すカタラーゼ活性が低下していることが示唆された。[森茂太郎]

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

M. ulcerans 由来 DNA ジャイレースの変異体 (A91V、D95G) を作製し、キノロンによる阻害活性を測定した。その結果、変異体はキノロンによる阻害を受けにくくなっていた。さらに MOE を用いたドッキングシミュレーションを行い、詳しい相互作用について検討を行った。その結果、上記の変異が入ることによって立体構造の変化が認められ、キノロンとの結合

に影響を与えることが示唆された。[金玄、森茂太郎]

3. 新規抗結核薬の開発に関する研究

これまでに、結核治療のキードラッグであるリファンピシン (RFP) や INH に耐性を示す結核菌に対して顕著な抗菌活性を示す 18 品目の化合物を新規抗結核薬のリード化合物候補として見出しており、本年度はリード化合物候補の薬剤化を進めた。18 品目のリード化合物候補の中から新規抗結核薬の候補として有望な化合物を絞り込むため、マクロファージ内の結核菌に対する抗菌活性の測定を行った。その結果、化合物 A~C は 10 μ M (3~5 μ g/mL) の濃度で 85~88%の生育抑制効果を、30 μ M (10~16 μ g/mL) の濃度で 100%の生育抑制効果をそれぞれ示すことを明らかにした。また、化合物 D~F は 30 μ M (8~11 μ g/mL) の濃度で 97~99%の生育抑制効果を示した。また本実験の結果から、化合物 A~F は結核菌に対して上記の濃度において静菌的ではなく殺菌的に作用していることが示唆された。これらの結果から、化合物 A~F を新規抗結核薬の有望なリード化合物として同定した。[森茂太郎、田村敏生(ハンセン病研究センター)、前田百美(ハンセン病研究センター)]

X. ヘリコバクター属菌に関する研究

1. *Helicobacter suis* の病原性に関する研究

H. suis の Autotransporter protein である HsvA について、AlphaFold2 による立体構造予測解析を行った。得られた結果を元に、Passenger domain を 3 つに分けて大腸菌を用いた発現系を構築し、それぞれを抗原としたポリクローナル抗体を作製した。今後 HsvA の局在を明らかにするため解析を行う。また、*H. suis* 感染 AGS 細胞のトランスクリプトームを *H. pylori* などの他の *Helicobacter* 属菌感染の場合と比較する解析を行った。また *H. suis* 感染マウス胃粘膜の病態を *H. pylori* 感染マウス胃粘膜と比較した。[林原絵美子、青木沙恵、森茂太郎、鈴木仁人(薬剤耐性研究センター)、松井英則(北里大)]

2. Non-*H. pylori* *Helicobacter* 感染に関する臨床研究

H. suis などのヒト胃に感染する *H. pylori* 以外の *Helicobacter* 属菌 (non-*H. pylori* *Helicobacter*: NHPH) について、臨床分離株を用いた分子疫学的解析と薬剤感受性解析を行っている。これまでに収集した臨床分離株のゲノムを解読し、豚由来株および猿由来株のゲノムと比較するため系統樹解析を行った結果、これまでに分離されたヒト由来株は全て豚由来株から構成される Clade に分布していた。従って、これまでに分離されたヒト由来 *H. suis* 株は豚を起源とすることが確認された。また、これまでの臨床分離株の薬剤感受性

を測定した結果、*H. pylori* で問題となってるクラリスロマイシン耐性株はこれまでに分離されていない。今後も継続して菌株を収集し解析を進める。さらに、日本ヘリコバクター学会と AMED 研究班の共同で NHPH 感染実態調査のための多施設臨床研究を開始した。感染実態を把握するとともに、これまでに企業との共同研究で開発した NHPH 感染診断法の大規模評価を行う。

[林原絵美子、鈴木仁人(薬剤耐性研究センター)、松井英則(北里大)、柴山恵吾(名古屋大学)、徳永健吾(杏林大学)]

3. *Helicobacter cinaedi* の病原性に関する研究

H. cinaedi の autotransporter protein (*H. cinaedi* autotransporter protein A: HcaA) について、HcaA の細胞外排出領域を大腸菌で発現させ、立体構造解析を実施するために十分な精度でのタンパク質精製条件について検討を行った。今後、得られるタンパク質が構造解析に適しているか確認するため、引き続き検討を行う。また、*H. cinaedi* の *in vitro* 感染実験で菌体の免疫染色により感染菌数を評価した結果、HcaA 欠損株において細胞への接着菌数の減少が認められた。さらに、マウスを用いた感染実験においても、HcaA 欠損株において定着菌数に有意な減少が認められた。[林原絵美子、青木沙恵、森茂太郎]

4. *H. cinaedi* における新規ゲノム修飾に関する研究

H. cinaedi の clonal complex 9 に属する菌株群に特異的に存在する DNA の phosphorothioate modification (PT 化修飾) の役割を明らかにすることを目的にしている。これまでに PT 化修飾を行う *dnd* 遺伝子群のノックアウトにより発現変動が認められる遺伝子をトランスクリプトーム解析により明らかにしたことから、リアルタイム PCR での発現変動の確認と関連するフェノタイプの探索を行った。

[林原絵美子、青木沙恵、森茂太郎]

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

薬剤感受性試験とオキシダーゼ試験による *B. pseudomallei* スクリーニング法の報告があった。この方法は同定体制が整っていない検査室を対象とし、培養法に併用すると *B. pseudomallei* の検出経験のない検査室で同定の一助になると考えられた。このため保有する *B. pseudomallei* 株のうち 20 株を用いて検討した。その結果、報告通りアモキシシリン・クラバン酸に感性、ゲンタマイシンとコリスチンに耐性でオキシダーゼ陽性であった。ヒトから分離される可能性のある *Burkholderia* 属は異なる薬剤感受性パターンを示しており、

この方法は適用可能であると考えられる。

[堀野敦子]

XII. 流行予測事業に関する業務・研究

1. 破傷風流行予測事業に関する研究

破傷風抗体価測定キット(KPA)の代替品としてデンカ株式会社と共同研究で新しく開発しているキットの市販化に向け、検討を進めた。[妹尾充敏、岩城正昭]

レファレンス業務

1. ジフテリア毒素遺伝子検出用陽性コントロールの供与

質量分析計で *Corynebacterium diphtheriae* と同定された菌株がジフテリア毒素遺伝子を有するかを判別するための陽性コントロールを地方衛生研究所 7 施設、医療機関 1 施設に供与した。[妹尾充敏]

サーベイランス業務

I. 百日咳関係

1. 医療機関 1 施設からの依頼を受けて、百日咳様患者の病原体診断を 48 件実施した。遺伝子検査により 1 検体から百日咳菌、2 検体からパラ百日咳菌を検出した。

[小出健太郎、柴田美幸、蒲地一成]

品質管理に関する業務

I. 生物学的製剤の品質管理に関する研究

1. ヘモフィルス インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンの多糖含量試験の検討

混合ワクチンにおける Hib ワクチン成分の品質管理に用いる HPLC による多糖含量試験を検討した。[久保田真由美、森茂太郎、見理 剛]

2. 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、ELISA で得られた吸光度をレンジ分けしスコア化して統計処理することにより、攻撃法と非常によく整合する結果が得られた(令和 2 年度年報参照)。今回さらに検討を重ねた結果、吸光度のスコア化は必要なく、攻撃法スコアと吸光度そのものの間に、吸光度をスコア化した時以上の高い相関が得られることが判明した。今後はさらに検討を進め、代替法としての実用化を目指す。[岩城正昭、妹尾充敏]

3. ジフテリアトキソイド無毒化試験の代替法の開発

ウサギを用いて行っているジフテリアトキソイド無毒化試験

の代替法として、発育鶏卵を用いた方法の開発を試みている。10 日卵にジフテリアトキソイドを接種し、20 日卵の胎子を観察したところ、コントロールとは胎子の卵黄の回収に違いが認められた。[妹尾充敏、岩城正昭、嶋崎典子(ウイルス第三部)]

4. BCG 力価試験における ATP 測定法の検討

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

II. 国家検定、国家検査、収去検査、承認前検査、依頼試験について

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

1. 標準品、参照品の制定

今年度は標準品、参照品の制定を行ったものはなかった。

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. 17 ロットの書類審査を行った。[森茂太郎、持田恵子]

イ. 依頼試験として 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]

国際協力関係業務

I. WHO 関係

編纂にかかわった WHO laboratory manual for the diagnosis of diphtheria and other related infections 3rd ed. が刊行された。World Health Organization. 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/352275>. (M. Iwaki listed among contributors) [岩城正昭]

研修業務

I. ボツリヌス症の細菌学的検査に関する講習会

第 8 回ボツリヌス症の細菌学的検査に関する講習会を 2021 年 11 月 10 日から 12 日まで行った。北海道、福島県、大阪府、愛媛県から計 4 名の参加があった。[妹尾充敏、岩城正昭]

II. 生物学的製剤の品質保証に関する研修

国立保健医療科学院における「医薬品医療機器の品質確保に関する研修」コースにおいて「微生物管理と試験法」の講義を行なった（2021年5月18日）。[佐々木裕子]

その他

I. 日本薬局方関連

日本薬局方生物試験法委員会に出席し(4回)、日本薬局方第十八改正以降の原案作成に携わった。[佐々木裕子]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Wakimoto, Y, Otsuka N, Yanagawa Y, Koide K, Kamachi K, Shibayama K, et al. The First Reported Case of *Bordetella pertussis* Bacteremia in a Patient With Human Immunodeficiency Virus Infection. Open Forum Infect Dis. 2022; 9(3):ofac020.
- 2) Kenzaka T, Goda K., Kubota M, Takayanagi K, Kenri T, Shibayama K, Akita H. Invasive *Haemophilus influenzae* type a infection and polyarthritis in a 72-year-old Japanese man. J Infect Chemother. 2021 Jul 27(7):1084-1088.
- 3) Sasaki T, Adachi T, Itoh K, Kubota M, Yamagishi T, Hirao M, Isawa H, Oishi K, Shibayama K, Sawabe K. Detection of *Bartonella quintana* Infection among the Homeless Population in Tokyo, Japan, from 2013-2015. Jpn J Infect Dis. 2021 Sep 22;74(5):411-415.
- 4) Ishiguro N, Sato R, Kikuta H, Nakanishi M, Aoyagi H, Mori T, Nagano N, Tabata Y, Hazama K, Konno M, Yamanaka T, Azuma K, Tanaka H, Narita M, Morita K, Odagawa Y, Ishizaka A, Tsuchida A, Sasaki S, Horino A, Kenri T, Togashi T, Manabe A. Pl gene of *Mycoplasma pneumoniae* isolated from 2016 to 2019 and relationship between genotyping and macrolide resistance in Hokkaido, Japan. J Med Microbiol. 2021 Jun;70(6). doi: 10.1099/jmm.0.001365.
- 5) Nakane D, Murata K, Kenri T, Shibayama K, Nishizaka T. Molecular ruler of the attachment organelle in *Mycoplasma pneumoniae*. PLoS Pathog. 2021 Jun 10;17(6):e1009621. doi: 10.1371/journal.ppat.1009621.
- 6) Wake, K., Kikuchi, J., Uchida, M., Nemoto, M., Kaji, Y., Yokoyama, T., Suzuki, H., Fukushima, A., Yamamoto, A., Iwaki, M., Ono, K. Transmission of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* infection with airway

obstruction from cats to humans: A case report. Acute Medicine & Surgery. 2021; 8, e705. DOI: 10.1002/ams2.705.

- 7) Kawase, J., Sakai, T., Iwaki, M., Umeda, K., Fukuma, A., Fujisawa, N., Kawakami, Y., Hayashi, H., Wada, M. Rapid detection and discrimination of potentially toxigenic *Corynebacterium ulcerans* and *Corynebacterium pseudotuberculosis* by multiplex real-time PCR and amplicon melting curve analysis. J. Microbiol. Methods. 2022 Apr;195:106454. doi: 10.1016/j.mimet.2022.106454.
 - 8) Hoang LH, Nga TT, Tram NT, Trang LT, Ha HTT, Hoang TH, Anh DD, Yen PB, Nguyen NT, Morita M, Kenri T, Senoh M. First report of foodborne botulism due to *Clostridium botulinum* type A(B) from vegetarian home-canned pate in Hanoi, Vietnam. Anaerobe. 2022 Jan 8:102514. doi: 10.1016/j.anaerobe.2022.102514.
 - 9) Senoh M, Kato H. Molecular epidemiology of endemic *Clostridioides difficile* infection in Japan. Anaerobe. 2022 Apr;74:102510. doi: 10.1016/j.anaerobe.2021.102510.
 - 10) Hamabata T, Senoh M, Iwaki M, Nishiyama A, Yamamoto A, Shibayama K. Induction and Resuscitation of Viable but Nonculturable *Corynebacterium diphtheriae*. Microorganisms. 2021 Apr 26;9(5):927. doi: 10.3390/microorganisms9050927.
 - 11) Park J-H, Yamaguchi T, Ouchi Y, Koide K, Pachanon R, Chizimu JY, Mori S, Kim H, Mukai T, Nakajima C, Suzuki Y. Interaction of quinolones carrying new R1 group with *Mycobacterium leprae* DNA gyrase. Micob Drug Resist. 2021. 27(12):1616-1623.
 - 12) Yasuda T, Lee HS, Nam SY, Katoh H, Ishibashi Y, Yamagata Murayama S, Matsui H, Masuda H, Rimbara E, Sakurazawa N, Suzuki H, Yoshida H, Seto Y, Ishikawa S, Jeon SW, Nakamura M, Nomura S. Non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* (NHPH) positive gastric cancer. Sci Rep. 2022 Mar 21;12(1):4811.
2. 和文発表
- 1) 見理 剛. マイコプラズマ肺炎の分子疫学:P1 タンパク質に focus して.日本マイコプラズマ学会雑誌 第47・48合併号、39-41、2021.
 - 2) 加藤はる、妹尾充敏:日本の *Clostridioides difficile* 感染症の分子疫学 日本臨床微生物学雑誌 31:66-74. 2021.
 - 3) 園田有里、一宮優子、鳥尾倫子、實藤雅文、酒井康成、

入江剛史、田中弘二、塚本あすみ、山本信太郎、衣笠有紀、阿部有利、日高千恵、加藤はる、妹尾充敏:急性脳症との鑑別を要した乳児ボツリヌス症の1例 病原微生物検出情報 42:26. 2021.

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Oishi T, Kenri T, Ouchi K. Recent Trend of Pediatric *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Japan. The XXIII Biennial Congress of the International Organization for Mycoplasmology (IOM) November 1-4, 2021, Tel Aviv, Israel. Online.
- 2) Iwaki M, Yano H, Senoh M, Kenri T. Botulinum antitoxin, Equine: Standardization of Japanese National Standard and factors affecting potency. 57th Interagency Botulism Research Coordinating Committee Meeting (IBRCC). 2021/10/25-26, virtual.
- 3) Rimbara E, Suzuki M, Matsui H, Nakamura M, Morimoto M, Sasakawa C, Masuda H, Nomura S, Osaki T, Nagata N, Shibayama K, Tokunaga K. Characterization of *Helicobacter suis* isolated from human stomach. World Microbe Forum June 2021, Online.

2. 国内学会

- 1) 小出健太郎、山口貴弘、大塚菜緒、蒲地一成. 日本で分離されたマクロライド耐性百日咳菌の全ゲノム解析. 第104回日本細菌学会関東支部総会(オンライン開催)、2021年10月
- 2) 見理剛. マイコプラズマ肺炎の分子疫学:P1タンパク質に focus して. 第48回日本マイコプラズマ学会学術集会、2021年5月22-23日、東京(オンライン)
- 3) 見理剛. 肺炎マイコプラズマの遺伝子型、薬剤耐性と近年の国内分離株の動向. 衛生微生物技術協議会第41回研究会、2021年6月9-10日(オンライン)
- 4) 岩城正昭、矢野裕子、妹尾充敏、見理剛. A型ボツリヌス毒素抗毒素標準品の更新. 第25回日本ワクチン学会学術集会. 2021/12/4-6, 軽井沢.
- 5) 岩城正昭、小澤賢介、細野嘉史、山崎誠、見理剛、妹尾充敏. 毒素攻撃を行わない破傷風トキソイド力価試験代替法. 第25回日本ワクチン学会学術集会. 2021/12/4-6, 軽井沢.
- 6) 中村幸嗣、小林菜保、文元礼、森内巧、新谷亮、勝田知博、妹尾充敏. 乳児ボツリヌス症の1例. 第18回日本小児消化管感染症研究会. 2022/2/5. 中央区.
- 7) 春藤和代、石村さおり、小林敦子、妹尾充敏、加藤はる.

3 病棟で発生した *Clostridioides difficile* アウトブレイクの経緯. 第36回日本環境感染学会総会・学術集会. 2021/9/19-20. 名古屋.

- 8) 森茂太郎、田村敏生、前田百美、阿戸学、見理剛. 丹参由来天然化合物の tanshinones が示す抗結核菌活性. 日本農芸化学会 2022 年度大会. 2022 年 3 月, オンライン
- 9) 森茂太郎、田村敏生、前田百美、阿戸学、見理剛. 丹参由来天然物である tanshinones による抗結核菌活性. 第23回天然薬物の開発と応用シンポジウム. 2021年10月, オンライン
- 10) 林原絵美子. ヒト胃に感染するヘリコバクター・スイスについて. 第91回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第64回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第69回日本化学療法学会西日本支部総会. 2021年11月, 岐阜.
- 11) 林原絵美子、鈴木仁人、徳永健吾、間部克裕、南條宗八、松井英則、青木沙恵、森茂太郎、大野耕一、柴山恵吾、見理剛. *Helicobacter suis* などの *Non-Helicobacter pylori Helicobacter* の細菌学的特徴およびゲノム比較. 第27回日本ヘリコバクター学会学術集会. 2021年9月, オンライン
- 12) 青木沙恵、鈴木仁人、森茂太郎、柴山恵吾、大野耕一、見理剛、林原絵美子. イヌおよびネコの胃生検組織から分離された2つの新種 *Helicobacter* 属菌. 第27回日本ヘリコバクター学会学術集会. 2021年9月, オンライン
- 13) 青木沙恵、鈴木仁人、森茂太郎、柴山恵吾、大野耕一、見理剛、林原絵美子. イヌおよびネコの胃生検組織から分離された2つの新種 *Helicobacter* 属菌. 第104回日本細菌学会関東支部総会. 2021年10月, オンライン

3. その他(紀要・ホームページ等)

病原体検出マニュアル「侵襲性インフルエンザ菌感染症 2021年12月版」追加

https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/Invasive_Haemophilus_influenzae_disease20211228.pdf