

株でバイオフィーム形成量が増加していた。1566 株ではバイオフィーム形成量が低下していた (Fig. 4)。

- Fibronectin をコートすると 1566 と 1566*csrS* においてバイオフィーム形成量が増加していた。K23 を除く K 株において若干バイオフィーム形成が低下していた (Fig. 4)。

4) *S. pyogenes* のバイオフィーム形成に及ぼす血清の影響 ;

- なにもコートしない場合におけるすべての株において、TSB に血清を加えるとバイオフィーム形成が低下していた (Fig. 5)。
- 全ての株は、RPMI 培地において殆どバイオフィームを形成しなかった (Fig. 6)。
- 1566 株、及び K22 株においては、血清添加によってバイオフィーム形成量の若干の増加が見られた (Fig. 6)。

5) *S. pyogenes* のバイオフィーム形成に及ぼす albumin、collagen、fibronectin コートと血清の影響 (Fig. 7) ;

- Albumin をコートした場合は、血清を培地に入れても各菌株のバイオフィーム形成にあまり変化が認められなかった。
- Collagen をコートすると K 株においてなにもコートしていない場合に比べ血清を入れると著しくバイオフィーム形成が増加していた。
- Fibronectin をコートすると、すべての菌株で血清を入れると著しくバイオフィーム形成が増加していた。

6) 様々なタンパク質への *S. pyogenes* の

付着試験 (Fig. 8)

- *S. pyogenes* K22, K23 は付着が認められなかった。
- *S. pyogenes* K32 は collagen のみに付着していた。
- *S. pyogenes* 1566 は fibronectin のみに付着していた。
- Albumin (HSA) に結合する菌株は認められなかった。

D 考察 :

今回の研究では、咽頭炎由来の分離株である K 株は、バイオフィーム形成能が膿由来の 1566 株よりも高いことが明らかとなった。唾液をコートすると、各菌株ともにバイオフィーム形成が抑制されたことから、唾液には *S. pyogenes* の付着がバイオフィーム形成を阻害する物質が含まれていることが考えられる。またその K 株のバイオフィーム形成は、collagen をコートすると上昇することから、K 株が collagen と相互作用することが明らかとなった。実際に付着実験を行うと、K32 株は collagen と結合することが認められた。一方 1566 株は、fibronectin をコートするとバイオフィーム形成が上昇し、また fibronectin と結合することも認められた。膿由来の株は collagen に反応し咽頭炎由来の株は fibronectin に反応することは、*S. pyogenes* の中でそれぞれの疾患状態に応じて、宿主において相互作用する物質が異なることが考えられる。このような菌の性質が特徴的な疾患発症の進行に繋がった可能性も考えられる。

培地に牛血清を加えるとなにもコートしていない場合、各菌株においてバイオフィームが抑制された。しかし、collagen や fibronectin をコートすると、各菌株

ともバイオフィルム形成が上昇し、特に fibronectin でコートすると全ての菌株においてバイオフィルム形成が著しく上昇していた。collagen をコートした場合は、血清を入れない場合と同様に K 株において著しく上昇していた。血清が培地に入ることは、栄養が豊富になりバイオフィルム形成の性質上、形成力が低下することが考えられる。しかし、collagen や fibronectin をコートするとむしろバイオフィルム形成が上昇するということは、*S. pyogenes* の特異物質との付着性と血清の含まれる条件下での活性化が局所における疾患進行および憎悪に関する一つのメカニズムになるかもしれない。

1566 と 1566*csrS* を比較すると、1566*csrS* は、1566 よりもバイオフィルム形成が低下していた。1566*csrS* は、CsrRS 二成分制御系のセンサーキナーゼをコードする遺伝子のミュータントである。この遺伝子は莢膜や毒性因子を制御しているため、そのシステムが付着やバイオフィルム形成に何らかの影響を与えている可能性が考えられた。バイオフィルム形成をしないほうが、細胞への侵入を考えた場合、有利ではないかとも考えられる。1566*csrS* は劇症型と考えられるため、上皮細胞に付着しバイオフィルム形成をしにくい能力はむしろ劇症型になるために有用な一つの性質なのかもしれない。

バイオフィルム形成と *S. pyogenes* の劇症型レンサ球菌感染症との関係は、今後さらなる検討が必要と考えられる

E 結論

分離された菌株は、疾患状態の違いでバイオフィルム形成能および付着蛋白質

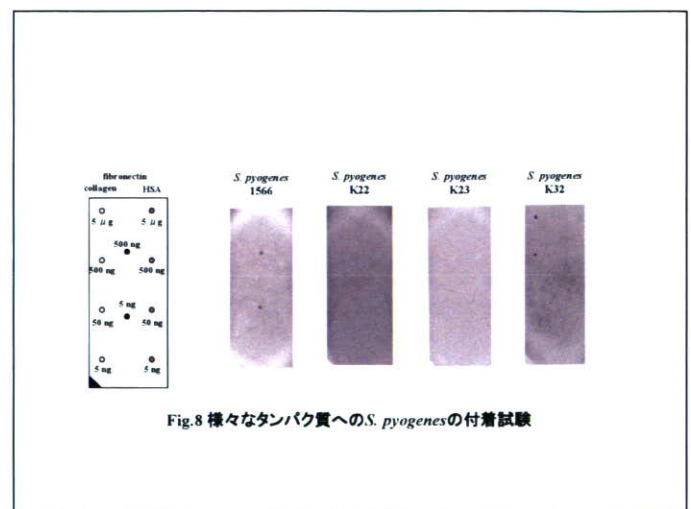
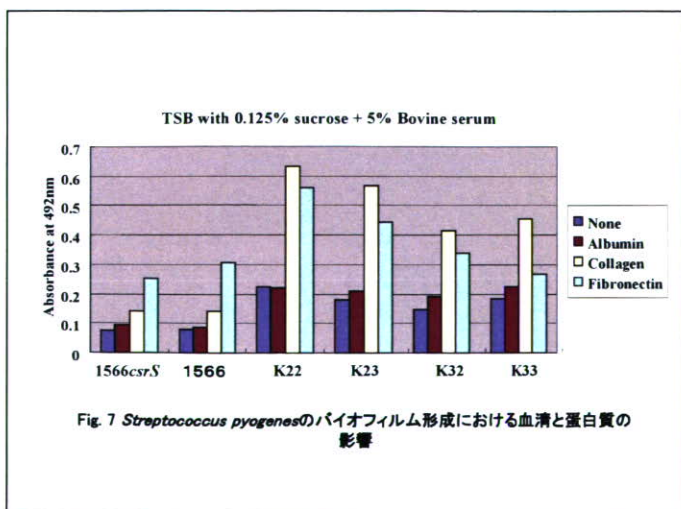
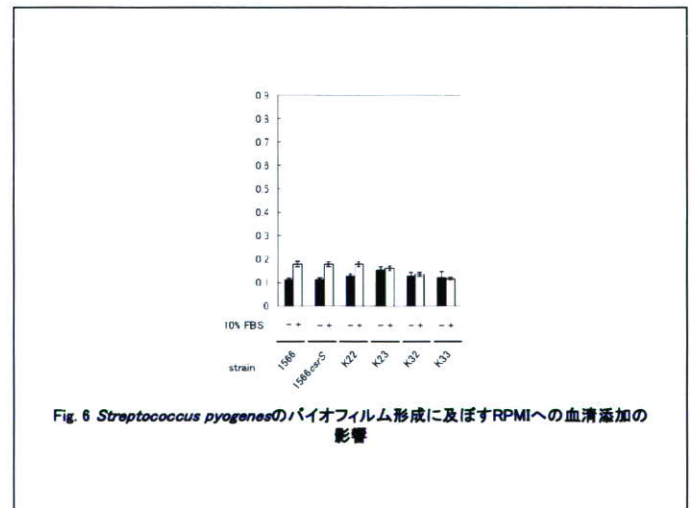
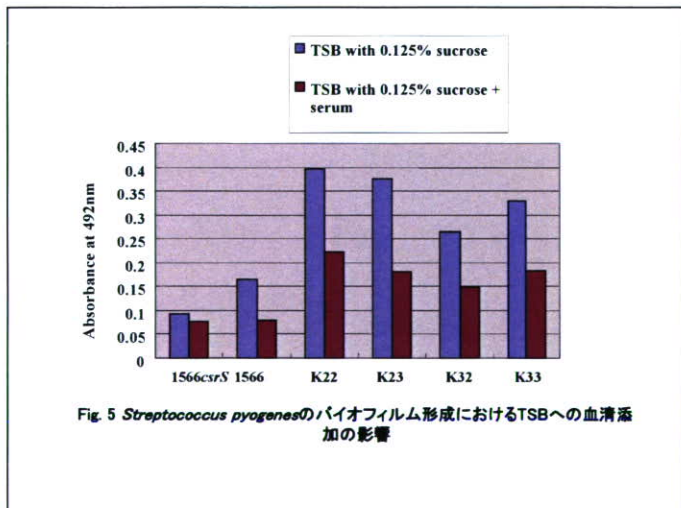
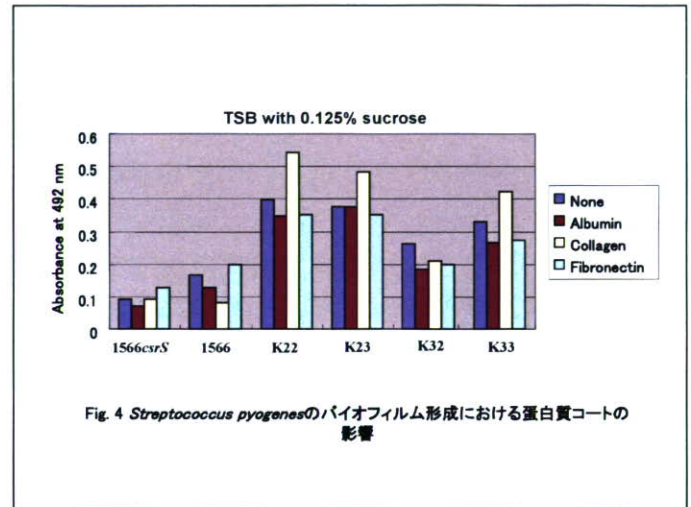
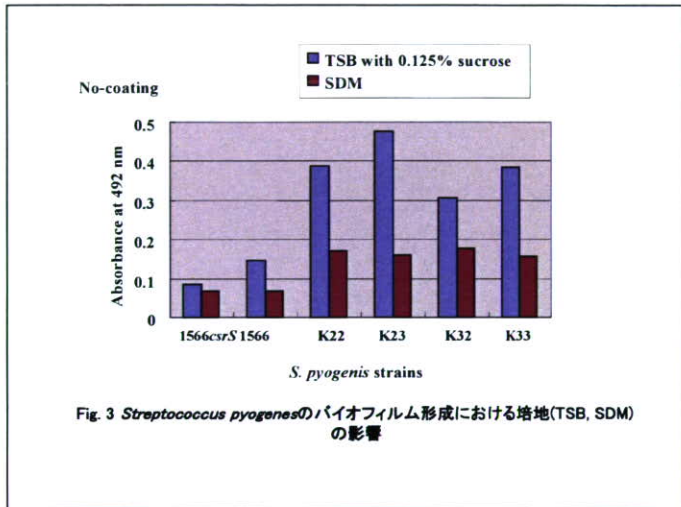
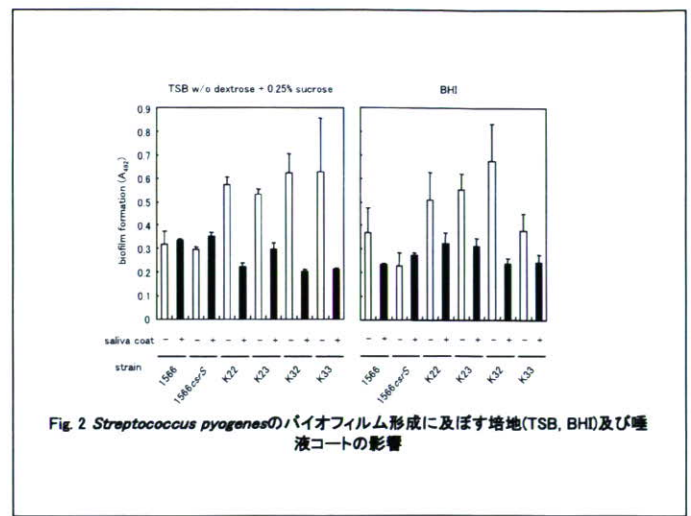
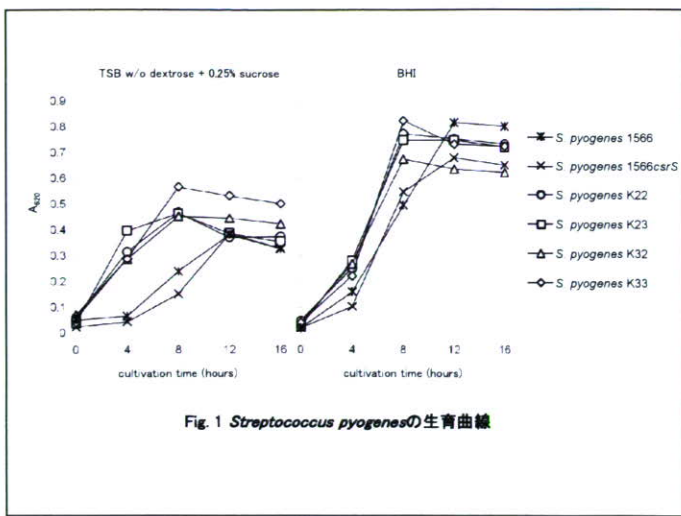
の違いがあることが明らかとなった。血清により付着蛋白質を介するバイオフィルム形成能が高くなった。CsrRS による莢膜の制御は、*S. pyogenes* のバイオフィルム形成に参与している可能性が明らかとなった。

F 論文および学会発表

特になし

G 知的所有権の取得状況

特になし



厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

新規に発生しているレンサ球菌による劇症型感染症の臨床的・細菌学的解析と
診断・治療に関する研究

動物実験モデルによるレンサ球菌感染症メカニズムの解明と治療に関わる基礎的研究

分担研究者 松井 英則 北里大学大学院感染制御科学府&北里生命科学研究所
免疫機能制御学研究室、講師

研究要旨

補体系の活性化を制御する因子である Membrane cofactor protein (MCP,CD46)は、全ての有核細胞で発現している。一方、ヒト CD46 は A 群レンサ球菌（group A streptococci: GAS）の M 蛋白質の受容体となることが知られている。そこで、ヒト CD46 発現トランスジェニック（hCD46Tg）マウスを用いた GAS による劇症型感染症の感染モデルの構築を目指した。野生型(WT)マウス及び hCD46Tg マウスへ劇症型の GAS472 株を後肢足蹠部（footpad）へ（ 10^6 あるいは 10^7 CFU）投与すると、hCD46Tg マウスは投与後 10 日以内に死亡するが、WT マウスは生存した。hCD46Tg マウスの感染部位は出血傾向を示し、軟部組織の変性・壊死が認められ、播種性血管内凝固症候群(DIC)を示唆する所見が得られた。

A. 研究目的

ヒトに特異的な病原細菌である GAS は、菌体表層の M 蛋白質が細胞表層の CD46 に結合することにより感染が成立すると考えられている。そこで hCD46Tg マウスを用いて、レンサ球菌による劇症型感染症の感染モデルの構築を目指す。hCD46Tg マウスを用いた感染モデルは、発症メカニズムの解明と治療に係わる基礎的研究の発展に寄与することが予測される。

B. 研究方法

マウス：

C57BL/6 由来の hCD46Tg マウスは、米国ワシントン大学の Atkinson より分与を受けた。

菌株：

劇症型ならびに侵襲性の GAS は、北里大学、北里生命科学研究所、病原微生物分子疫学研究室（生方公子教授）より分与を受けた。

感染実験：

GAS を腹腔内投与あるいは皮下投与により感染させ、致死率の算定や血液中の Fibrin/fibrinogen degradation products (FDP)、D-ダイマー (D-dimer) の濃度の測定を行った。

（倫理面への配慮）

本研究を開始するにあたり、遺伝子組換え実験の安全確保に係わる第二種使用等拡散防止措置確認申請書を提出し、文部科学大臣の確認を得た。また、北里大学実験動物委員会規程および北里大学バイオセイフティ安全管理規定に準じて研究を遂行した。

C. 研究成果

1. WT マウスへ腹腔内 (IP) 投与後 (1×10^7 CFU) のマウス致死性は、試験した 16 株間に差があった。そこで、中程度の致死性を示した劇症型の株 1 株 (GAS472) を検査株とした。
2. WT マウス及び hCD46Tg マウスへ GAS472 を IP 投与後 (7×10^5 CFU あるいは 1×10^7 CFU) の致死性を比較したところ、WT マウスと hCD46Tg マウスの間に大きな差は、認められなかった (図 1)。
3. WT マウス及び hCD46Tg マウスへ GAS472 を IP 投与し (3×10^7 CFU)、6 時間後の各組織 (血液、肝臓、脾臓、心臓、肺) の菌数を比較したところ、脾臓において有意な差が認められた ($P < 0.05$) (図 2)。
4. WT マウス及び hCD46Tg マウスへ GAS472 を footpad へ投与し (1.5×10^6 , 1.5×10^7 CFU)、致死性を比較したところ、hCD46Tg は、短期間で死亡したが WT マウスは生存した (図 3)。
5. GAS472 を footpad へ投与後、hCD46Tg マウスの感染部位は出血傾向を示し、軟部組織の変性・壊死が認められた。(図 4)。
6. hCD46Tg マウスへ GAS472 を footpad へ投与後、血液中の FDP, D-dimer の濃度の顕著な増加が認められた (図 5)。
7. hCD46Tg マウスへ GAS472 を footpad へ投与後、感染局所の hCD46 発現部位への菌の付着、炎症反応などが観察された。

D. 考察

hCD46 は分子量 4.5-7 万で、赤血球を除

く殆どの細胞で発現しており、細胞種により異なった表現系を持つ。これまでに 4 種類のウイルス (Measles virus, Human herpesvirus 6, Adenovirus, Bovine viral diarrhea virus) と 2 種類の細菌 (*Nesisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitides*, GAS) で hCD46 を受容体とすることが報告されている。病原微生物により hCD46 の結合部位は異なる (図 6)。GAS の M 蛋白質は、hCD46 を受容体とするがマウスの CD46 は受容体とならない。

本研究に用いた、hCD46Tg マウスは hCD46 遺伝子の全長を含み、各組織においてヒトと同じ発現パターンを示す。本年度の研究において、hCD46Tg マウスの footpad への感染により、皮膚感染による劇症型 A 群レンサ球菌感染症に類似した感染モデルの構築に成功した。M 蛋白質はこの菌の主要な病原因子の一つであり、IL-10 や TGF- β などの制御性サイトカイン、あるいは Treg や Tr1 などの制御性 T 細胞や抑制性樹状細胞の発現を誘導することが示唆されている。今後は、感染後の血小板数の測定や組織化学による DIC の証明と共に、M 蛋白質の結合を介した hCD46 の免疫機構への係わりを明かにする。

E. 結論

hCD46Tg マウスを用い、皮膚感染による劇症型 A 群レンサ球菌感染症のモデルの構築に成功した。

F. 研究発表

1. 論文発表

投稿準備中

2. 学会発表

(1) ヒト CD46 発現トランスジェニックマウスを用いた劇症型レンサ球菌感染モデルの構築

関谷幸江、村山そう明、生方公子、松井

英則（第 81 回日本細菌学会総会、平成
20 年 3 月 24-26 日、国立京都国際会館）

G. 知的所有権の取得状況

1. 取得特許
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

図1 WT マウスおよび hCD46Tg マウスへ GAS472 を IP 投与後の至死性の比較
 7×10^5 CFU 投与 n=10 1×10^7 CFU 投与 n=10

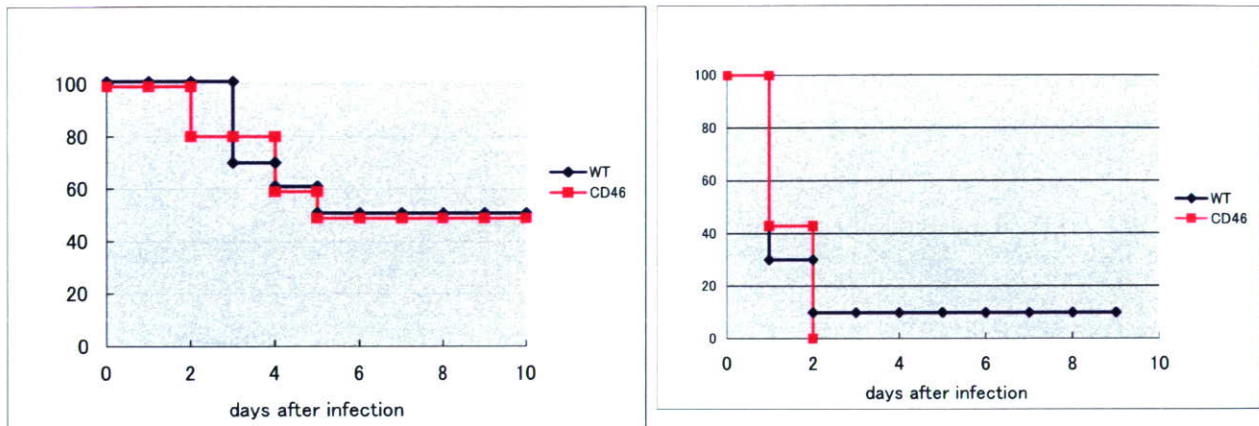
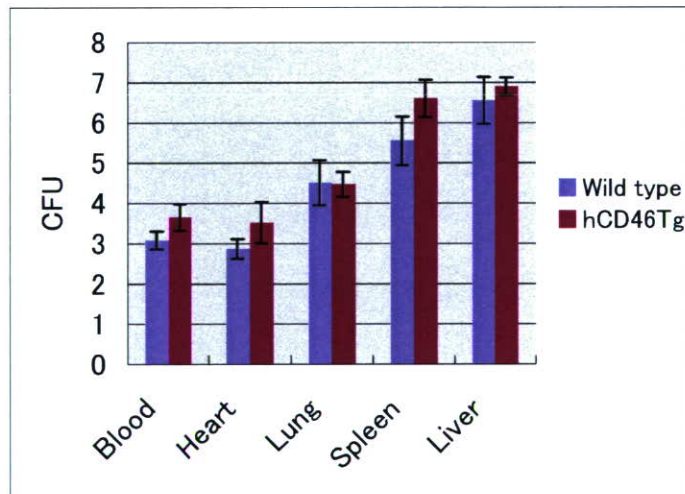


図2 WT マウスおよび hCD46Tg マウスへ GAS472 を IP 投与(3×10^7 CFU)6 時間後の組織の菌数の比較



Blood ($P=0.139$), Heart ($P=0.006$), Lung ($P=0.874$)
 Spleen ($P=0.002$), Liver ($P=0.165$) n=8

図3 WT マウスおよび hCD46Tg マウスへ GAS472 を皮下投与後の至死性の比較

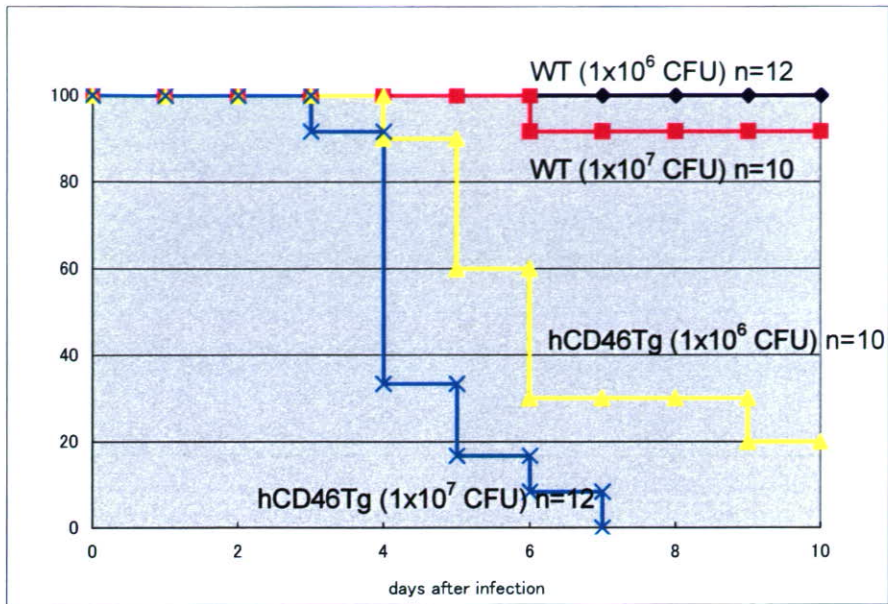


図4 WT マウスおよび hCD46Tg マウスへ GAS472 を皮下投与 (1 x 10⁶ CFU) 後の後肢足部の比較



図 5 WT マウスおよび hCD46Tg マウスへ GAS472 を皮下投与 (2×10^7 CFU) 後の血液中の FDP と D-dimer 濃度の推移

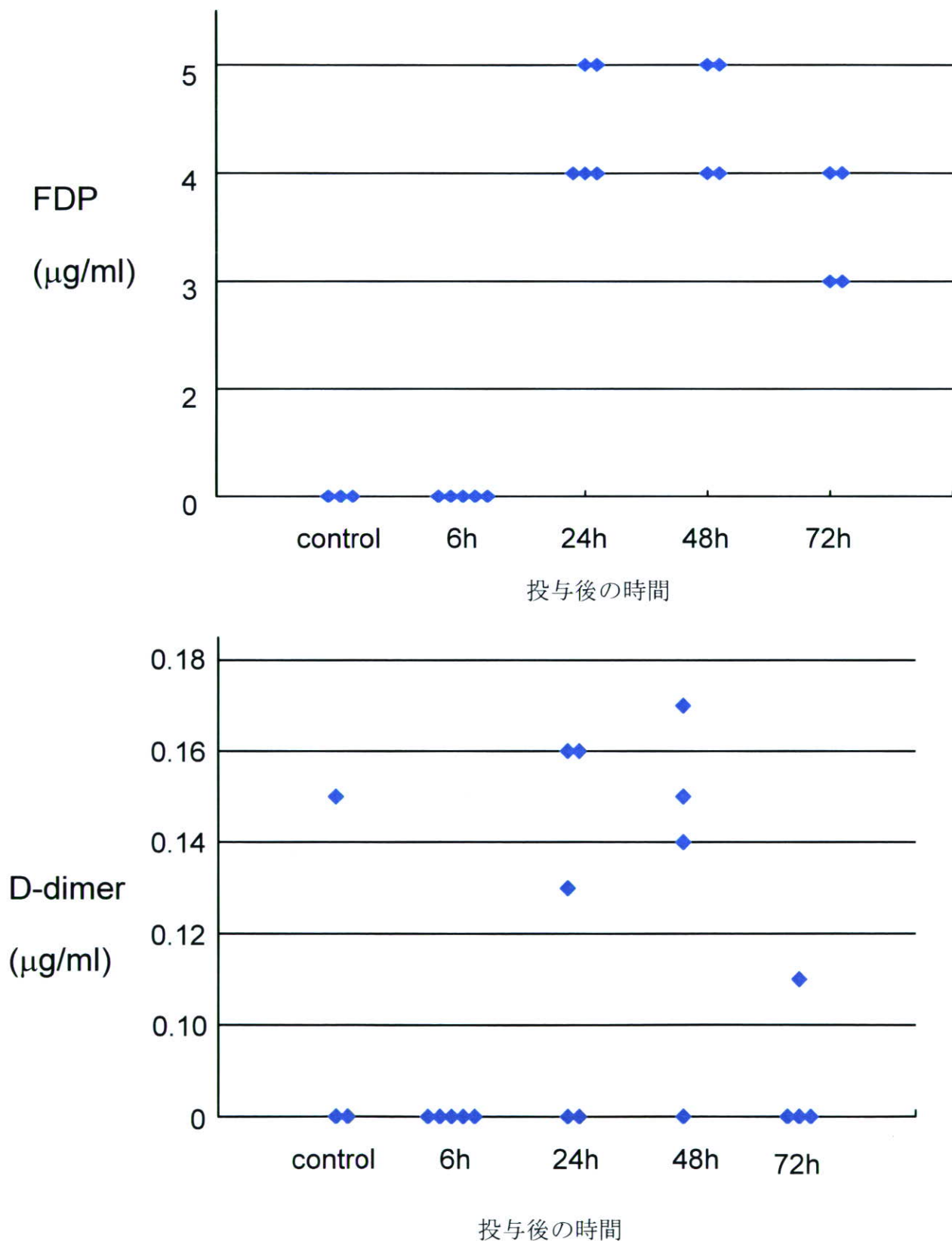
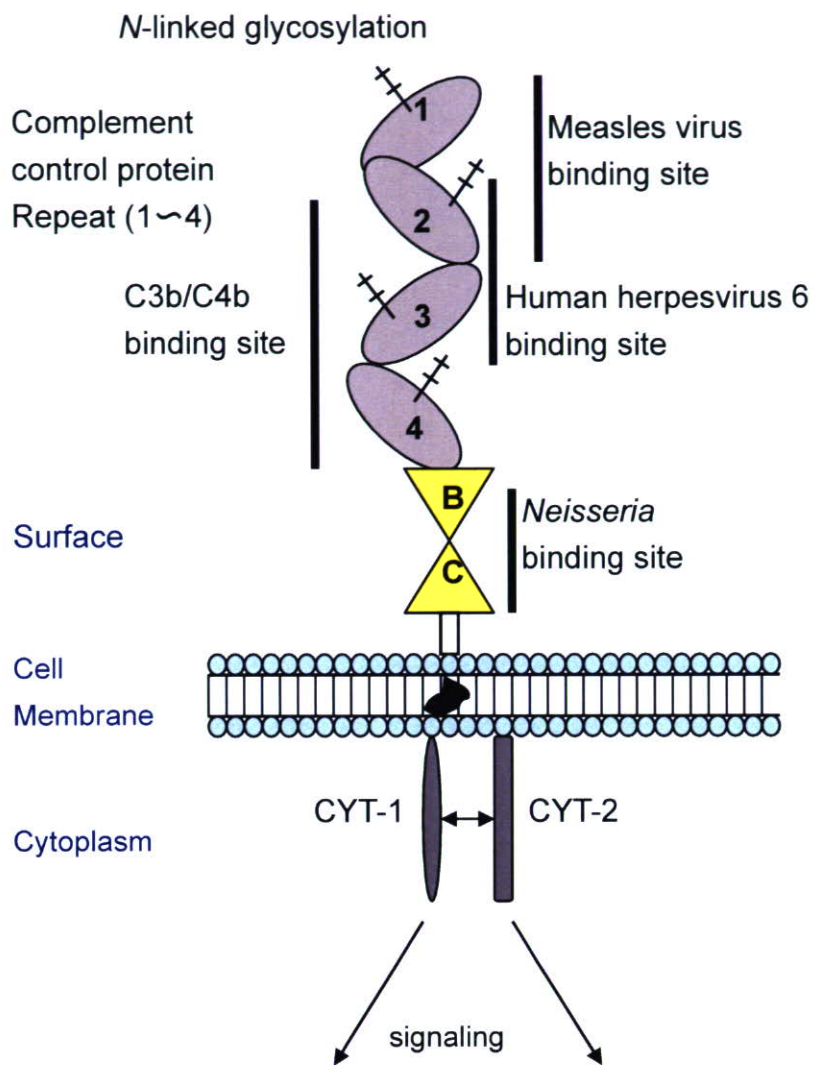


図6 hCD46の構造と微生物の結合部位



新規に発生しているレンサ球菌による劇症型感染症の臨床的・細菌学的解析と
診断・治療に関する研究

G 群レンサ球菌による劇症型感染症のモデル構築および分子基盤に関する研究

分担研究者 秋山 徹 国立国際医療センター・研究所感染症制御研究部室長

研究要旨 新規に発生しているレンサ球菌による劇症型感染症の臨床的・細菌学的解析と、診断・治療に関する研究を行うため、本年度は起因菌である G 群（C 群）レンサ球菌（GGS, GCS（ここでは GGS とする））の病原性を、マウスモデルを用いて解析した。A 群レンサ球菌（GAS）の場合、劇症型感染症由来菌は特定の遺伝子型の菌が高頻度であり、この遺伝子型保有菌はマウスに高病原性であることを以前に明らかにしている。しかし今回の解析では、GGS 遺伝子型とマウス病原性の中に明瞭な相関を認めなかった。GGS による劇症型感染症が、GAS と異なり、糖尿病などの基礎疾患保有患者で明瞭に高頻度であることを考えると、本結果は、GGS 劇症型感染症が特定菌株により誘発されるのではなく、宿主側要因により発症することを示唆する。なお、本解析過程でマウス高病原性菌株として GGS124 を同定した。次に、より実際の病態に近い GGS 劇症型感染症の動物モデルを構築するため、マウスにストレプトゾトシン投与で糖尿病を誘発した場合の GGS 病原性への影響を検討した。その結果、糖尿病誘発マウスでは GGS の病原性が増加していることが明らかとなった。また別プロジェクトにてまだゲノム情報が明らかになっていなかった GGS の全ゲノム配列解析を GGS124 株について実施し、ドラフト配列データを得ている。

A. 研究目的

劇症型レンサ球菌感染症(STSS)は致死率が50%にも及ぶ感染症であり、最近の調査ではA群レンサ球菌(GAS)以外にG群レンサ球菌(GGS)およびC群レンサ球菌(GCS), 特に *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* による症例が増加している。GGS 劇症型感染症は GAS 劇症型感染症とは異なり、高齢者および糖尿病などの基礎疾患保有患者で明瞭に高頻度であり、今後の日

本社会状況を考える場合、その対策は重要である。しかしながら GAS の場合と異なり GGS や GCS の研究は進んでいない。筆者等はすでに GAS をマウスに腹腔投与するモデルが、GAS による STSS 症例の疫学データと一致するという結果を報告している。そこで本研究では、STSS 症例および動物由来の *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* 分離株 16 株の病原性をマウスモデルで比較し、GGS 研究のための菌株選定

を行った。同定された高病原性株については、別途、ゲノム配列解析も実施した。また、GGS による劇症型感染症で糖尿病を基礎疾患とする例が頻発していることから、マウスにストレプトゾトシン投与で糖尿病を誘発した場合の GGS 病原性への影響も検討した。

B. 研究方法

・共試菌株：

GGS および GCS 菌株は東京女子医科大学・微生物学免疫学教室および北里大学・生命科学研究所・病原微生物分子疫学研究室より分与を受けた。使用した株は表 1 にまとめた。

・GGS および GCS の培養：

ブレイン・ハートインフュージョン培地に凍結保存されているレンサ球菌を植菌し、CO₂ インキュベーター内で 37°C, 5%で一晩培養した。

・GGS および GCS のマウス感染実験による高病原性菌株の同定：

菌を一晩培養後、3100rpm,10min 遠心、培地を除き 1×PBS(-)5ml に懸濁した後、ボルテックス処理を 30 秒間行った。ボルテックス後の菌液を 1×PBS(-)で 5 倍希釈を 4 段階行い、それぞれを 6 週齢雌の ddy マウスに腹腔内投与し、1 週間生死観察を行った。別途、希釈菌液を羊血液寒天培地に塗抹し、培養後、コロニーカウントを行い CFU/0.5ml を算出した。マウス致死率と投与菌数を元に LD50 値を計算した(図 1)。

・GGS および GCS の溶解物調整：

GGS および GCS を血液寒天培地で培養後、白金耳でコロニーを取り、300μl PBS(-)に懸濁し、70°C, 10min 熱処理を行い、遠

心後、上清を除き、50μl TE(10mM Tris, 1mM EDTA, pH 8)に再懸濁し、mutanolysin およびヒアルロニダーゼを添加し 37°C, 30min インキュベートした。インキュベート後、100°C, 10min 熱処理を行った。これを PCR のテンプレートとした。

・4GGS および GCS *emm* typing PCR 反応：

emm typing は米国疾病予防センターの方法により実施した (http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/protocol_emm-type.htm)。プライマーとして 5'-TATTAGCTTAGAAAATTAA -3' および 5'-GCAAGTTCTTCAGCTTGTTT -3' を使用した。反応終了後、反応液の一部を 1%アガロースゲルを用いて電気泳動後、エチジウムブロマイドで染色した。PCR 産物がシングルバンドであることを確認後、QIAquick PCR purification kit(QIAGEN)を用い精製した。溶出は kit 付属の EB 40μl で行った。

・糖尿病モデルマウスの作製：

雌 ddY マウスに Streptozotocin(STZ)を 100mg/kg になるようにフィルター滅菌した 0.05M Na-Citrate (pH 4.5)に投与直前に溶解し、0.5ml 腹腔内投与を行った。さらに 1 日おいた翌日に同様の用量の STZ をマウスに腹腔内投与を行い、糖尿病を誘発させ、血糖値を測定した。なお、control として 0.05M Na-Citrate (pH 4.5)を 0.5ml をマウスに腹腔投与した。

・糖尿病モデルマウスによる病原性の予備検討：

STZ 誘発糖尿病モデルマウスと control のマウスに前述のマウス感染実験で同定した

高病原性菌株を 0.5ml 腹腔内投与し、7 日間生死観察を行った。

C. 研究結果

1) GGS および GCS のマウス感染実験による高病原性菌株の同定：

GGS および GCS の 16 株を用いマウス感染実験を行った。高病原性菌株として、GGS では GGS124 株 ($LD_{50}=2.09 \times 10^6$ CFU/mouse) あり、GCS では 167 ($LD_{50}=9.63 \times 10^5$ CFU/mouse) を同定した(表 1)。菌株のマウス病原性は最も高病原性の場合で $LD_{50}=9.63 \times 10^5$ CFU/mouse であり、最も低病原性では 2.49×10^8 CFU/mouse であって、菌株間で最大で約 250 倍異なっていた。

GGS の方が GCS より STSS 症例での分離頻度が高いため、以降のゲノム解析には GGS124 株を用いた。

2) ヒト由来・動物由来 GGS および GCS の病原性の比較：

使用した 16 菌株をヒト由来・動物由来に分け病原性を比較し、有意差検定を行ったところ、 $p=0.6838$ だったため、ヒト由来・動物由来 GGS のマウス病原性の間に有意差は無いことが明らかとなった(図 2)。

3) GGS および GCS の *emm* 分離頻度とマウス病原性の関係：

emm はレンサ球菌の遺伝子型別に使用されている。GAS による STSS 症例では *emm3* および *emm1* などが高頻度に分離され、*emm3* および *emm1* を持つ菌株はマウス病原性も高いことが明らかになっている。一方、GGS および GCS の劇症型症例では、例え

ば *emm* の *stg6792* 型が高頻度に分離されているが、このような *emm* 型とマウス病原性の相関関係が成立するかどうかは不明だった。そこで使用した 16 菌株を *emm* 分離頻度とマウス病原性の関係を検討した。その結果、分離症例数の多い菌株ではむしろマウス病原性が低い傾向であることが明らかとなった(図 3)。

4) 糖尿病モデルマウスによる病原性の予備検討：

前述のマウス高病原性菌株である GGS124 を用いて、STZ 誘発型の糖尿病モデルマウス感染実験を行った。その結果、正常マウスでの LD_{50} の 2 倍量を投与した場合 4 匹中 3 匹、1/2 倍量を投与した場合は 3 匹中 2 匹死亡した。0.05M Na-Citrate (pH 4.5) を投与したマウスでは、正常マウスでの LD_{50} の 2 倍量、1/2 倍量共に 5 匹中全てのマウスが生存していた(表 2)。

このことから、糖尿病誘発マウスでは 0.05M Na-Citrate (pH 4.5) を投与したマウスに比べ、GGS の感受性が上昇することが明らかとなった。

D. 考察

マウス感染実験にて最も高病原性であったのは GCS の 167 株であったが、GCS より GGC の方が臨床分離の頻度が高いことから、二番目に高病原性を示した GGS124 株を今後の解析に用いることにした。

GAS では、STSS 症例で分離される菌株は特定の遺伝子型の菌が高頻度であり、この遺伝子型保有菌株はマウスに高病原性であることを以前明らかにされている。そこで GGS および GCS で、遺伝子型および分

離起源と菌株のマウス病原性に相関があるかどうか検討した。しかし、GGS および GCS では GAS と異なり、分離頻度と遺伝子型に顕著な相関は認められなかった。また、動物やヒトといった分離起源と病原性の間にも有意な相関が無いことから、GGS および GCS の STSS 症例においては菌側の因子よりも例えば免疫不全や糖尿病といった宿主要因の影響が大きいことが示唆された。

GGS および GCS による劇症型感染症は GAS とは異なり、糖尿病などの基礎疾患保有患者で明瞭に高頻度であることから、実際の病態に近い GGS 劇症型感染症の動物モデルを構築するため、マウスに STZ 投与で糖尿病を誘発した場合の GGS 病原性への影響を検討した。その結果、糖尿病誘発マウスでは GGS の病原性が増加していることが明らかとなった。

E. 結論

一連の検討で、GGS 感染症の動物モデル構築の基礎的データを得ることが出来た。来年度は上述の知見を元に糖尿病マウスモデルにおいて、GGS 接種時の宿主免疫因子の発現変動および GGS のゲノム情報を利用して、宿主へ投与された際の GGS 因子の発現変動の解析を行う予定である。

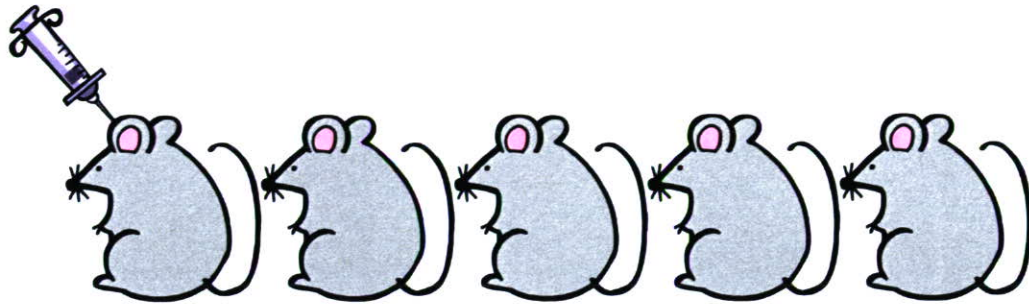
F. 健康危険情報

本研究で実施された動物実験は東京女子医科大学動物倫理委員会の審査と承認を受けて実施されたものである。

G. 研究発表

1. 論文発表

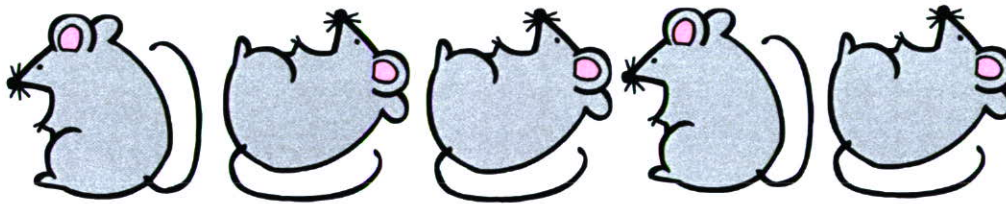
1. Saarinen S., Kato H., Uchiyama T., **Miyoshi-Akiyama T.**, apageorgiou AC. Crystal structure of *Streptococcus dysgalactiae*-derived mitogen reveals a zinc-binding site and alterations in TcR binding. J. Mol. Biol. 373(5):1089-9 2007.
 2. Zhao J, Hayashi T, Saarinen S, Papageorgiou AC, Kato H, Imanishi K, Kirikae T, Abe R, Uchiyama T, **Miyoshi-Akiyama T.** Cloning, expression, and characterization of the superantigen streptococcal pyrogenic exotoxin G from *Streptococcus dysgalactiae*. Infect Immun. 75(4):1721-9. 2007.
 3. **Miyoshi-Akiyama T.**, Zhao J, Uchiyama T., Yagi J., Kirikae T. Positive correlation of low adhesion ability of group A streptococcus to mammalian cells with virulence in a mouse model. Submitted.
 4. 下村有美, **三好 (秋山) 徹.** 劇症型感染症を引き起こすレンサ球菌の新たな病原因子 -ストレプトリジンOの宿主細胞への作用に関する新知見-. 感染・炎症・免疫. 2008 印刷中
 5. **秋山 徹.** レンサ球菌. バイオセーフティの事典-病原微生物とハザード対策の実際- NPO 法人バイオメディカルサイエンス研究会編. 医学評論社 (東京). 2008 印刷中
 6. 下村有美, **三好 (秋山) 徹.** A 群レンサ球菌の病原性機構における宿主細胞付着性の意義. 化学療法の領域. 2008. 印刷中
- ### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
- なし



1群5匹 各 GGS および GCS 菌液 0.5ml 腹腔内投与



7日間 生死観察



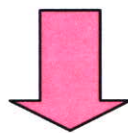
生存

死亡

死亡

生存

死亡



LD50 算出

図 1. GGS および GCS のマウス感染実験の概略

表 1. GGS および GCS 使用菌株の各種データ

strain	serotype	hemolysis	origin	<i>emm</i>	LD50
167	C	β	human	<i>stc839.2tss</i>	9.63×10^5
GGs-124	G	β	human	<i>stg480.0</i>	2.09×10^6
62	C	β	cow	<i>stL2764</i>	4.50×10^6
168	G	β	human	<i>stg480.0</i>	4.55×10^6
GGs-117	G	β	human	<i>stg4974.1</i>	5.58×10^6
170	G	β	human	<i>stC36.0</i>	5.59×10^6
125	C	β	human	<i>stg653</i>	1.39×10^7
64α	C	a	cow	-	1.55×10^7
164	G	β	human	<i>stg485</i>	1.91×10^7
GGs-118	G	β	human	<i>stg6792</i>	1.95×10^7
63	C	β	cow	-	2.95×10^7
169	G	β	human	<i>stg11</i>	4.43×10^7
163	G	β	human	<i>stg643</i>	4.52×10^7
152	C	β	human	-	8.51×10^7
154	C	β	human	-	9.43×10^7
8	C	a	Cow	-	2.49×10^8

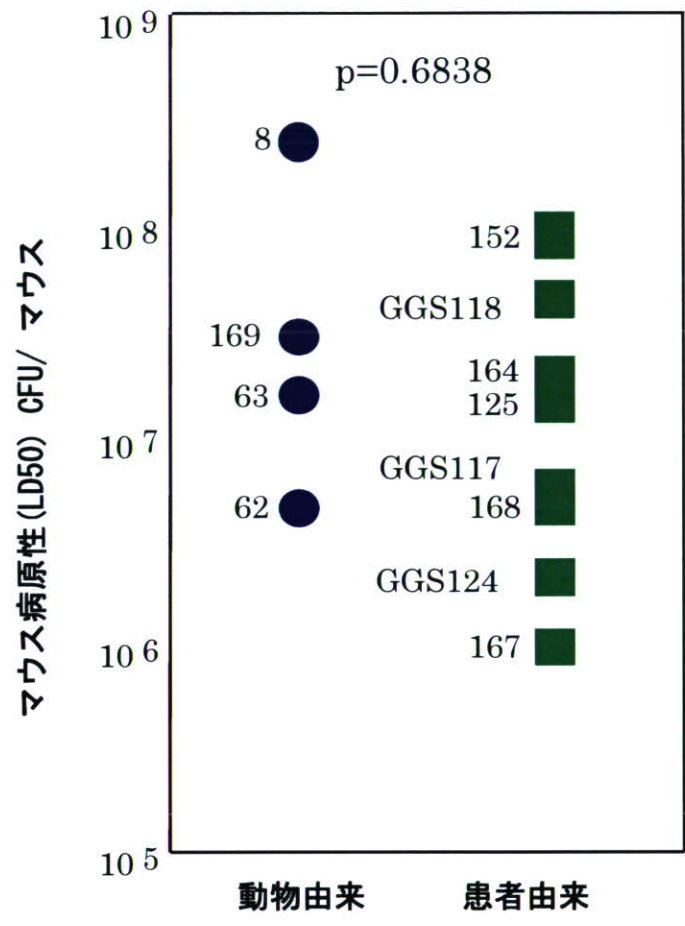


図 2. GGS および GCS の起源による病原性の比較

	菌投与量	死亡数/全体数
糖尿病誘発	2×LD50	3/4
	1/2LD50	2/3
緩衝液のみ投与	2×LD50	0/5
	1/2LD50	0/5

Table 2. STZ 投与糖尿病誘発モデルでの GGS マウス病原性の予備検討

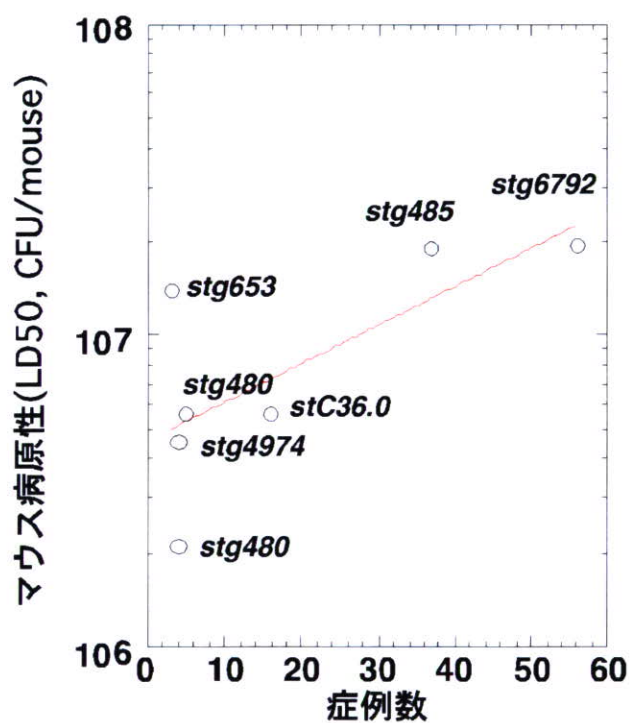


図 3. GGS および GCS の臨床からの分離頻度とマウス病原性の関係

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
砂川慶介	IV 治療	細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会	小児 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン	医学書院	東京	2007	P52-65
砂川慶介	IV 中枢神経感染症	土肥義胤、山本容正、宇賀昭二	スタンダード微生物学—第2版—	文光堂	東京	2008	P225-228
砂川慶介	MRSA —診断・治療・対策—	砂川慶介	これだけは知っておきたい日常診療ガイドライン	医薬ジャーナル社	東京	2007	P75
砂川慶介	侵襲性感染症とその検査に関する精度の検証	砂川慶介	H19年-新興-一般-002 報告書	新日本印刷	東京	2007	P1-56
大石和徳	髄膜炎菌 肺炎桿菌 モラクセラ・カタラーリス	杉本恒明 矢崎義雄	内科学	朝倉書店	東京	2007	P306 P311 P318
大石和徳	新興・再興感染症	井村裕夫	わかりやすい内科学	文光堂	東京	2008	P523-526
秋山 徹	レンサ球菌	NPO法人バイオメディカルサイエンス研究会 編	バイオセーフティの事典—病原微生物とハザード対策—の実際—	医学評論社	東京	2008	印刷中

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
二本柳伸, 小幡進, 中崎信彦, 平井誠, 平田泰良, 高山陽子, 大谷慎一, 狩野有作, 赤星透, <u>砂川慶介</u> , 井上松久.	A群連鎖球菌集団感染における迅速検出用キットの有用性評価	感染症誌	81/4	P441-448	2007
大石智洋, <u>砂川慶介</u> .	全国小児科外来初診の呼吸器感染症 患児より分離された <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> の検討 (2002~2003年) - 抗菌薬前投与のない児の鼻咽頭培養についての検討 -	感染症誌	81/4	P449-455	2007
Nakayama, E., Hasegawa, M. Morozumi, R. Kobayashi, N. Chiba, T. Iitsuka, T. Tajima, K. Sunakawa, <u>K. Ubukata</u> .	Rapid optimization of antimicrobial chemotherapy given to pediatric patients with community-acquired pneumonia using PCR techniques with serology and standard culture.	J Infect Chemther.	13/3	P305-313	2007
<u>生方 公子</u> , 千葉 菜穂子, 岩田 敏, <u>砂川 慶介</u>	肺炎球菌の耐性化とワクチン	小児科	49/3	301-307	2007
<u>砂川 慶介</u> , <u>生方 公子</u> , 千葉 菜穂子, 長谷川 恵子, 野々山 勝人, 岩田 敏, 秋田 博伸, 佐藤 吉壮	本邦における小児化膿性髄膜炎の動向 (2005-2006)	日本感染症学雑誌	82/3	印刷中	2008
<u>生方 公子</u> , 中山 栄一, 長谷川 恵子, 諸角 美由紀	呼吸器感染症原因微生物 - リアルタイムPCRによる迅速検索 -	小児科診療	71/1	P111-116	2008
<u>Ubukata, K.</u>	Simultaneous and rapid detection of causative pathogens in community-acquired pneumonia by real-time PCR.	日本医師会英文誌 (JMAJ)	51/1	P46-50	2008
<u>Ubukata, K.</u> , Yamanaka, N.,	Prevalence of Streptococcal invasive locus(<i>sil</i>) and its relationship with macrolide resistance among Group A <i>Streptococcus</i> .	J Clin Microbiol.			2008