

ウイルス（倉根グループ）

1	台湾CDC	Characterization of dengue viruses prevalent in Taiwan for establishment of the laboratory network for molecular epidemiology of dengue and other mosquito-borne viruses prevalent in Asia.	J-h Huang
2	インドネシア大	Characterization of dengue viruses prevalent in Indonesia for establishment of the laboratory network for molecular epidemiology of dengue and other mosquito-borne viruses prevalent in Asia.	M Sudiro
3	中国CDC	Characterization of Japanese encephalitis virus prevalent in China for establishment of the laboratory network for molecular epidemiology of Japanese encephalitis and other mosquito-borne viruses prevalent in Asia.	Guo-Dong Liang
4	タイ NIH	Characterization of dengue viruses prevalent in Thailand for establishment of the laboratory network for molecular epidemiology of dengue and other mosquito-borne viruses prevalent in Asia.	S Anantapreecha
5	フィリピン熱帯医学研究所	Characterization of dengue, Japanese encephalitis and vector-borne viruses prevalent in the Philippines for establishment of the laboratory network for molecular epidemiology of dengue and other vector-borne viruses prevalent in Asia.	R M Olveda

狂犬病（山田グループ）

1	フィリピン	Construction of laboratory net work on the development and standardization of Rabies diagnostic methods and the molecular epidemiology.	Beatriz P. Quiambao
2	ベトナム NIHE	Development, application of new methods for rabies diagnosis and study on rabies molecular epidemiology and on the routes of rabies transmission in Vietnam.	Nguyen thi Kieu Anh
3	中国CDC	Construction of laboratory net work on the molecular epidemiology and the development and standardization of Rabies diagnostic methods.	Qing Tang

寄生虫（大前グループ）

1	フィリピン熱帯医学研究所	Re-assessment of the epidemiology of malaria using molecular approaches in Palawan, Philippines	R M Olveda (J Lucha
2	中国 CDC	Molecular analysis of chloroquine resistance in Plasmodium falciparum in Hainan and Yunnan Province, China.	Tang Linpha
3	タイ	Screening of transmission blocking efficacy of antibodies produced against Plasmodium vivax and P. falciparum vaccine candidates.	J Prachumsri
4	カンボジア	Strengthening and integrating of Malaria control activities in newly developed areas in Kampot Province, Southern Cambodia.	D Socheart

その他（諜報センター谷口）

1	ベトナム NIHE	Circulation of Influenza and Influenza like illness in Cam Giang district, Hai Duong province, 2008-2009.	Tham Chi Dung
---	-----------	---	---------------

図 1. 概要図：アジアの研究機関との連携におけるラボラトリーネットワークの強化に関する研究

目的：

- 1) アジアの CDC (疾病制御センター) 様機能を持つ研究機関と感染研との連携強化を図る。
- 2) アジアで流行している新興感染症 (細菌性疾患：新型コレラ、新型腸炎ビブリオ、その他の腸管感染症。ウイルス性疾患：デング熱、麻疹、風疹、狂犬病、新型インフルエンザ。原虫：マラリアを対象) の正確な情報を得るためのゲノムに基づいた検査法の基盤を構築する。検査法の標準化、精度管理およびゲノム情報に基づいたデータベース化を推進する
- 3) 病原体伝播の迅速把握および阻止に役立てることができる

モデルケース；細菌、ウイルス、原虫等の対象病原体を選出し対応：

細菌 (アジアで流行しているコレラ、腸チフス等の下病性疾患)

ウイルス (アジアで問題となっているデング熱、狂犬病、インフルエンザ、麻疹等を対象)

原虫 (マラリアを対象)

方法：

- ・ Asia-Pacific (中国、韓国、ベトナム、タイ、インドネシア、フィリピン、マレーシア、インド、バングラデシュ、オーストラリア、ニュージーランド、米国等を中心に) の CDC 様の国立の感染症研究機関との連携
- ・ ゲノムの多様性解析；各国で分離される病原体のゲノム構造を塩基配列に基づいて解析し、データベースの構築を行う (各国の機関に委託研究費を出し、各国の病原体解析を促進させる)
- ・ 迅速診断法の開発；ゲノムの多様性を利用して、迅速検出法の開発を行う (国内研究機関が中心に行う)
- ・ アジア諸国へ解析法、診断法の技術伝達、および精度管理、研修を行う (国内研究機関が中心に行う)

研究成果：

- ・ アジア (韓国、中国、台湾、ベトナム、マレーシア、フィリピン、タイ、バングラデシュ、インド、オーストラリア、ニュージーランド) および米国 CDC 等の国立の感染症研究所との連携を図り、コレラ菌等の腸管系細菌のゲノム情報 (PFGE) に基づくデータベース化およびそのネットワーク (Pulse-Net) の構築を行った
- ・ デングウイルスおよびチクングニヤウイルスの NS 1 抗原 ELISA の開発、診断技術を実施した。また、検査法に関する情報をタイ NIH に提供し、タイ南部に侵入したチクングニヤ熱診断に寄与した。
- ・ 狂犬病の簡易・迅速遺伝子検出を可能とする RT-LAMP 法を確立して、フィリピンで流行している野外の狂犬病ウイルス株に対して検出感度の検証を行った
- ・ ベトナム国立衛生疫学研究所 (NIHE) に派遣し、BSL3 実験室を利用した、高病原性鳥インフルエンザウイルスを安全かつ確実に診断できるようトレーニングおよび指導を行った。
- ・ アジア・アフリカのマラリア浸淫地から得られた熱帯熱マラリア原虫集団の遺伝的多様性とその分布の定量的解析を行った。各地域において遺伝的多様性は大きく異なり、マラリア獲得免疫やワクチン効果は一様には現れないことが示唆された。

プロジェクト 1 : 細菌

「アジアの研究機関との連携におけるラボラトリーネットワークの強化に関する研究」

研究分担者 寺嶋 淳

国立感染症研究所 細菌第一部

協力研究者 泉谷秀昌

国立感染症研究所 細菌第一部

協力研究者 伊豫田 淳

国立感染症研究所 細菌第一部

研究要旨 2007 年に分離された腸管出血性大腸菌（EHEC）のうち、集団発生由来株或いは広域で分離された EHEC O157 について、Multilocus variable-number tandem repeat analysis (MLVA) 法による解析を行った。広域分離株の示すパターンには異なる 6 種類のパターンがあり、XbaI 及び BlnI 消化による PFGE パターンが一致している株が含まれていた。両酵素でもパターンが一致する株について MLVA で調べると、9 つの遺伝子座の全てでリピート数が一致する株とともに 9 つのうち 1～2 個の遺伝子座においてリピート数が異なる株や少数ではあるが 8 個の遺伝子座においてリピート数が異なる株も見いだされた。以上の結果から、散发事例由来株が主である広域分離株でも遺伝学的特性が極めて類似した株が検出されていることが示唆された。また、MLVA では、7 ヶ月の長期間に分離されている株において一定の期間や地域で分離されている株が同一クラスターを形成していることから、同一 PFGE パターンの EHEC O157 のなかで、時期的あるいは地理的に同一感染源と考えられる株によって複数の散发事例が発生していることが示唆された。

A. 研究目的

細菌感染症における起因菌の解析方法のひとつとして Pulsed-Field Gel Electrophoresis(PFGE)法が汎用されている。また、腸管出血性大腸菌 O157 については PFGE による解析を主体とした、国際的なネットワークである PulseNet Asia Pacific 等においても分離菌株の解析結果を比較することが可能となっている。一方、病原菌の遺伝子配列決定が進むとともに種々の遺伝子型別法が開発されてきており、そのひとつとして

Multilocus variable-number tandem repeat analysis (MLVA)法がある。結核菌やサルモネラをはじめとして腸管出血性大腸菌 O157 においても MLVA による解析報告がある。本研究では、MLVA を用いて腸管出血性大腸菌 O157 の日本国内における詳細な動向を把握することを目的とする。

B. 研究方法

2007 年に分離された腸管出血性大腸菌 O157 のうち、PFGE 解析により XbaI 及び BlnI でのパターンが同一と考えられる広域分離株

を使用して MLVA による解析を行った。MLVA の primer には、米国 CDC において選択された既報の 9 種類を使用した。9 種類の primer は 3 種の蛍光色素(青、緑、黄色)で標識した市販品を使用した。PCR 反応は、9 種類 primer のうち、4 種類の multiplex PCR を 2 本と single set primer による計 3 本の PCR によるもので、GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems 社)で行った。また、fragment size marker としては、GeneFlow 625 ROX labeled (CHIMERx 社、米国)を使用し、Fragment Analysis には ABI-3130xl Genetic Analyzer 及び解析ソフトとして GeneMapper (Applied Biosystems 社)を用いた。一部の増幅断片については、塩基配列を決定し MLVA から推定される増幅断片サイズとの比較を行い、泳動誤差の補正を行った。解析結果については、9つの遺伝子座におけるリピート数を表にして提示した。MLVA の結果は BioNumerics (Applied Maths 社)を用いて解析を行った。

C. 研究結果

2007 年に分離されたヒト由来腸管出血性大腸菌 O157、2150 株のうち、XbaI と BlnI による PFGE パターンが一致し 11 箇所以上の都道府県から分離されている株のうち、Type No. (TN) a259, a829, b142, b293, b705 について(図 1 及び表 1)調べた。XbaI のパターンが一致し、3ヶ所以上の広域から分離されている株には 37 種類のパターンが見られたが、5箇所以上の都道府県から分離されているパターンには 5 種類が見いだされた。これらの 5 種類のパターンを示す株について MLVA を行い、9 遺伝子座についてそれぞれのリピート

数の比較を行った(表 2~6)。広域流行株については、XbaI と BlnI による PFGE パターンが一致しているにもかかわらず、それぞれの PFGE タイプの中で 3~5 種類の MLVA タイプに分かれ、その違いは 1 locus で 1 repeat 数異なるものから 8 loci で 1 repeat から 8 repeat 数異なるものまでであった(表 2-6)。TN a259 を示す株は 2006 年の広域流行株のパターンであるが、MLVA で比較すると、2007 年分離株のほとんどは 2006 年分離株の主となるタイプとは 2 loci で 1 repeat 数異なっていた(表 2)。TN a829 のパターンも 2006 年の広域流行株が示すパターンであるが、2007 年分離の TN a829 株では、9 loci すべてにおいて 2006 年分離株とは 1~10 repeat 数の変異が見つかり、まったく同一の MLVA タイプを示す 2007 年分離株はわずか 3 株であった。家族内事例などの同一事例では同一 MLVA タイプを示すものの、2007 年分離株においても互いに異なる MLVA タイプを示す株がほとんどであった(表 3)。TN b142 を示す株では、基準パターン(緑色)と同一のパターンが多かったが、repeat 数が 1~2 異なる、single locus variant (SLV)あるいは 2 loci 以上において repeat 数が 1~2 異なる変異株も多く見られた(表 4)。TN b142 の株は、4月から11月の7ヶ月にわたって主として北陸地方から分離されていた。さらにこれらの株について、クラスター解析による近似度を調べると、分離時期あるいは分離地域によるクラスターを形成し、62株が 18 のクラスターに分かれた(図 2)。また、Minimum spanning tree を描くとこれらの株は互いに 1 locus あるいは 2 loci において 1 repeat 数程度の違いを示す 3 つのグルー

プとそれ以外に分かれた(図3、桃帯、青帯、緑帯)。TN b293を示す株では、BlnIによるPFGEパターンが異なる株が多かったが、MLVAによっても3 lociで違いがみられ、特にlocus 10ではrepeat数の変化が20以上に及んでいた(表5)。TN b705を示す株では同一MLVAタイプの株が多く、変異株においてもlocus 10におけるSLVでrepeat数が1異なるものがほとんどであった。

D. 考察

2007年に広域から分離された6種類のTNを示すEHEC O157のうち5種類のTN(a259, a829, b142, b293, b705)では、分離期間が比較的長期に及んでおり4~9ヶ月であった。分離期間が4、5ヵ月で変異株がSLVで1~2 repeat数の変異である株が主体となる、TN a259, b705がある一方で、4ヶ月の分離期間であるが、3 lociで変異があり特にlocus 10において20repeat数以上の違いがあるTN b293もあった。したがって、株により変異が発生しやすいものがあると考えられる。また、分離期間が7ヶ月(TN b142)や9ヶ月(TN a829)ではMLVAで観察される変異が3 loci以上にわたってみられる場合が多かった。EHEC O157における広域流行株では長期間に及んで分離される株が同一PFGEパターンを示しても、少しずつ遺伝子構成に変化が生じていることが示された。これらの株がほとんど散发事例由来株であることを考えると、その感染源が異なっても不思議ではない。実際、TN b142の株ではMLVAの結果から、特定の期間や地域に由来する株が同一あるいはSLVで1repeat数程度の違いにとどまる、極めて遺伝学的関連性の高い株であること

が示された。したがって、それぞれのクラスターを形成している事例では、それぞれに対応するクラスター内共通の感染源をもっていた可能性が高いと考えられる。

E. 結論

2007年に広域から分離されたEHEC O157では、同一PFGEパターンであってもMLVAでは異なるタイプの場合が見られた。分離地や分離時期が異なっている広域分離株においても、PFGE及びMLVAの型別が一致している株があり、それぞれの遺伝学的関連性が極めて高い可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kam KM, Luey CK, Parsons MB, Cooper KL, Nair GB, Alam M, Islam MA, Cheung DT, Chu YW, Ramamurthy T, Pazhni GP, Bhattacharya SK, Watanabe H, Terajima J, Arakawa E, Ratchtrachenchai OA, Huttayananont S, Ribot EM, Gerner-Smidt P, Swaminathan B; for the Vibrio parahaemolyticus PulseNet PFGE Protocol Work Group. Evaluation and Validation of a PulseNet Standardized Pulsed-Field Gel Electrophoresis Protocol for Subtyping *Vibrio parahaemolyticus*: an International Multicenter Collaborative Study. J Clin Microbiol. 2008 Aug. 46 (8):2766-2773.

2. 学会発表

1) 寺嶋 淳; 近年の腸管出血性大腸菌感染症の発生状況。日本獣医公衆衛生学会シン

ポジウム「腸管出血性大腸菌による感染症
の実態と対策」平成 20 年度日本獣医師会
学会年次大会 2009 年 1 月、盛岡

2) 寺嶋 淳、伊豫田淳、泉谷秀昌、三戸部治
郎、石原明子、渡辺治雄：分子疫学的手法に
基づいた食中毒の監視体制：パルスネットに
ついて 第 26 回獣疫学会学術集会、2008
年 11 月、東京

3) Jun Terajima: Molecular epidemiological
analysis of enterohemorrhagic *Escherichia*
coli O157 isolates in Japan. National
Agriculture and Food Research Organization

International Symposium on Food Safety
2008, Oct. 2008, Tsukuba, Ibaragi

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

図 1

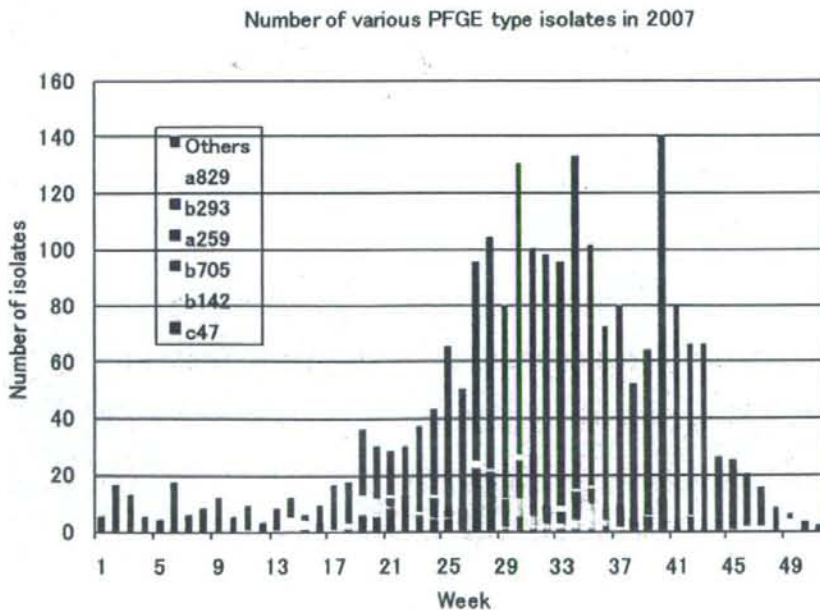


表 1

Type No.	総計	3ヶ所以上の分離		分離都道府県	
		株数	TN	Xbal	Xbal
a206	10	a	4	群馬、東京、兵庫、福岡	
a259	37	a	13	愛知、秋田、石川、愛媛、大阪、岡山、神奈川、埼玉、鳥根、東京、長崎、広島、和歌山	
a535	5	a	4	大阪、長崎、茨城、兵庫	
a829	27	a	9	青森、石川、大阪、岡山、神奈川、埼玉、千葉、東京、福岡	
b142	62	a	11	石川、大阪、岐阜、群馬、埼玉、滋賀、東京、栃木、富山、福井	
b293	35	a	10	大阪、神奈川、群馬、滋賀、東京、新潟、北海道、宮崎	
b330	7	a	4	神奈川、岐阜、埼玉、広島	
b400	8	a	5	大阪、神奈川、群馬、富山、山形	
b423	19	a	5	大阪、神奈川、兵庫、広島、福岡	
b469	3	a	3	岩手、山形、栃木	
b481	5	a	4	秋田、新潟、福島、宮城	
b588	12	a	4	大阪、神奈川、東京、福岡	
b664	24	a	5	大阪、香川、神奈川、埼玉、兵庫	
b705	56	a	22	愛知、秋田、茨城、大阪、神奈川、岐阜、群馬、埼玉、東京、栃木、富山、長野、新潟、兵庫、広島、福井、福岡、福島、宮城、山形、山梨、和歌山	
b727	5	a	3	山梨、群馬、東京	
b762	12	a	3		
b82	8	a	3		
b83	6	a	3		
b846	12	a	4		
c103	5	a	3		
c12	7	a	4		
c128	8	a	3		
c150	4	a	4		
c177	6	a	5	愛媛、岡山、神奈川、東京、山形	
c179	21	a	5	秋田、岩手、神奈川、宮城、山形	
c2	8	a	3		
c21	9	a	3		
c293	5	a	4		
c304	19	a	3		
c365	3	a	3		
c395	8	a	3		
c441	5	a	3		
c47	105	a	22	石川、茨城、岩手、大阪、岡山、鹿児島、神奈川、群馬、埼玉、滋賀、千葉、東京、栃木、鳥取、富山、長野、新潟、兵庫、福井、山形、山梨、和歌山	
c57	28	a	5	大阪、長野、兵庫、福岡、山口	
c61	8	a	3		
c675	4	a	3		
c99	6	a	3		

表 2

菌株番号	分離日	分離地	VNTR loci										Xbal	ElnI
			25	3	34	9	17	19	36	37	10			
080058	2007/6/29	長崎県	5	13	9	15	7	4	8	6	21	a259	06BL023	
071046	2007/7/2	大阪府	5	16	9	14	3	7	6	7	6	a259	06BL026	
072164	2007/7/4	神奈川県	5	16	7	14	3	7	6	7	6	a259	06BL026	
072899	2007/7/15	和歌山県	5	13	9	15	7	4	10	6	20	a259	06BL026	
072389	2007/7/17	広島県	5	13	9	15	7	4	10	6	21	a259	06BL026	
072900	2007/7/18	和歌山県	5	13	9	15	7	4	10	6	20	a259	06BL026	
072901	2007/7/19	和歌山県	5	13	9	15	7	4	10	6	20	a259	06BL026	
070864	2007/7/20	石川県	5	13	9	15	7	4	10	6	20	a259	06BL026	
070865	2007/7/23	石川県	5	13	9	15	7	4	10	6	20	a259	06BL026	
072385	2007/7/23	広島県	5	13	9	15	7	4	10	6	21	a259	06BL026	
073126	2007/7/23	広島県	5	13	9	15	7	4	10	6	21	a259	06BL026	
073127	2007/7/23	広島県	5	13	9	15	7	4	10	6	21	a259	06BL026	
071400	2007/7/24	東京都	5	13	9	15	7	4	10	6	10	a259	06BL026	
071638	2007/7/30	大阪府	5	13	9	15	7	4	10	6	21	a259	06BL026	
071885	2007/7/30	鳥取県	5	13	9	15	7	4	10	6	21	a259	06BL026	
072903	2007/7/30	和歌山県	5	13	9	15	7	4	10	6	20	a259	06BL026	
071418	2007/7/31	東京都	5	14	9	15	7	4	10	6	19	a259	06BL026	
071969	2007/8/2	大阪府	5	13	9	15	7	4	10	6	21	a259	06BL026	
071415	2007/8/3	東京都	5	13	9	15	7	4	10	6	20	a259	07BL010	
071047	2007/8/6	大阪府	5	13	9	15	7	4	10	6	21	a259	06BL026	
071480	2007/8/11	埼玉県	5	14	9	15	7	4	10	6	20	a259	06BL026	
071525	2007/8/21	岡山県	5	13	9	16	7	4	10	6	19	a259	06BL026	
072448	2007/8/21	秋田県	5	14	9	15	7	4	10	6	19	a259	06BL026	
071734	2007/8/22	愛知県	5	14	9	14	7	4	10	6	22	a259	06BL026	
072904	2007/8/23	大阪府	5	13	9	15	7	4	11	6	20	a259	06BL026	
071536	2007/8/27	岡山県	5	13	9	16	7	4	10	6	19	a259	06BL026	
071929	2007/9/11	大阪府	5	13	9	15	7	4	10	6	20	a259	06BL026	
071856	2007/9/12	愛媛県	5	13	9	15	7	4	10	6	20	a259	06BL026	
072392	2007/9/12	広島県	5	13	9	15	7	4	10	6	20	a259	06BL026	
071888	2007/9/13	鳥取県	5	13	9	15	7	4	10	6	20	a259	06BL026	
071889	2007/9/14	鳥取県	5	13	9	15	7	4	10	6	20	a259	06BL026	
072393	2007/9/15	広島県	5	13	9	15	7	4	10	6	26	a259	06BL026	
071890	2007/9/21	鳥取県	5	13	9	15	7	4	10	6	21	a259	07BL013	
071892	2007/9/24	鳥取県	5	13	9	15	7	4	10	6	20	a259	06BL026	
071893	2007/9/24	鳥取県	5	13	9	15	7	4	10	6	20	a259	06BL026	
072383	2007/10/6	愛媛県	5	13	9	15	7	4	10	6	20	a259	06BL026	
072384	2007/10/22	愛媛県	5	13	9	16	8	4	10	6	20	a259	07BL014	

表 3

菌株番号	分離日	分離地	VNTR loci								XbaI	BlnI	
			25	3	34	9	17	19	36	37			10
071337	2007/3/18	東京都	6	11	9	17	8	6	7	7	22	a829	07BL019
070638	2007/4/6	福岡県	5	16	9	12	10	6	10	7	19	a829	07BL018
070639	2007/4/26	福岡県	5	16	9	12	10	6	10	7	19	a829	07BL018
070640	2007/4/30	福岡県	5	16	9	12	10	6	10	7	19	a829	07BL018
070576	2007/5/26	千葉県	5	12	10	17	6	6	8	7	25	a829	07BL019
071501	2007/6/7	岡山県	5	11	9	16	10	6	8	7	17	a829	07BL019
072969	2007/6/12	福岡県	5	16	9	12	9	6	10	7	11	a829	07BL020
070767	2007/7/3	埼玉県	5	13	9	17	7	4	11	6	26	a829	07BL021
070679	2007/7/4	埼玉県	5	13	9	17	7	4	11	6	26	a829	05BL019
070672	2007/7/7	埼玉県	5	13	9	17	7	4	11	6	26	a829	05BL019
071387	2007/7/12	東京都	4	8	10	17	7	6	8	4	10	a829	05BL019
071001	2007/7/18	大阪府	5	11	9	16	10	6	8	7	17	a829	07BL011
071483	2007/7/23	神奈川県	5	11	9	11	10	6	10	7	21	a829	07BL015
071452	2007/7/26	埼玉県	5	10	9	18	8	6	7	7	4	a829	07BL012
071272	2007/8/17	石川県	4	11	9	11	10	6	10	7	18	a829	05BL019
071270	2007/8/19	石川県	4	11	9	11	10	6	10	7	18	a829	05BL019
071271	2007/8/20	石川県	4	11	9	11	10	6	10	7	18	a829	05BL019
072365	2007/8/27	青森県	4	11	9	12	10	6	10	7	19	a829	05BL019
072280	2007/9/28	福岡県	5	11	9	11	10	6	11	7	28	a829	07BL016
072596	2007/10/16	神奈川県	4	20	9	18	9	7	9	7	25	a829	05BL019
072991	2007/11/14	福岡県	5	11	9	11	10	6	10	7	19	a829	05BL019
072992	2007/11/19	福岡県	5	11	9	11	10	6	10	7	19	a829	05BL019
072889	2007/11/22	福岡県	5	11	9	11	10	6	10	7	19	a829	05BL019
072893	2007/12/3	福岡県	5	11	9	11	10	6	10	7	19	a829	05BL019
072894	2007/12/3	福岡県	5	11	9	11	10	6	10	7	19	a829	07BL017
072895	2007/12/3	福岡県	5	11	9	11	10	6	10	7	19	a829	05BL019
072896	2007/12/4	福岡県	5	11	9	11	10	6	10	7	19	a829	05BL019

MLVAパターンで緑色帯のリピート数と一致するものについては、無色、それ以外のリピート数は黄色にしてある。菌株番号に着色してある事例は、集発あるいは家族内事例由来株であることを示す。

表 4

菌株番号	分離日	分離地	VNTR loci								XbaI	BlnI	
			25	3	34	9	17	19	36	37			10
070477	2007/4/1	富山県	5	9	10	12	7	5	6	6	37	b142	07BL026
070482	2007/4/2	石川県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
070480	2007/4/4	石川県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
070484	2007/4/6	石川県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
070478	2007/4/6	石川県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
070547	2007/4/9	福井県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
070479	2007/4/11	新潟県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
070515	2007/4/15	石川県	5	10	10	12	8	8	5	7	45	b142	07BL026
070530	2007/5/6	石川県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
070531	2007/5/8	石川県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
070548	2007/5/10	福井県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
070526	2007/5/11	石川県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
070550	2007/5/11	福井県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
070533	2007/5/12	石川県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
070534	2007/5/12	石川県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
070535	2007/5/12	石川県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
070573	2007/5/14	石川県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
070584	2007/5/14	群馬県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
070552	2007/5/15	福井県	5	9	10	12	7	5	6	6	35	b142	07BL026
070585	2007/5/16	群馬県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
070544	2007/5/16	石川県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
070553	2007/5/18	福井県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
070554	2007/5/19	福井県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
071814	2007/5/27	富山県	5	9	10	11	8	8	6	6	37	b142	07BL026
070716	2007/6/12	群馬県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
071797	2007/6/18	富山県	5	9	10	11	7	5	6	6	37	b142	07BL026
070689	2007/6/28	石川県	5	9	10	11	7	5	6	6	37	b142	07BL026
070982	2007/7/22	石川県	5	9	10	11	7	5	6	6	38	b142	07BL026
071039	2007/7/23	大阪府	5	9	10	9	7	8	4	8	44	b142	07BL026
073065	2007/7/23	滋賀県	5	9	10	9	7	8	4	8	42	b142	07BL026
071448	2007/7/24	埼玉県	5	12	10	11	7	8	5	6	30	b142	07BL026
071011	2007/7/25	大阪府	5	9	10	9	7	8	4	8	42	b142	07BL026
073068	2007/7/26	滋賀県	5	9	10	9	7	8	4	8	43	b142	07BL026
071558	2007/7/27	福岡県	5	9	10	9	7	8	4	8	42	b142	07BL026
073086	2007/7/27	滋賀県	5	9	10	9	7	8	4	8	43	b142	07BL026
071811	2007/7/30	富山県	5	9	10	11	7	5	6	6	36	b142	07BL026
071413	2007/8/1	東京都	5	12	10	11	7	8	5	6	39	b142	07BL026
071817	2007/8/1	石川県	5	9	10	11	8	5	6	6	37	b142	07BL026
071070	2007/8/2	福井県	5	9	10	11	7	5	6	6	36	b142	07BL026
073072	2007/8/3	滋賀県	5	9	10	9	7	8	4	8	43	b142	07BL026
071071	2007/8/7	福井県	5	9	10	11	7	5	6	6	36	b142	07BL026
071420	2007/8/7	東京都	5	12	10	11	7	8	5	6	19	b142	07BL026
071458	2007/8/13	埼玉県	5	9	10	12	7	5	6	6	36	b142	07BL026
071588	2007/8/17	福岡県	5	9	10	9	7	8	4	8	48	b142	07BL026
071984	2007/8/23	栃木県	5	8	10	13	7	8	5	6	41	b142	07BL026
072520	2007/8/23	群馬県	5	8	10	13	7	8	5	6	41	b142	07BL026
071813	2007/8/24	富山県	5	9	10	11	8	5	6	6	37	b142	07BL026
071817	2007/8/28	富山県	5	9	10	11	8	5	6	6	37	b142	07BL026
071818	2007/8/29	石川県	5	9	10	11	8	5	6	6	37	b142	07BL026
071825	2007/8/29	石川県	5	9	10	11	8	5	6	6	37	b142	07BL026
071848	2007/8/29	石川県	5	9	10	11	8	5	6	6	37	b142	07BL026
071826	2007/8/30	石川県	5	9	10	11	8	5	6	6	37	b142	07BL026
071816	2007/8/30	富山県	5	9	10	11	8	5	6	6	37	b142	07BL026
071818	2007/8/31	富山県	5	9	10	11	8	5	6	6	36	b142	07BL026
071819	2007/9/1	石川県	5	9	10	11	8	5	6	6	37	b142	07BL026
071830	2007/9/1	石川県	5	9	10	11	8	5	6	6	36	b142	07BL026
071821	2007/9/3	富山県	5	9	10	11	8	5	6	6	37	b142	07BL026
071820	2007/9/6	石川県	5	9	10	11	8	5	6	6	36	b142	07BL026
071821	2007/9/10	石川県	5	9	10	11	8	5	6	6	37	b142	07BL026
071824	2007/9/10	富山県	5	9	10	11	8	5	6	6	37	b142	07BL026
072503	2007/11/8	岐阜県	5	9	10	11	7	8	5	6	37	b142	07BL026
073102	2007/11/16	岐阜県	5	9	10	11	7	8	5	6	37	b142	07BL026

図 2

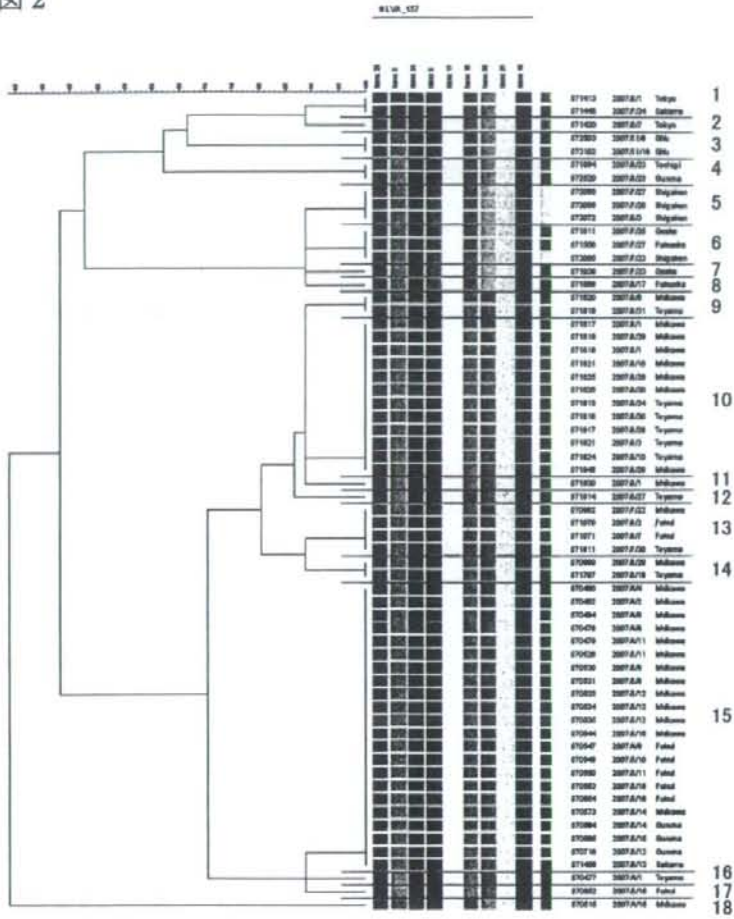


図 3

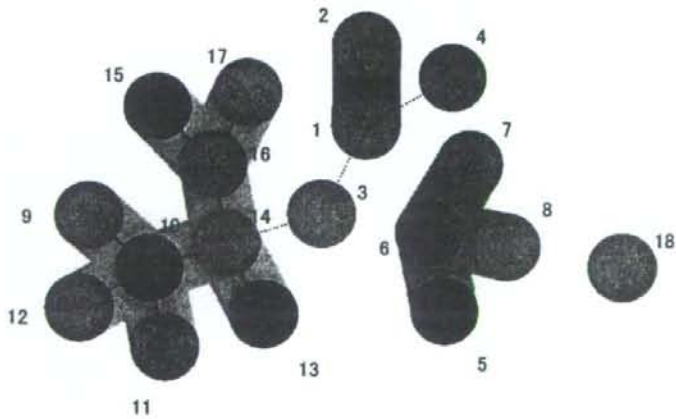


表 5

菌株番号	分離日	分離地	VNTR loci								XbaI	BlnI	
			25	3	34	9	17	19	36	37			10
070753	2007/8/12	埼玉県	5	9	10	11	7	8	5	7	45	b293	06BL048
070717	2007/8/14	群馬県	5	9	10	11	7	8	5	7	45	b293	06BL048
070745	2007/8/15	埼玉県	5	9	10	10	7	8	5	7	45	b293	06BL048
070746	2007/8/15	埼玉県	5	9	10	11	7	8	5	7	45	b293	06BL048
070758	2007/8/22	埼玉県	5	9	10	11	7	8	5	7	40	b293	06BL017
070783	2007/8/28	埼玉県	5	9	10	11	7	8	5	7	45	b293	06BL048
070720	2007/8/28	埼玉県	5	9	10	11	7	8	5	7	41	b293	06BL017
070750	2007/8/29	埼玉県	5	9	10	11	7	8	5	7	45	b293	06BL048
070786	2007/7/3	埼玉県	5	9	10	11	7	8	5	7	30	b293	06BL017
070723	2007/7/6	群馬県	5	9	10	11	7	8	5	7	45	b293	06BL048
071455	2007/7/21	埼玉県	5	12	10	11	7	8	5	8	20	b293	06BL017
071088	2007/7/24	新潟県	5	12	10	11	7	8	5	8	20	b293	06BL017
071450	2007/7/25	埼玉県	5	12	10	11	7	8	5	8	21	b293	06BL017
071087	2007/7/27	新潟県	5	12	10	11	7	8	5	8	20	b293	07BL024
071402	2007/7/27	東京都	5	12	10	11	7	8	5	8	21	b293	06BL017
071403	2007/7/27	東京都	5	12	10	11	7	8	5	8	21	b293	06BL017
071417	2007/7/27	東京都	5	12	10	11	7	8	5	8	19	b293	07BL027
073069	2007/7/27	滋賀県	5	12	10	11	7	8	5	8	21	b293	06BL017
071406	2007/7/30	東京都	5	12	10	11	7	8	5	8	21	b293	06BL017
071440	2007/7/30	埼玉県	5	12	10	11	7	8	5	8	21	b293	06BL017
071453	2007/7/30	埼玉県	5	12	10	11	7	8	5	8	21	b293	06BL017
071015	2007/7/31	大阪府	5	12	10	11	7	8	5	8	21	b293	06BL017
071411	2007/7/31	東京都	5	12	10	11	7	8	5	8	19	b293	06BL017
072176	2007/7/31	神奈川県	5	12	10	11	7	8	5	8	21	b293	06BL017
071454	2007/8/2	埼玉県	5	12	10	11	7	8	5	8	21	b293	06BL017
071252	2007/8/3	宮城県	5	12	10	11	7	8	5	8	21	b293	06BL017
072177	2007/8/3	神奈川県	5	12	10	11	7	8	5	8	21	b293	06BL017
071253	2007/8/9	宮城県	5	12	10	11	7	8	5	8	20	b293	06BL017
071461	2007/8/11	埼玉県	5	13	10	11	7	8	5	8	19	b293	06BL017
072938	2007/8/12	北海道	5	12	10	11	7	8	5	8	20	b293	06BL017
072136	2007/8/22	岐阜県	5	12	10	11	7	8	5	8	19	b293	06BL017
072137	2007/8/29	岐阜県	5	12	10	11	7	8	5	8	19	b293	07BL028
072140	2007/10/15	岐阜県	5	8	10	11	7	8	5	8	39	b293	06BL017
072498	2007/10/15	岐阜県	5	12	10	11	7	8	5	8	19	b293	06BL017
072499	2007/10/15	岐阜県	5	12	10	11	7	8	5	8	19	b293	06BL017

表 6

菌株番号	分離日	分離地	VNTR loci								XbaI	BlnI	
			25	3	34	9	17	19	36	37			10
070955	2007/5/21	福井県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
070868	2007/5/24	福井県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
070558	2007/5/25	福井県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
070654	2007/6/12	岐阜県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
070664	2007/6/1	山梨県	9	10	11	13	7	7	2	6	27	b705	07BL008
070724	2007/7/3	群馬県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
070879	2007/7/18	栃木県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
071244	2007/8/24	宮城県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
071247	2007/7/3	宮城県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
071391	2007/7/11	東京都	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
071434	2007/7/14	栃木県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL007
071463	2007/8/21	埼玉県	8	10	11	13	7	6	5	6	38	b705	07BL022
071469	2007/8/29	埼玉県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
071470	2007/9/2	埼玉県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
071472	2007/9/2	埼玉県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
071473	2007/9/2	埼玉県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
071480	2007/7/1	神奈川県	8	10	11	13	7	6	2	6	28	b705	07BL008
071570	2007/8/7	福岡県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
071634	2007/8/24	新潟県	8	10	11	13	7	6	2	6	28	b705	07BL008
071688	2007/8/11	長野県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
071690	2007/6/13	長野県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
071696	2007/6/27	長野県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
071698	2007/6/29	長野県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
071729	2007/8/6	愛知県	9	10	11	13	7	6	2	6	28	b705	07BL008
071732	2007/8/3	愛知県	9	10	11	13	7	6	2	6	28	b705	07BL009
071733	2007/8/1	愛知県	9	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL009
071789	2007/8/14	福島県	8	10	11	13	7	6	2	6	32	b705	07BL008
071804	2007/7/18	富山県	8	10	11	13	7	6	2	6	31	b705	07BL008
071805	2007/7/19	富山県	8	10	11	13	7	6	2	6	31	b705	07BL008
071808	2007/7/23	富山県	8	10	11	13	7	6	2	6	31	b705	07BL008
072143	2007/7/14	栃木県	8	10	11	13	7	6	2	6	26	b705	07BL008
072196	2007/8/24	神奈川県	8	11	11	13	7	6	2	6	26	b705	07BL008
072336	2007/8/1	広島県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
072434	2007/7/31	秋田県	8	10	11	14	7	6	2	6	27	b705	07BL008
072435	2007/8/2	秋田県	8	10	11	14	7	6	2	6	27	b705	07BL008
072436	2007/8/2	秋田県	8	10	11	14	7	6	2	6	27	b705	07BL008
072442	2007/8/17	秋田県	8	10	11	13	7	6	2	6	26	b705	07BL008
072443	2007/8/17	秋田県	8	10	11	14	7	6	2	6	27	b705	07BL008
072444	2007/8/19	秋田県	8	10	11	14	7	6	2	6	27	b705	07BL008
072445	2007/8/20	秋田県	8	10	11	14	7	6	2	6	27	b705	07BL008
072447	2007/8/23	秋田県	8	10	11	14	7	6	2	6	27	b705	07BL008
072448	2007/8/24	秋田県	8	10	11	14	7	6	2	6	28	b705	07BL008
072453	2007/9/6	秋田県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
072454	2007/9/8	秋田県	8	10	11	13	7	6	2	6	23	b705	07BL008
072455	2007/9/8	秋田県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
072458	2007/9/28	秋田県	8	11	11	14	7	6	2	6	32	b705	07BL008
072534	2007/10/19	茨城県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
072554	2007/9/6	埼玉県	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
072749	2007/7/20	兵庫県	8	10	11	12	7	6	2	6	27	b705	07BL008
072906	2007/10/8	和歌山県	8	10	11	13	7	6	2	6	26	b705	07BL008
072907	2007/10/3	和歌山県	8	10	11	13	7	6	2	6	26	b705	07BL008
072908	2007/10/4	和歌山県	8	10	11	13	7	6	2	6	26	b705	07BL008
072919	2007/10/16	大阪府	8	10	11	13	7	6	2	6	27	b705	07BL008
072954	2007/9/30	山形県	8	10	11	13	7	6	2	6	26	b705	07BL008
072955	2007/10/5	山形県	8	10	11	13	7	6	2	6	26	b705	07BL008
072956	2007/10/5	山形県	8	10	11	13	7	6	2	6	26	b705	07BL008

研究課題名：「アジアの研究機関との連携におけるラボラトリーネットワーク」

研究分担者 泉谷秀昌

国立感染症研究所 細菌第一部

研究要旨 本研究は、わが国をはじめアジア各国で発生する種々の細菌感染症に対応するため、主として食水系腸管感染症を対象に遺伝子解析をベースとした疫学指標、診断法の開発、ならびにそれらの有用性についての検討を主眼としている。近年、新たな疫学解析の手法として Multiple Locus Variable-number-tandem-repeat Analysis (MLVA) が注目されている。本年度、本研究では赤痢菌、特に *Shigella sonnei* に着目し、MLVA 試験系の構築を検討した。

A. 研究目的

食水系腸管感染症起因菌を中心に、生化学性状、血清型、薬剤耐性、遺伝子型別等の比較を行うことで、広域にわたる感染事例の探知および国を越えた流行菌型の比較解析を可能にするシステムの構築に寄与する。

B. 研究方法

PCR 等に関しては基本的に標準法による。マルチプレックス PCR は Qiagen 社の Multiplex PCR キットを使用した。

パルスフィールドゲル電気泳動法に関しては、米国パルスネットの推奨する方法に準拠して行った。

C. 研究結果

いわゆる分子疫学的手法としてパルスフィールドゲル電気泳動による遺伝子型別などがある。近年、細菌の遺伝子型別の新たな着目点として VNTR (variable-number tandem

repeat) が提唱され、これを複数の遺伝子座に対して適用した MLVA (multi-locus variable-number tandem repeat analysis) が各菌種において開発、検討がなされている。

S. sonnei についても同法に関する報告があり、26 遺伝子座が利用されている。本研究では、このうち比較的分解能の高い遺伝子座 8 を選択した (図 1)。本遺伝子座について 1 本の PCR が可能となるようにプライマーを再設計し、ABI3130 にて PCR 産物を泳動し、マルチプレックス PCR によって各遺伝子座の産物ができることを確認した (図 2)。

本 PCR 法を用いて、主として海外渡航者由来の *S. sonnei* 株約 300 株を対象に MLVA を実施し、その有用性を検討した。各産物のサイズおよび繰り返し配列のリピート数を Gene Mapper ソフトウェアにて解析した。得られたリピート数のデータを BioNumerics に取り込み、結果を解析した。

各遺伝子座において観察されたアレル数

は 3-28 であり、Diversisty Index (D 値) は 0.41-0.94 であった。全遺伝子座をまとめた D 値は 0.993 と非常に高いものであった。

近年の赤痢菌による大きな集団事例として 2001 年の輸入カキによる事例と、2004 年ハワイ便機内食による事例があった。原因菌は *S. sonnei* であった。これらの菌株は PFGE では互いに類似しており、クラスター解析を行っても事例ごとに分けることができなかった。一方、MLVA で解析した場合は、事例内に多少のバリエーションはあるものの、事例ごとに分離することが可能であった(図 3)。

渡航者由来株について MLVA の結果と渡航先の傾向を調べたところ、大まかではあるが、渡航先ごとにクラスターが分けられることが明らかとなった(図 4)。

D. 考察

S. sonnei に関し、8 遺伝子座による MLVA を検討したところ、分解能としては D 値で 0.993 と非常に高く、現行の標準法である PFGE と同様の型別能を有することが明らかとなった。また、場合によっては PFGE で分けられないクラスターを分離し、かつ、疫学情報とも一致した結果を得ることができた。さらに、渡航先によって大きくクラスター解析で分類できることが示唆された。

E. 結論

S. sonnei の遺伝子型別法として MLVA 法が有用であることが示された。国内対応としては、輸入食品による赤痢の疫学解析、海外対応としては各地の流行菌型の把握に役立つものと期待される。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

泉谷秀昌、多田有希、伊藤健一郎、寺嶋淳、渡辺治雄：渡航者由来赤痢菌の遺伝子型別。第 82 回日本感染症学会総会、2008 年。

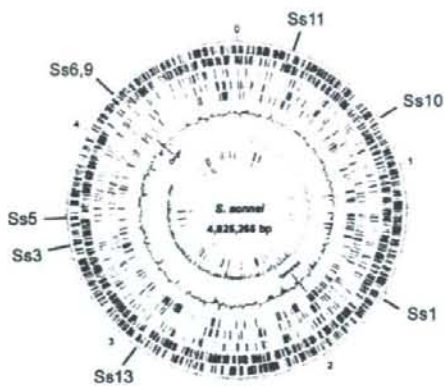


図 1. *S. sonnei* MLVA に使用した遺伝子座。染色体上の位置を表す。

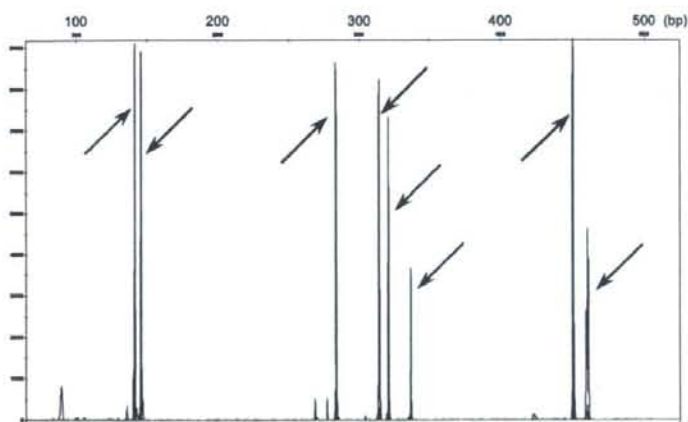


図 2. *S. sonnei* MLVA 泳動例。矢印は検出されたピークを示す。

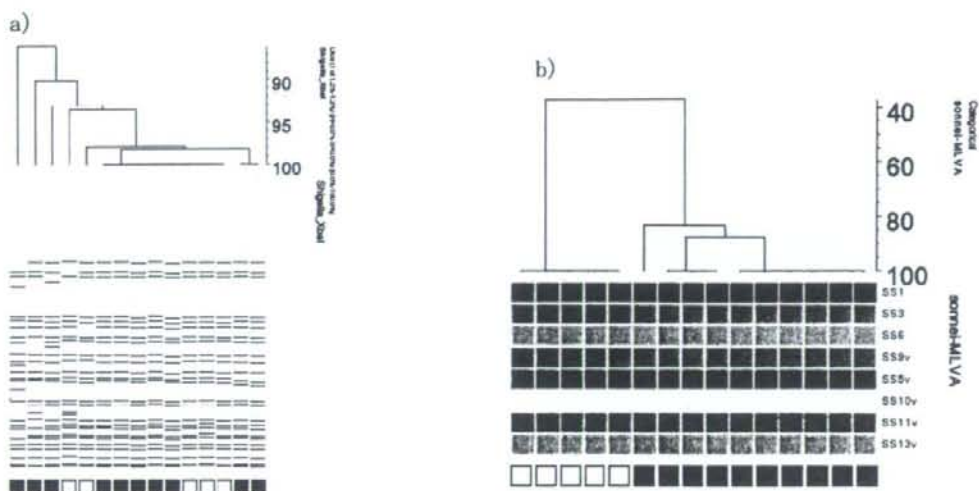


図 3. 各遺伝子型別によるクラスター解析。a) PFGE。b) MLVA。
2001 年輸入カキ事例関連株 (□)、2004 年ハワイ便事例関連株 (■)

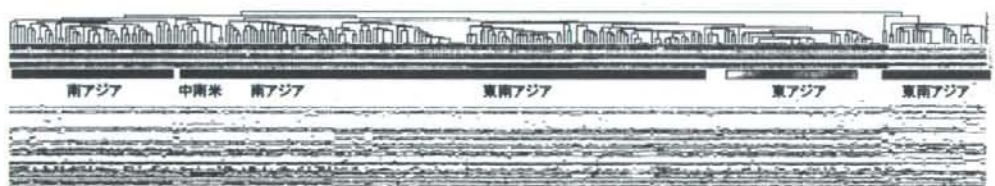


図 4. MLVA クラスター解析と渡航先の分布。(下には PFGE パターンを示してある)

分担研究課題名：「病原性大腸菌の侵入監視に関する研究」

分担研究者：伊豫田淳（国立感染症研究所 細菌第一部）

協力研究者：佐藤人美，泉谷秀昌，寺嶋淳（国立感染症研究所 細菌第一部）

研究要旨

国内でヒトから単離される腸管出血性大腸菌（EHEC）の大部分は依然として血清群 O157, O26 および O111 に属する。1996 年以降に分離された HUS 患者由来の EHEC 株のおよそ 90% は血清群 O157（O157:H7 または O157:H-）である。近年、同じ血清型 O157:H7 の EHEC においても病原性の高い株とそうでない株が存在することが予想されている。本研究では、米国で 2006 年に分離された高病原性と予想される O157:H7 株と同様な遺伝子型を持つ株が国内の分離株に存在し、その比率は HUS 患者で有意に高いことを示した。一方、1996 年に国内で発生した大規模集団発生由来株と同じ遺伝子型を持つ株は 2004 年以降に分離された HUS 患者由来株にはほとんど存在しないことが明らかとなった。

A. 研究目的

国内でヒトから単離される腸管出血性大腸菌（enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC）の約 80% は血清群 O157, O26 または O111 の三大 O 血清群に分類される。これまでの我々の研究から、三大 O 血清群のほとんどすべては LEE（locus of enterocyte effacement）と呼ばれる病原性遺伝子群を保有し、腸管上皮細胞へ強固に接着することが明らかとなっている。ところで、日本を除くアジア諸国では現在のところ EHEC による感染事例報告はほとんどないものの、食品や食材又は環境中から分離されるケースが増えており、邦人が海外で EHEC に感染するケースも報告されている。これらの原因菌として分離される EHEC はその多くは三大血清群以外の

EHEC であり、LEE 非保有型 EHEC の割合も高いが、国内同様、O157 の分離事例や感染事例も繰り返し報告されている。EHEC 感染によって引き起こされる重篤な臨床症状である溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome: HUS）の患者から分離された国内の EHEC 株について着目したところ、約 90% が血清群 O157（ほとんどの血清型が O157:H7 でその他は O157:H-）であった。本研究では HUS 発症数の最も高い O157:H7 株に焦点を絞り、米国の研究者らが中心となって開発した、96 遺伝子に基づく一塩基置換多型（single nucleotide polymorphism: SNP）の解析法を用いて、米国で 2006 年に集団発生が報告され、高病原性と考えられる一群の株（clade8）と同様な遺伝系統株について、国内での分布を

解析することを目的とし、それらの知見から、今後国内への侵入が懸念される EHEC 感染症の侵入監視に資することを目的とする。

B. 研究方法

1) EHEC O157:H7 株の SNP 解析法

米国で 2006 年に発生したほうれん草の喫食に関連した EHEC O157:H7 による集団発生事例では、HUS の発症率がこれまでの集団発生事例と比較して高いことから、原因となった菌株の病原性が高い（高病原性株）と予想されている。EHEC O157:H7 は菌株間の相同性が高いため、他の細菌種で行われている通常の MLST (multi locus sequencing typing) による型別が不能である。最近になって、96 loci における一塩基置換多型法（参考文献：PNAS 105: 4868-4873, 2008）によって O157:H7 株が型別可能であることが示された。このうち、いくつかの遺伝系統グループ (clade1, 2, 3, 8) については一遺伝子の SNP 解析（合計 4 遺伝子座の SNP 解析）によって簡便に型別が可能であることも明らかとなった (J.C.M 46: 2070-2073, 2008)。本研究ではこの手法を用いて、国内の HUS 患者由来および無症状保菌者由来の O157:H7 株について解析を行った。

2) PFGE (pulsed-field gel electrophoresis) および MLVA (multi locus variable tandem repeat analysis) による型別法：

定法に従って行った。

3) DNA の単離精製、DNA シークエンス：

定法に従って行った。

C. 研究結果

2004 年から 2008 年までに国内で単離された HUS 患者由来株 (144 株) について SNP

解析を行ったところ、clade1 (1.4%), 2 (29.2%), 3 (27.1%) および 8 (17.3%) とこれら以外 (25%) に分離された (本研究開始前の結果)。これらの予備的な解析結果を基に、2004 年以降散発的に発生し、かつ無症状保菌者から単離された EHEC O157:H7 株 (150 株) について 4 遺伝子座の SNP 解析を行ったところ、clade1 (3.3%), 2 (26.7%), 3 (16.7%) および 8 (3.3%) とこれら以外 (50%) に分離された。米国で 2006 年に単離されたほうれん草アウトブレイク由来株は clade8 に属する。clade8 に属する国内株のうち、HUS 由来株の割合は、無症状保菌者由来株の割合と比較して有意に高く、対照的に、それ以外の clade 株は両由来株間で顕著な差は見られなかった。これらの株の PFGE 型および MLVA 型については現在解析中であり、ほぼ同一のクラスターに型別されるものと予想される。

D. 考察

本研究から、日本国内においても高病原性 (clade8) と考えられている EHEC O157:H7 株が存在することを明らかにしたが、実際にこれらが高病原性であるかどうかは現時点では不明である。今後、clade8 株の PFGE 型および MLVA 型について詳細に解析することで、高病原性株の PFGE 型および MLVA 型について明らかにできるものと期待される。

E. 結論

・国内で分離される高病原性株 (HUS 患者由来株) の中には、米国で見出されている高病原性株と同一の遺伝系統株 (clade8 株) が存在することが明らかとなった。

・clade8 株の HUS 患者由来株における割合は、ほぼ同数の無症状保菌者由来株における