

平成 21 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：リケッチアを中心としたダニ媒介性細菌感染症の総合的対策に関する研究

課題番号：H21- 新興- 一般-006

研究代表者：岸本壽男

I. 研究の意義

- (1) リケッチア感染症の発生例増加の要因や、新規リケッチア症の実態は不明な点が多い。
- (2) リケッチア感染症の早期診断体制は未整備であり、病態解析や治療法の確立も不十分である。
- (3) リケッチア感染症に対する疫学、診断、病態学、治療、予防啓発を含めた総合的対策が求められている。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 依然数百例の発生があるつつが虫病、症例が増え死亡例もみられる日本紅斑熱の実態把握とリスク対策
- (2) 新型紅斑熱リケッチア症や、ヒトアナプラズマ症、複数のダニ媒介性病原体の共感染症例、輸入リケッチア症などの新たな課題に関する実態把握とリスク対策
- (3) 早期診断法と、リファレンス体制の確立と連携の構築
- (4) 患者の病態解析、とくに重症化の機序解明と、治療薬の作用機序の詳細な検討による治療法確立と、これらの解明のための分子生物学的アプローチ。
- (5) 医療関係者ならびに一般社会への適切な情報提供と、リスクコミュニケーションの手法による啓発法の検討

これらを同時に有機的に進めることが、リケッチアを中心としたダニ媒介細菌感染症の総合的対策につながり、国民の健康保健維持向上に資することが期待される。

III. 1 年間の研究成果

・研究代表者(岸本壽男)「リケッチアを中心としたダニ媒介性感染症の総合的対策に関する研究」

(1) 本研究を立案し、リケッチア感染症の疫学、検査・診断、病態解析、予防・治療の研究推進のための調整を行い、研究班を総括した。(2) 自らも岡山県での日本紅斑熱初症例の疫学調査や臨床的検討を進め、日本紅斑熱では初となる電撃性紫斑病の事例を解析した。

・研究分担者(高田伸弘)「リケッチア症の疫学調査並びに環境要因とリスク度の検討」

(1) 紅斑熱リケッチア症の発生要因について、多発地ならびに新たな発生地で患者発生相に連動したベクター相と保菌状況、環境要因の年間消長を調査した。(2) マダニの防除防圧を発生要因の解明と併行して試みた。(3) 新型紅斑熱の分布範囲について調査した。(4) タテツツガムシの分布範囲の画像化を進めた。(5) リケッチア症の感染環の海外調査を中国中部と韓国で行った。(6) ダニ類と保有リケッチア菌種の多様性に関する実態調査を、日本紅斑熱について全国で詳細な実態調査をし、患者発生の環境要因を考察した。つつが虫病については、一部の分布相、生息範囲の線引きができた。新規の紅斑熱について基礎的な資料を得た。また南西諸島方面の実態把握を進めた。

・研究分担者(藤田博己)「リケッチア等ダニ媒介性細菌のダニにおける国内実態調査」

(1) マダニ類については、昨年東北地方で発生が確認された極東型紅斑熱に関連した調査も含め、各地のマダニ類から、*Rickettsia heilongjiangensis*, *R. helvetica*, *R. tamurae*, *R. canadensis* および *Rickettsia* sp. In56 タイプを分離・検出した。(2) ツツガムシでは、秋田県の古典型つつが虫病の再発生を受けた調査から、雄物川流域におけるアカツツガムシの生息と Kato 型 *O. tsutsugamushi* を確認した。また東南北部で秋季に多発傾向にあるツツガムシ病に関連して、患者発生地点でのタテツツガムシの生息確認と患者血清抗体から当該種の媒介を確認した。

・研究分担者(猪熊 壽)「新規リケッチア感染症の疫学解明と生態系からみたリケッチア架橋中での存在様式の解明」

(1) 全国のイヌの調査で、*A. bovis* が陽性(0.9%)を示し、同病原体が犬にも感染することが示された。(2) 全国のイヌを調査した結果、*A. phagocytophilum* は(0.1%)で陽性を示し、わが国にも

感染犬が存在することが示唆された。(3) 健常牛の血液を採取し、*A. phagocytophilum* の感染状況を PCR 法により調査したが、陽性検体は検出されなかった。(4) エゾシカの調査では、*A. phagocytophilum* が 37% で陽性を示した。また北海道のアライグマではエーリキア/アナプラズマが 3.8% 陽性を示し、*A. bovis* と相同性の高い遺伝子が検出された。

・研究分担者(鈴木正嗣)「各種野生動物を対象とするリケッチアに関する疫学調査」

(1) 北海道、岐阜県、島根県、兵庫県、沖縄県等にて、今年度の狩猟期間以降の系統的な採材体制を整備した。(2) 大阪府内で捕獲されたニホンイノシシ 50 個体を対象にエーリキア/アナプラズマとリケッチアのスクリーニング PCR を行ったところ全個体で陰性であった。(3) 北海道にて植生上より得たヤマトマダニ、シュルツェマダニ、ヤマトチマダニの一部からリケッチア 17kDa 蛋白遺伝子と *gltA* 遺伝子とが検出された。(4) 岐阜県内で捕獲されたツキノワグマからリケッチア 17kDa 蛋白遺伝子が検出された。

・研究分担者(大橋典男)「ヒトアナプラズマ症を中心とした新規リケッチア関連感染症の実態解析と診断法の確立」

(1) アナプラズマ症に関しては、紀伊半島、鹿児島県、与那国島、長崎県五島列島のマダニも *A. phagocytophilum* を保有していることが判明した。(2) ヒトアナプラズマ症を高知県で 2 例初確認しているが、さらに、鹿児島県のタカサゴキラマダニと、高知県の患者から検出された遺伝子群が同一配列を持つことが判明し、本症の媒介マダニのひとつと考えられた。(3) Multiplex real-time RT-PCR によるリケッチア症の診断法を開発し、特異性、感度が高く、特につがが虫病については早期確定診断法としての有用性が示された。

・研究分担者(田原研司)「中四国地域におけるリケッチア症を中心としたダニ媒介性感染症のレファレンスネットワークの構築と疫学的解明」

(1) 鳥取県東部地域での日本紅斑熱の患者報告を受けて、患者、ベクター、動物のリケッチアの実態調査を行いアカネズミから *R. japonica* を確認した。(2) 島根県東部地域で本邦初の *R. tamurae* による症例を確認した。(3) 刺し口(痂皮)を用いた PCR 法の有用性については、日本紅斑熱に関して、治療後長期に経過した例でも有用性が示された。

・研究分担者(山本正悟)「九州沖縄地域におけるリケッチア症を中心としたダニ媒介性感染症のレファレンスネットワークの構築と疫学的解明」

(1) 九州・沖縄地域の実態把握をすすめるなか、近年特に日本紅斑熱患者数の増加した天草地区及び新たな患者発生の確認された上五島地区における媒介マダニ類と病原体保有動物に関する調査を実施した。(2) ヒトアナプラズマ症の実態解明を宮崎県での症例で大橋らと検討している。(3) リケッチア症の感染リスクにおける野生動物の役割について、日本紅斑熱の発生地である宮崎県南部で捕獲されたイノシシの材料を収集し検討をしている。

・研究分担者(安藤秀二)「リケッチア症の診断とレファレンス体制の構築における課題の改善」

(1) リケッチア症の実験室検査体制の状況把握：国内のリケッチア感染症の実験室診断の多くを担っている地方衛生研究所における現状を把握し、診断体制の恒久的な維持に必要な要件の洗い出しを行った。あわせて、民間検査施設における状況についても調査を行っている。(2) リケッチアのレファレンス体制の構築：リケッチア感染症の治療、診断、病態解析の基盤となるバイオリソースとしての国内のリケッチア関連病原体株の保有状況を調査し、恒久的なレファレンス体制の構築を宮崎大学の林らと共同で体制構築を検討している。

・研究分担者(川端寛樹)「アナプラズマ等とボレリアの共感染に関する調査研究」

(1) ボレリアとアナプラズマ共感染における重症化を調べるための第一歩として、国内存在のボレリアの性状解析、データベース構築を MLST 法により開始した。北海道を主とした患者由来株などについて MLST 法による型別を完了し欧米株との比較を終了した。

・研究分担者(堤 寛)「病態の解析、重症化予防、治療へつなげるための病理学的な検討」

(1) *R. japonica* と *O. tsutsugamushi* を病理組織学的に鑑別するための *in situ* hybridization 法の検討を行い、発現量の多い 16S RNA に対する LNA probe を準備し、染色条件の検討をしている。(2) 新たな日本紅斑熱リケッチア抗体の作製：マウスで免疫した日本紅斑熱リケッチアの抗体の複数の候補について免疫染色の条件検討を行い、一部で顆粒状に染まる陽性像を認めた。現在、これらの抗体を用いて臨床検体への応用検討を進めている。

・研究分担者(内山恒夫)「リケッチアの病原性に関する基礎的研究」

(1) 重症化と複数種のリケッチアの重感染との関連について、細胞を用いた検討で、人に複数種のリケッチアが感染した場合、単独で感染した場合よりリケッチア産生量が多くなり、重症化に繋がる可能性が示唆された。(2) *O. tsutsugamushi* の発現タンパク質に注目し、病原性の異なる株を 2 次元電気泳動により解析し、その発現パターンを比較した。株間で共通に検出されたタンパク質は、本菌の偏

性細胞内寄生細菌としての生存に重要な役割を担っている可能性が示唆された。一方で、同菌種にもかかわらず、株間で発現の異なるタンパク質が数多く存在することが明らかになった。

・研究分担者(阿戸 学)「我が国で発生するリケッチア感染における宿主免疫応答の解析」

(1)リケッチア感染における宿主免疫応答を解明するためには動物モデルの作成が重要であり、白血球において NOS が欠損している iNOS ノックアウトマウス、内皮細胞の NOS が欠損している eNOS ノックアウトマウス、および両者の掛け合わせによる iNOS/ eNOS ノックアウトマウスを作製し、よりヒトの病態を反映するモデルの確立を目指し検討している。

・研究分担者(林 哲也)「ゲノム情報に基づいたつつが虫病発症・重症化機序の解明とその応用」

(1)MLST(Multi locus sequence typing)解析を用いた「オリエンチア菌株の進化系統に基づいたタイピング法」を確立した。本法を用いた種々のオリエンチア菌株の解析から、潜在的病原性の高い遺伝系統群と低い遺伝系統群の存在が示唆された。(2)リアルタイム PCR 法を用いた正確で再現性の高いオリエンチア菌体数の測定系を確立し、本法を用いた解析により、PG 合成阻害剤であるホスホマイシンが本菌の増殖を顕著に抑制することを明らかにした。ホスホマイシンがつつが虫病の新規治療薬として使用できる可能性が示唆された。

・研究分担者(岩崎博道)「リケッチア症重症化に関する臨床及び基礎的検討」

(1)リケッチア症の重症度の指標を明確化するため、患者調査票を改変し、臨床的特徴を的確に評価するための情報収集を多施設で開始した。(2)In vitro 実験系において、テトラサイクリン系薬が単球系細胞株 THP-1 において、TNF- α 産生を濃度依存性に抑制することを示し、つつが虫病におけるこれらの薬剤の有効性が、サイトカイン制御の立場からも裏付けられた。(3)Multiplex cytokine assay system を使用した検討で、TNF- α の他に minocycline は、IL-1 β , IL-4, IL-9, IL-10, IL-17, IFN- γ , MIP-1 β の産生抑制に関与している可能性が示唆された。(4)重症化機序の解明と診断治療への応用の検討で、TNF- α がいずれのリケッチア感染症においても重症度を予測するために有用な指標となることが示唆された。

・研究分担者(岡部信彦)「リケッチア症ハイリスク地域における住民等への啓発のモデル化」

(1)リケッチア症の認知度調査を兵庫県内の中高一貫校 2 校の保護者を対象に行い、地域におけるリケッチア症の発生状況と認知度に関連がある傾向が観察された。(2)熊本県上天草地域住民を対象に、リケッチア症の自治体における啓発活動の現状調査を行っている。(3)地方衛生研究所を対象に、日本紅斑熱の多発地域の医療機関での情報収集を行っている。

IV. 22～23 年度の課題

- (1)報告症例の急増と死亡例発生がみられる日本紅斑熱への緊急的な総合的対策
- (2)新規の紅斑熱リケッチア症、ヒトアナプラズマ症の実態解明と診断体制の構築
- (3)発疹熱などの輸入リケッチア症への対応策
- (4)生態系からみたリケッチアの環境中での存在様式の解明と、感染リスクの解明
- (5)不明な点が多いリケッチア症の発症や重症化の病態、免疫応答、共感染時の病態についての多施設間臨床的研究と動物実験等での検討
- (6)基礎的研究として、発症や重症化のメカニズム解析、病原体の感染・細胞内増殖・病原性発現の分子機構の解明、細胞レベルでの免疫応答解析へのゲノム情報の応用
- (7)リファレンスネットワークの構築に向けた菌株、陽性コントロール血清の収集とリスト作成、人材育成のためのワークショップ等の企画実施
- (8)医療関係者、行政、メディア、一般社会への適切な情報提供と、リスクコミュニケーションの手法を応用した啓発による感染予防対策

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1)リケッチア感染症は致死的になり得る疾患であるが、病原体の扱いは一般検査機関では困難であり、本研究班の成果は、感染研・地衛研での診断体制構築、維持強化に直ちに貢献できる。
- (2)新型紅斑熱リケッチア症、ヒトアナプラズマ症、輸入リケッチア症などへの対策の整備立案、感染症法改定への提言で、サーベイランスシステムの厚生労働行政に寄与できる。
- (3)リケッチア感染症への総合的対策により国民の保健・医療・福祉の向上、健康維持に貢献できる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

(1) Hanaoka N, Matsutani M, Kawabata H, Yamamoto S, Fujita H, Sakata A, Azuma Y, Ogawa M, Takano A, Watanabe H, Kishimoto T, Shirai M, Kurane I, and Ando S. : Diagnostic assay for *Rickettsia japonica*: Emerging Infectious Diseases, 15: 1994-1997, 2009.

(2) Hanaoka N, Sakata A, Takano A, Kawabata H, Watanabe H, Kurane I, Kishimoto T, Ando S. Development of a pUC19-based recombinant plasmid to serve as a positive control in PCR for *Orientia tsutsugamushi*. Microbiology and Immunology. 53: 305-308, 2009.

(3) Matsui T, Kobayashi J, Satoh H, Fujimoto T, Okabe N, Ando S, Kishimoto T and Yamamoto S. Surveillance Recognition, and Reporting of Tsutsugamushi Disease (Scrub typhus) and Japanese Spotted Fever by General Practice Clinics in Miyazaki Prefecture, 2007. Journal of Infection and Chemotherapy, 15: 269-272, 2009.

(4) Ogawa, M., Shinkai-Ouchi, F., Uchiyama, T., Hagiwara, K., Hanada, K., Kurane, I, and Kishimoto, T. Shotgun proteomics of *Orientia tsutsugamushi*. Clinical Microbiology and Infection, doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02157.x, 2009.

(5) 岸本寿男: リケッチア感染症. 病気がみえる 免疫・膠原病・感染症 Medic Media Vol. 6, 212-213, 2009.

(6) Yamauchi, T., Tabara, K., Kanamori, H., Kawabata, H., Arai, S., Katayama, T., Fujita, H., Yano, Y. & Takada, N.: Tick fauna associated with sika deer density in the Shimane Peninsula, Honshu, Jpn. Med. Entomol. & Zool. 60, 2009. (In press)

(7) Takada, N., Fujita, H., Kawabata, H., Ando, S., Sakata, A., Takano, A. & Udom, C. : Spotted fever group *Rickettsia* sp. closely related to *Rickettsia japonica*, Thailand. Emerg. Infect. Dis. , 46: 610-611, 2009.

(8) 及川陽三郎, 田原研司, 荒井朋子, 所 正治, 高田伸弘: わが国の野鼠血液からの病原体検出状況—特にネズミバベシアについて分布と感染性の考察., 大原年報, 49: 9-14, 2009.

(9) 高田伸弘: 島嶼調査の方法論. 大原年報, 49: 15-22, 2009.

(10) Iwasaki, H., Mizoguchi, J., Takada, N., Tai, K., Ikegaya, S. & Ueda, T. : Correlation between the concentrations of tumor necrosis factor- α and the severity of disease in patients infected with *Orientia tsutsugamushi*. Int. J. Inf. Dis., 13. 2009. (in press)

(11) 玉置幸子, 那須征太郎, 玉置信彦, 辻 薫, 山西康仁, 水本博章, 西本英一郎, 東 冬彦, 玉置英人, 永井 勲, 森田祐二, 高田伸弘: 郷土病(ダニ媒介)への取り組み. 感染と消毒, 12 : 39-43, 2009.

(12) Matsumoto K, Inokuma H. Identification of spotted fever group *Rickettsia* species by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis of the *Sca4* gene. Vector Born. Dis. (in press)

- (13) Tagawa M., Matsumoto K., Yokoyama, N., Inokuma, H. Comparison of two hemoplasma species on hematological parameters in cattle. J. Vet. Med. Sci. (in press)
- (14) Yoshimoto, K., Matsuyama, Y., Matsuda, H., Sakamoto, L., Matsumoto, K., Yokoyama, N., Inokuma, H. Detection of *Anaplasma bovis* and *Anaplasma phagocytophilum* DNA from nymphs and larvae of *Haemaphysalis megaspinosa* in Hokkaido, Japan. Vet. Parasitol. (in press)
- (15) 坂田義美、田淵正恵、市川康明、猪熊 壽. 特異的抗体検出キットを利用した犬の *Ehrlichia canis* および *Anaplasma phagocytophilum* 感染に関する全国的血清疫学調査. 日本獣医師会誌. 2009. (in press)
- (16) 猪熊 壽. 牛の新しい住血微生物 - アナプラズマ感染症. 獣医畜産新報. 62(5): 377-382, 2009.
- (17) 猪熊 壽. マダニが媒介する小動物と人の共通感染症. 獣医畜産新報. 62;2009. (in press)
- (18) 猪熊 壽. リケッチア性疾患. 獣医畜産新報. 62, 2009. (in press)
- (19) Wuritu, Y. Ozawa, Gaowa, F. Kawamori, T. Masuda, T. Masuzawa, H. Fujita, and N. Ohashi: Structural analysis of a *p44/msp2* expression site of *Anaplasma phagocytophilum* in naturally infected ticks inhabiting Japan. J. Med. Microbiol. (in press).
- (20) Wuritu, Gaowa, F. Kawamori, M. Aochi, T. Masuda, and N. Ohashi: Characterization of *p44/msp2* multigene family of *Anaplasma phagocytophilum* from two different ticks species, *Ixodes persulcatus* and *Ixodes ovatus*, in Japan. Jpn. J. Infect. Dis. 62, 142-145, 2009.
- (21) 大橋典男, エーリキア症/アナプラズマ症, *ズーノーシスハンドブック - 医療関係者・獣医療関係者のための診断・治療ガイド*, 岸本壽男・山田章雄 監修、(株)メディカルサイエンス社, p. 191-192. 2009年4月.
- (22) Hanaoka N, Matsutani M, Kawabata H, Yamamoto S, Fujita H, Sakata A, Azuma Y, Ogawa M, Takano A, Watanabe H, Kishimoto T, Shirai M, Kurane I, and Ando S. : Diagnostic assay for *Rickettsia japonica*: Emerging Infectious Diseases, 15: 1994-1997, 2009.
- (23) Matsui T, Kobayashi J, Satoh H, Fujimoto T, Okabe N, Ando S, Kishimoto T and Yamamoto S. Surveillance Recognition, and Reporting of Tsutsugamushi Disease (Scrub typhus) and Japanese Spotted Fever by General Practice Clinics in Miyazaki Prefecture, 2007. Journal of Infection and Chemotherapy, 15: 269-272, 2009.
- (24) Hanaoka N, Sakata S, Takano A, Kawabata H, Watanabe H, Kurane I, Kishimoto T, and Ando S. Development of a pUC19-based recombinant plasmid to serve as a positive control in PCR for *Orientia tsutsugamushi*. Microbiology and Immunology, 53: 305-308, 2009.
- (25) Yamauchi T, Obara M, Watanabe M, Ando S, Ishikura M, Shinagawa Y, Hasegawa S, Nakamura K, Iwai M, Kurata T & Takizawa T. Survey of tick fauna possessing the ability to act as vectors of rickettsiosis in Toyama Prefecture, Japan. Medical Entomology and Zoology,

60: 23-31, 2009.

(26) 安藤秀二. ロッキー山紅斑熱. ズーノーシスハンドブック (岸本寿男, 山田章雄 編), メディカルサイエンス社, p201-203, 2009.

(27) 安藤秀二, 高橋洋. Q熱. ズーノーシスハンドブック (岸本寿男, 山田章雄 編), メディカルサイエンス社, p193-194, 2009.

(28) 馬原文彦, 安藤秀二. 日本紅斑熱. ズーノーシスハンドブック (岸本寿男, 山田章雄 編), メディカルサイエンス社, p198-200, 2009.

(29) Yamauchi T, Tabara K, Kanamori H, Kawabata H, Arai S, Katayama T, Fujita H, Yano Y, Takada N, Itagaki A. Tick fauna associated with sika deer density in the Shimane Peninsula, Honshu, Japan. *Medical Entomology and Zoology*. 2009. (In press)

(30) Hanaoka N, Matsutani M, Kawabata H, Yamamoto S, Fujita H, Sakata A, Azuma Y, Ogawa M, Takano A, Watanabe H, Kishimoto T, Shirai M, Kurane I, Ando S. A diagnostic assay using a unique DNA sequence from the *Rickettsia japonica* genome project. *Emerging Infectious Diseases*. 2009. (In press)

(31) Hanaoka N, Sakata A, Takano A, Kawabata H, Watanabe H, Kurane I, Kishimoto T, Ando S. Development of a pUC19-based recombinant plasmid to serve as a positive control in PCR for *Orientia tsutsugamushi*. *Microbiology and Immunology*. 53: 305-308, 2009.

(32) Takada N, Fujita H, Kawabata H, Ando S, Sakata A, Takano A, Chaithong U. Spotted fever group *Rickettsia* sp. closely related to *Rickettsia japonica*, Thailand. *Emerging Infectious Diseases*. 15: 610-611, 2009.

(33) Takahashi Y, Hasegawa H, Hara Y, Ato M, Ninomiya A, Takagi H, Odagiri T, Sata T, Tashiro M, Kobayashi K. Protective Immunity Afforded by Inactivated H5N1 (NIBRG-14) Vaccine Requires Antibodies against Both Hemagglutinin and Neuraminidase in Mice. *J Infect Dis*. 1;199(11):1629-37, 2009 .

(34) 内山恒夫. リケッチア -紅斑熱群-, 新居士郎・倉田 毅・林 英生・本田武司・小田 紘・松本 明 編, 病原細菌・ウイルス図鑑, 北海道大学出版会, 北海道, (In press)

(35) Uchiyama, T., Ogawa, M., Kishi, M., Yamashita, T., Kishimoto, T., and Kurane, I. Restriction of the growth of typhus group rickettsiae in tick cells. *Clinical Microbiology and Infection*, doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02263.x, 2009.

(36) Ogawa, M., Shinkai-Ouchi, F., Uchiyama, T., Hagiwara, K., Hanada, K., Kurane, I, and Kishimoto, T. Shotgun proteomics of *Orientia tsutsugamushi*. *Clinical Microbiology and Infection*, doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02157.x, 2009

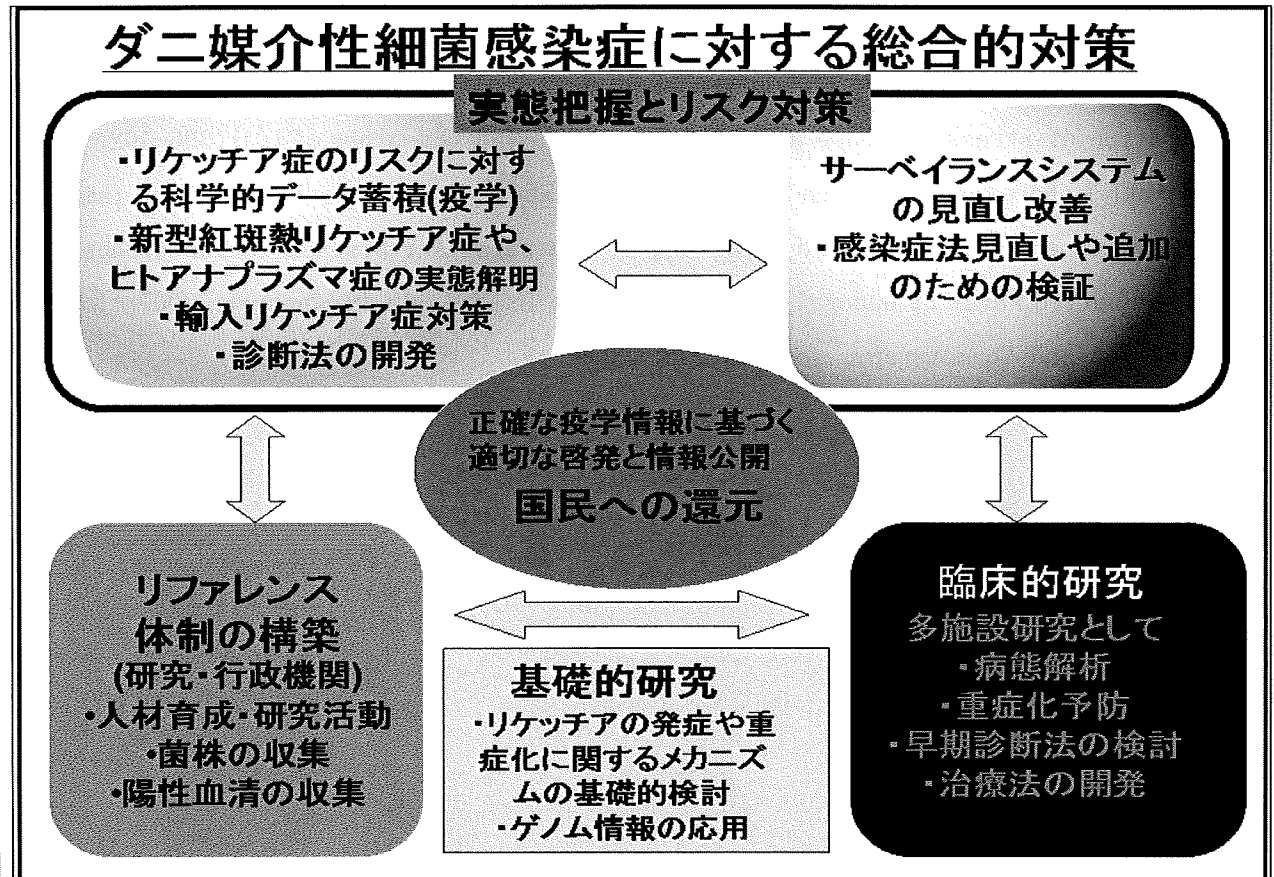
(37) Chan, Y.G.Y., Cardwell, M.M., Hermanas, T.M., Uchiyama, T., and Martinez, J.J. Rickettsial outer-membrane protein B (rOmpB) mediates bacterial invasion through Ku70 in

an actin, c-Cbl, clathrin and caveolin 2-dependent manner. Cellular Microbiology 11:629-644, 2009.

(38) Ikegaya S, Inai K, Iwasaki H, Naiki H, Ueda T. : Azithromycin reduces tumor necrosis factor-alpha production in lipopolysaccharide-stimulated THP-1 monocytic cells by modification of stress response and p38 MAPK pathway. J Chemother. 21(4):396-402, 2009.

(39) Matsui T, Kobayashi J, Satoh H, Fujimoto T, Okabe N, Ando S, Kishimoto T and Yamamoto S. Surveillance Recognition, and Reporting of Tsutsugamushi Disease (Scrub typhus) and Japanese Spotted Fever by General Practice Clinics in Miyazaki Prefecture, 2007. Journal of Infection and Chemoterapy, 15: 269-272, 2009.

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等



○研究代表者の研究歴等**・過去に所属した研究機関の履歴**

1980年 川崎医科大学卒業
 1987年 同大学院入学
 1991年 医学博士、同大呼吸器内科講師
 1993年 米国シアトル、ワシントン大学病原微生物学に客員研究員として留学
 1994年 帰国後、同大学呼吸器内科講師
 2000年より 国立感染症研究所ウイルス第一部第5室(旧リケッチア・クラミジア室)室長
 2009年 4月より岡山県環境保健センター所長。現在に至る。

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

倉根一郎、松島敏春、松本 明、尾内一信、Chu.Cho.Kuo

・主な研究課題

リケッチアおよびクラミジアの疫学、診断、治療、予防に関する研究

・これまでの研究実績**・競争的資金**

- ① 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）リケッチア感染症の国内実態調査及び早期診断体制の確立による早期警鐘システムの構築（研究代表者 岸本壽男）H18-20年
- ② 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）動物由来感染症のコントロール法の確立に関する研究（研究代表者:吉川泰弘)分担研究者 岸本壽男 オウム病の早期診断体制とコントロールに関する研究 H16-18年
- ③ 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）生物テロに使用される可能性の高い細菌・ウイルス等による感染症の蔓延 防止、予防、診断、治療に関する研究 分担研究者（研究代表者 佐多徹太郎）研究分担者岸本壽男 Q熱の迅速診断に関する研究 H18-20年
- ④ 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）動物由来感染症の生態学的アプローチによるリスク評価等に関する研究（研究代表者 山田章雄） 分担研究者 岸本壽男 リケッチアに関する研究 H19-21年
- ⑤ 厚生科研費難治性疾患克服研究事業「特定疾患の微生物学的原因究明に関する研究」（研究代表者 佐多徹太郎） 分担研究者 岸本壽男 クラミジアとコクシエラと不明難治性疾患に関する研究 H17-19年

・受賞歴

1997年感染症学会二木賞受賞

・特許

クラミジアに関する特許3件、リケッチアに関する特許1件

・研究課題の実施を通じた政策提言数（寄与した指針又はガイドライン等）

1.動物展示施設における人と動物の共通感染症対策ガイドライン2003年

- 2.岸本寿男,小川基彦「小鳥のオウム病の検査方法等ガイドライン」2004年
 3.日本呼吸器学会「咳嗽に関するガイドライン」2005年9月作成委員

・これまでの研究実績

過去3年の主な論文

- (1)Hanaoka N, Matsutani M, Kawabata H, Yamamoto S, Fujita H, Sakata A, Azuma Y, Ogawa M, Takano A, Watanabe H, Kishimoto T, Shirai M, Kurane I, and Ando S. : Diagnostic assay for *Rickettsia japonica*: *Emerging Infectious Diseases*, 15: 1994-1997, 2009.
- (2)Hanaoka N, Sakata A, Takano A, Kawabata H, Watanabe H, Kurane I, Kishimoto T, Ando S. Development of a pUC19-based recombinant plasmid to serve as a positive control in PCR for *Orientia tsutsugamushi*. *Microbiology and Immunology*. 53: 305-308, 2009.
- (3) Matsui T, Kobayashi J, Satoh H, Fujimoto T, Okabe N, Ando S, Kishimoto T and Yamamoto S. Surveillance Recognition, and Reporting of Tsutsugamushi Disease (Scrub typhus) and Japanese Spotted Fever by General Practice Clinics in Miyazaki Prefecture, 2007. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 15: 269-272, 2009.
- (4)Ogawa, M., Shinkai-Ouchi, F., Uchiyama, T., Hagiwara, K., Hanada, K., Kurane, I, and Kishimoto, T. Shotgun proteomics of *Orientia tsutsugamushi*. *Clinical Microbiology and Infection*, doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02157.x, 2009.
- (5) Hisada H, Yamazaki T, Inoue M, Sato T, Ando S, Kishimoto T: In vitro activity of Garenoxacin against *Chlamydia* spp. *Journal of Chemotherapy*. 20:282-284, 2008
- (6)Yamazaki T, Takemura H, Inoue M, Ogawa M, Ando S, Sato K, Kishimoto T: The intracellular accumulation of phagocytic and epithelial cells and the inhibitory effect on *Chlamydia pneumoniae* of Telithromycin and comparator antimicrobials. *Journal of Chemotherapy*. 20:428-430, 2008.
- (7)Matsui, T., Nakashima, K., Ohya, T., Kobayashi, J., Arima, Y., Kishimoto, T., Ogawa, M., Cai, Y., Shiga, S., Ando, S., Kurane, I., Tabara, K., Itagaki, A., Nitta, N., Fukushi, H., Matsumoto, A., and Okabe, N. An outbreak of psittacosis in a bird park in Japan. *Epidemiology and Infection*, 136(4):1-4, 2008.
- (8)Takahashi S, Yamazaki T, Satoh K, Inoue M, Takahashi S, Ishihara O, Oka Y, Horiguchi Y, Okuwaki Y, Suzuki S, Kishimoto T. Longitudinal epidemiology of *Chlamydia trachomatis* serovars in female patients in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2007 60:374-6.
- (9)Nakashima, K., Tanaka, T., M, H, Kramer, Takahashi, H., Ohya, T., Kishimoto, T., Toshima, H., Miwa, S., Nomura, A., Tsumura, N., Ouchi, K., Okabe, N., : Outbreak of *Chlamydia pneumoniae* Infection in a Japanese Nursing Home, 1999-2000. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 27;1170-1177, 2006
- (10)Kawabata, H., Ando, S., Kishimoto, T., Kurane, I., Takano, A., Nogami, S., Fujita,

H., Tsurumi, M., Nakamura, N., Sato, F., Takahashi, M., Ushijima, Y., Fukunaga, M., Watanabe, H. : First Detection of *Rickettsia* in Soft-Bodied Ticks Associated with Seabirds, Japan. *Microbiology and Immunology.*, 50: 403-406, 2006

(11) Ouchi, K., Endo, M., Okazaki, A., Komura, H., Miyashita, N., Yamazaki, T., Ando, S., Kishimoto, T. Typing of *Chlamydomphila pneumoniae*. *Chlamydial Infection*, Max Chernesky et. al. (ed.), 37-40, 2006

(12) Kaibu, H., Iida, K., Ueki, S., Ehara, H., Shimasaki, Y., Watanabe S., Anzai, H., Takebu, W., Muta, T., Kusaba, T., Kishimoto, T., Ando, S. : Psittacosis in all four members of a family in Nagasaki, Japan. *Japanese Journal Infectious Disease*, 59: 349-350, 2006

(13) Lee, K. J., Kwon S. J., Choi, B. R., Bae, S. M., Kishimoto, T., Ando, S., Mashida, C., Lee Y. H., Oh, H. B., Kim, K. S. Outbreak of respiratory tract infections on an islet in Korea: possible *Chlamydia pneumoniae* infections. *Japanese Journal Infectious Disease*, 59: 294-298, 2006

(14) Kim, W. J., Hahn, T. W. Kim, D. Y., Lee, M. G., Jung, K. S., Ogawa, M., Kishimoto, T., Lee, M. E., Lee, S. J. : Seroprevalence of *Coxiella burnetii* Infection in Dairy Cattle and Non-symptomatic People for Routine Health Screening in Korea. *Journal of Korean Medical Science*. 21 (5): 823-826, 2006

和文発表

(1) 岸本寿男: Q 熱コクシエラ. 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バイオメディカルサイエンス研究会編 p227-228, 2008 みみずく社 東京

(2) 岸本寿男: 発疹チフスリケッチア. 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バイオメディカルサイエンス研究会編 p229, 2008 みみずく社 東京

(3) 岸本寿男: 発疹熱リケッチア. 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バイオメディカルサイエンス研究会編 p230, 2008 みみずく社 東京

(4) 岸本寿男: つつが虫病リケッチア. 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バイオメディカルサイエンス研究会編 p231, 2008 みみずく社 東京

(5) 岸本寿男: 日本紅斑熱リケッチア. 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バイオメディカルサイエンス研究会編 p232, 2008 みみずく社 東京

(6) 岸本寿男: ロッキー山紅斑熱リケッチア. 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バイオメディカルサイエンス研究会編 p233, 2008 みみずく社 東京

(7) 岸本寿男: リケッチア感染症. わかりやすい内科学 第3版 井村裕夫他編 p510-511, 2008 文光堂, 東京

(8) 岸本寿男: Q 熱. わかりやすい内科学 第3版 井村裕夫他編 p512, 2008 文光堂, 東京

(9) 岸本寿男, 安藤秀二: つつが虫病. 小児疾患診療のための病態生理 第4版小児内科増刊号

40:p1226-1228, 2008 東京医学社, 東京

(10) 岸本寿男, 安藤秀二, 小川基彦:検査結果の見方 抗体検査結果の判定法ークラミジア. ベットサイドで役立つ微生物検査ガイド, p p 401-404, 文光堂, 2006年7月

(11) 安藤秀二, 岸本寿男:バイオテロリズムとダニ媒介性感染症. 柳原保武監修. 高田伸弘ほか編 全国農村教育協会, 249-255, 2007年3月

(12) 岸本寿男, 安藤秀二, 小川基彦:Q 熱の現状と課題. 柳原保武監修. 高田伸弘ほか編全国農村教育協会, 205-217, 2007年3月

(13) 岸本寿男, 安藤秀二:リケッチア感染症, 小児科診療, 診断と治療社, 69:169-172, 2006年4月

(14) 松井珠乃, 佐藤弘, 岡部信彦, 安藤秀二, 岸本寿男, 尹浩信, 坂崎善門, 瀬戸山充, 成田博実. 熊本県, 宮崎県の皮膚科医におけるつつが虫病, 日本紅斑熱のサーベイランス認知度と, 2005年における診断・届出の現状. 日本皮膚科学会雑誌, 117(12):1977-1980, 2007.

平成21年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：ハンセン病の再発・再燃、難治症例に対する予防・診断・治療とハンセン病の啓発に関する研究

課題番号：H21-新興-一般 -007

研究代表者：向井 徹

I. 研究の意義

- (1) 薬剤耐性ハンセン病の世界的疫学情報収集がなされていない。
- (2) ハンセン病の再燃・再発の早期診断法がない。
- (3) らい菌のマクロファージ内寄生機構は不明な点が多い。
- (4) らい菌特異的免疫能低下患者の抗らい菌免疫を賦活化する免疫学的治療分子がない。
- (5) ハンセン病の発症・感染を予防または遅延させる方策および後遺症予防法もない。
- (6) ワクチンの有効性を評価する再現性の高い霊長類感染モデルがない。
- (7) 偏見が払拭されていないため、正確な知識の共有を図り啓発に努める必要がある。
- (8) ハンセン病を正確に診療できる医師が少なく、また、回復者の医療体制が不備。
- (9) 正確なハンセン病患者数が把握できていない現状。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 各国分離株の遺伝子変異検索による耐性菌の包括的な状況把握を行い、耐性菌の拡散防止が可能。
- (2) 細胞性免疫能と抗体価との関連性を病型別に評価し、易再燃・再発患者の事前把握が期待される。
- (3) 菌の寄生と排除の分子機構の解明により、効果的治療に関する知見が得られる。
- (4) 新規分子による自然及び獲得免疫を介する菌の細胞内殺戮法開発は、難治性の発症予防に期待。
- (5) 感染予防および長期潜伏感染者の発症予防に寄与するCD8陽性T細胞の活性化の確立。
- (6) 霊長類感染モデルは、有効な新規ワクチンの実用化を促進。
- (7) 菊池恵楓園をモデルとし、創立以来の医療と生活環境のレビューを行い、偏らない情報のアーカイブ化を行い、それを発信し続けることが真の啓発に繋がる。
- (8) ハンセン病の正確な診療が可能になり、また、回復者の医療体制が構築される。
- (9) 日本国内のハンセン病患者数の把握。

III. 1年間の研究成果

・研究代表者 向井 徹

- (1) BCGにおいて単一遺伝子でも充分量の抗原を産生させうる強力な新規プロモーターを発見した。

(2)妊娠カニクイザル及びその出産仔へらい菌の接種を行った。

・研究分担者 甲斐雅規

(1)WHO による拠点監視事業の推進と対象国での体制の確立及び技術標準化を行った。

(2)薬剤耐性遺伝子に変異を加え、リファンピシンの感受性検討が可能となった。

・研究分担者 鮫島朝之

(1)療養所入所者血清のらい菌 MMP-II 抗体価は、多菌型、少菌型それぞれ 76.5%、65.6%と両型において高値であることを示した。

・研究分担者 鈴木幸一

(1)感染マクロファージ内で脂質の蓄積と分解に関わるタンパクが誘導される可能性を示した。

(2)らい菌の遺伝子発現状況の解析を行った。

・研究分担者 前田百美

(1)らい菌 LipoK は、CD8 陽性 T 細胞のみならず、CD4 陽性 T 細胞も大量のパーフォリン及びグランザイム B を産生することを示した。

・研究分担者 牧野正彦

(1)らい菌主要抗原 MMP-II-HSP70 融合タンパク分泌性 BCG は CD8 陽性 T 細胞を活性化し、ワクチンとして必須のメモリーT 細胞及びキラー活性を有す実効型 T 細胞を産生させた。

・研究分担者 野上玲子

(1)菊池恵楓園創立以来の医療・看護・生活環境を、熊本におけるハンセン病の歴史の中の立ち位置という視点も含めまとめた。

(2)アーキビストを交え、医学資料の取扱いを主題とするフォーラムを開催し、療養所以外のアーカイブズ関連の人々との情報交換のネットワークを構築した。

・研究分担者 石井則久

(1)ハンセン病の講習会・実習を実施した。

(2)ハンセン病回復者を診療できる医療機関を公開した。

(3)2009 年のハンセン病患者数を把握した。

IV. 22~23 年度の課題

(1)耐性菌検出遺伝子検査の簡便化、検査性能の向上及び臨床材料により検討する。

(2)各病型ごとに細胞性免疫能および保存入所者血清の抗体価を測定し、病態との関連性につき検討する。

(3)脂質の分解機構を明らかにし、らい菌に発現する遺伝子クラスターの生物学的意義を明らかにする。

(4)らい菌 LipoK により活性化したらい菌感染樹状細胞を用いた DNA マイクロアレイにより、抗らい菌生体防御反応に関わるヒト遺伝子を検索する。

- (5) 薬剤耐性遺伝子をもたない安定したらい菌蛋白発現 BCG 構築法の開発および MMP-II-HSP70 融合タンパク分泌性 BCG のハンセン病発症予防効果の検討。
- (6) 菌接種サルのらい菌抗原への免疫能、菌排泄に関する経時観察。
- (7) 資料の整理およびその国内・海外への発信。
- (8) ハンセン病を正確に診療できる医師を増やし、診療のネットワークの拡大。
- (9) 2010 年、2011 年のハンセン病患者数の把握。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 耐性機構解明は、治療法の開発および WHO との耐性菌疫学は、拡散防止策立案が可能。
- (2) ハンセン病の再発・再燃の可能性のある入所者、患者の事前に予想が可能。
- (3) 潜伏感染者の発病予防と遅延は、働き手を確保し途上国社会問題の早期解決に貢献。
- (4) ハンセン病診療体制の構築、社会で生活するハンセン病回復者の医療の充実。
- (5) 日本のハンセン病患者数などを WHO へ報告。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

向井 徹 : Mukai T, Maeda Y, Tamura T, Matsuoka M, and Makino M. Induction of cross-priming of naïve CD8⁺ T lymphocytes by recombinant *Bacillus Calmette-Guérin* that secretes heat shock protein 70-major membrane protein-II fusion protein. *J. Immunol.*, 183: 6561-6568, 2009.

甲斐雅規 : Hatta M, Makino M, Ratnawati, Mashudi, Yadi, Sabir M, Tandirogang N, Rusyati LMM, Kai M., Fukutomi Y, Miyamoto Y, Mukai T, and Maeda Y. Detection of serum antibodies to *M. leprae* Major Membrane Protein-II in leprosy patients from Indonesia. *Lep Rev.*, 80: 1-9, 2009.

前田百美 : Maeda Y, Tamura T, Matsuoka M, and Makino M. Inhibition of the multiplication of *Mycobacterium leprae* by vaccination with a recombinant *M. bovis* BCG strain that secretes major membrane protein II in mice. *Clin Vaccine Immunol.*, 16:1399-1404, 2009.

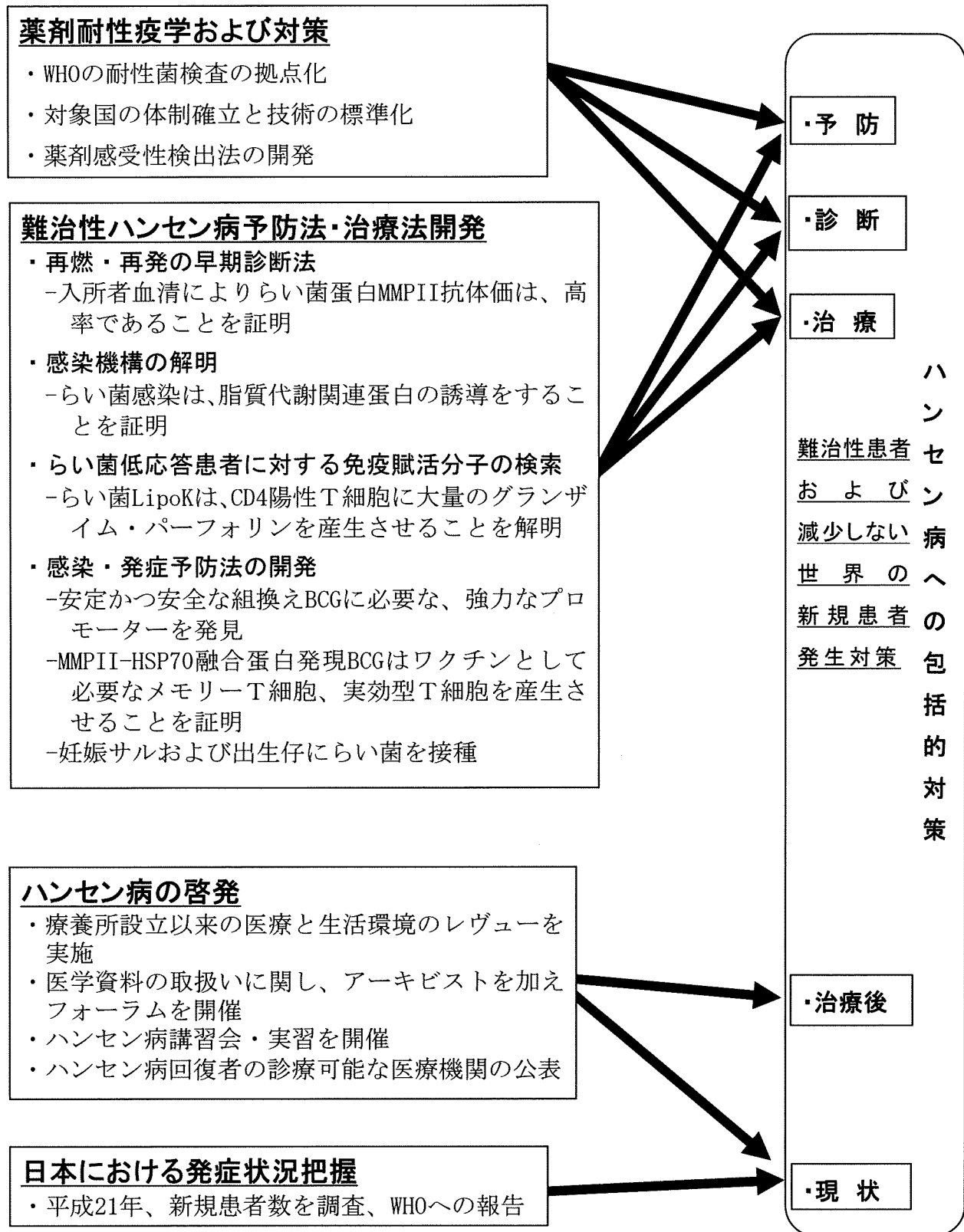
牧野正彦 : Makino M, Maeda Y, Kai M, Tamura T and Mukai T. GM-CSF-mediated T-cell activation by macrophages infected with recombinant BCG that secretes major membrane protein-II of *Mycobacterium leprae*. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 55: 39-46, 2009.

野上玲子 : 菊池恵楓園百年誌「百年の星霜」縮刷版 編集責任者 野上玲子(準備中)

石井則久 : 宮本樹里亜、石橋正史、長坂 武、陳 科榮、石井則久 : BT 型の皮膚病理組織所見を呈し境界反応を伴ったハンセン病の 1 例. *日本皮膚科学会雑誌* 119: 23-31, 2009.

北見由季、北見 周、飯島正文、石井則久 : ネパール人男性に生じたハンセン病(BL 型)の 1 例. *皮膚科の臨床* 51: 483-486, 2009.

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等



○研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

大阪大学歯学部口腔細菌学講座	昭和63年4月～平成2年3月
大阪大学微生物病研究所麻疹部門	平成2年4月～平成8年2月
米国カリフォルニア大学サンディエゴ校医科学部	平成8年3月～平成10年7月
北海道大学免疫科学研究所血清学部門	平成10年7月～平成11年2月
大阪大学微生物病研究所ウイルス免疫分野(教授転任の為)	平成11年2月～平成13年3月
国立感染症研究所ハンセン病研究センター感染制御部	平成13年4月～現在

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

浜田茂幸
山西弘一
Flossie Wang-Staal
生田和良

・主な研究課題

ヒトヘルペスウイルス6型、7型(HHV-6,7)に関する研究
HIV-1に関する研究
抗酸菌症ワクチンに関する研究(現在)
非結核性抗酸菌に関する研究(現在)

・これまでの研究実績

1. **Mukai, T., Y. Maeda, T. Tamura, M. Matsuoka, Y. Tsukamoto, and M. Makino. Induction of cross-priming of naïve CD8⁺ T lymphocytes by recombinant *Bacillus Calmette-Guérin* that secretes heat shock protein 70-major membrane protein-II fusion protein. *J. Immunol.* 183:6561-6568. 2009.**
2. **Makino, M., Y. Maeda, M. Kai, T. Tamura, and T. Mukai. GM-CSF-mediated T-cell activation by macrophages infected with recombinant BCG that secretes major membrane protein-II of *Mycobacterium leprae*. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 55:39-46. 2009.**
3. Miyamoto, Y., T. Mukai, Y. Maeda, M. Kai, T. Naka, I. Yano, and M. Makino. The *Mycobacterium avium* complex *gtfTB* gene encodes a glucosyltransferase required for the biosynthesis of serovar 8-specific glycopeptidolipid. *J. Bacteriol.* 190:7918-7924. 2008.
4. Kai, M., N.P.N. Ha, H. T.T. Huong, N.H. An, Y. Fukutomi, Y. Maeda, Y. Miyamoto, T. Mukai, T. Fujiwara, N. T. Tan, and M. Makino. Serological diagnosis of leprosy in patients in Vietnamese by enzyme-linked immunosorbent assay with *Mycobacterium leprae*-derived major membrane protein-II. *Clin. Vaccine Immunol.* 15:1755-1759. 2008.
5. Mukai, T., Y. Maeda, T. Tamura, Y. Miyamoto, and M. Makino. CD4⁺ T cell activation by antigen-presenting cells infected with urease-deficient recombinant *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 53:96-106. 2008.
6. Makino, M., Y. Maeda, Y. Fukutomi, and T. Mukai. Contribution of GM-CSF on the enhancement of the T cell-stimulating activity of macrophages. *Microbe. Infect.* 9:70-77. 2007.
7. Miyamoto, Y., T. Mukai, Y. Maeda, N. Nakata, M. Kai, T. Naka, I. Yano, and M. Makino. Characterization of the fucosylation pathway in the biosynthesis of glycopeptidolipids from *Mycobacterium avium* complex. *J. Bacteriol.* 189:5515-5522. 2007.

平成21年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題： 新型薬剤耐性菌等に関する研究課題番号： H21-新興-一般-08研究代表者： 荒川宜親**I. 研究の意義**

- (1) MRSA や VRE、多剤耐性緑膿菌のみならず、その他様々な新型薬剤耐性菌が出現し、医療現場で現実的かつ深刻な問題となっているが、それらについては、耐性機構が不明なものも多い。
- (2) 次々と出現している新型薬剤耐性菌については、簡便かつ迅速な検査法が少ない
- (3) 薬剤耐性菌に対する対策を講じるためには、MRSA や VRE のみならず、新型の薬剤耐性菌の分離状況やそれらによる感染症患者の発生動向や実態を把握する必要がある
- (4) 薬剤耐性菌やそれらによる感染症対策のためには、検出のための検査法や解析法の普及が不可欠

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) MRSA や VRE、多剤耐性緑膿菌のみならず、新型の薬剤耐性菌について、それらが獲得した、新しい薬剤耐性機構を、分子、遺伝子のレベルで解明する。
- (2) 解明された新型の薬剤耐性機構に関する新知識に基づいて、臨床現場で実施可能な、簡便かつ高精度の検査法やキットの開発を目指す
- (3) MRSA などの従来型の薬剤耐性菌のみならず新型薬剤耐性菌の発生や蔓延の動向を把握できる
- (4) 厚生労働省 院内感染対策サーベイランス事業(JANIS)の運営の向上のため、専門的かつ科学的な根拠に基づいて支援する
- (5) 地方衛生研究所や医療機関の検査室等における耐性菌検査の技術的向上を達成できる
- (6) 我が国の医療機関における薬剤耐性菌の発生や蔓延を低減化させる。
- (7) 我が国の医療機関における「院内感染症」、「病院感染症」の低減化を促す。

III. 1年間の研究成果

・研究代表者（荒川 宜親）

- (1) 厚労省の JANIS 事業の運用の改善や解析データの精度向上に貢献
- (2) 新生児髄膜炎等の起因菌である B 群連鎖球菌で新規に発見されたペニシリン低感受性株の簡便かつ信頼性の高い検査法を確立
- (3) ホスホマイシン耐性に関与する新規の耐性遺伝子を二種類発見 (*fosA3* と *fosC2*)

・研究分担者(飯沼 由嗣、池 康嘉)

- (1) 緑膿菌保存株で特定の遺伝子の保有状況の確認および VRE や MRSA などの各種タイピング法の比較検討、テイコプラニン低感受性の *vanA* 型 VRE の耐性機序の解明を行った。

・研究分担者(一山 智、飯沼 由嗣)

- (1) JANIS 事業と国立大学附属病院における院内感染症サーベイランスの連携に必要な基盤を整備

・研究分担者(河野 文夫、宮崎 久義)

- (1) 国立病院機構研究グループにおいて、MRSA や多剤耐性緑膿菌によるサーベイランスの向上に貢献

・研究分担者(北島 博之、土手 健太郎)

- (1) NICU における感染症低減化のためのガイドラインの作成および ICU における感染症サーベイランスの精度向上

・研究分担者(切替 照雄)

(1) イムノクロマト法による AAC(6')-Iae 産生高度多剤耐性緑膿菌の迅速検出法開発および関東地方における AAC(6')-Iae 産生臨床分離株の同定

・研究分担者(倉田 毅)

(1) 地方衛生研究所における薬剤耐性菌検査技術向上のための技術研修会の実施と新型薬剤耐性菌の新規分子疫学解析法の構築に向けた研究

・研究分担者(黒崎 博雅、荒川 宜親)

(1) 蛍光基質によるメタロ-β-ラクタマーゼ産生菌の検出法開発と IND-7 の X 線結晶構造解析に成功

・研究分担者(小西 敏郎)

(1) JANIS 事業の手術部位感染症 (SSI) サーベイランスの精度を検証し、信頼性を確認した

・研究分担者(柴山 恵吾、松本 智成)

(1) 結核菌と *Mycobacterium avium* とで、リファンピシン感受性域を比較検討した。また、抗結核薬ピラジナミドの標的分子の一つである酵素を見出した。

・研究分担者(鈴木 里和、山根 一和、荒川 宜親)

(1) JANIS 事業の精度向上と安定運用、省力化に関する研究を行い、大幅な改善を実現した。

・研究分担者(谷原 真一)

(1) 傷病名に「敗血症」を含む入院レセプトの一日あたり点数の幾何平均が 3853 点であることを明らかにした。

・研究分担者(谷原 真一)

(1) 傷病名に「敗血症」を含む入院レセプトの一日あたり点数の幾何平均が 3853 点であることを明らかにした。

・研究分担者(長沢 光章)

(1) JANIS 検査部門データを集計・解析し、主要検出菌の薬剤耐性率集計、感受性成績の変動因子を解明、その他

研究分担者(藤本 修平)

(1) 菌の院内拡散状況を的確に把握する 2DCM 技術の web アプリケーション (2DCM-web) 化に成功。2DCM-web をサーベイランス(例 JANIS)の還元情報として利用する方法を確立

・研究分担者(松本 哲哉)

(1) 東京医科大学病院で分離された市中感染型 MRSA の各種解析を実施し、代表的な病原因子である PVL 遺伝子の検出率は非常に低いことなどを確認

・研究分担者(森兼 啓太)

(1) JANIS アクセスログの解析により、参加施設や一般ユーザの事業に対するニーズの把握、および JANIS 事業参加施設において感染率が標準を著しく逸脱している施設の感染対策上・サーベイランス上の問題点を把握した。

・研究分担者(山口 恵三)

(1) OXA-型カルバペネマーゼである OXA-51 および OXA-58 の家兎ポリクローナル抗体作成に成功
(2) 各医療機関の JANIS 担当医療従事者に提供すべき、情報項目、提供方法、調査菌数、調査文献数などをフォーマット作成会議で検討し、決定した。

・研究分担者(山本 友子、和田 昭仁)

(1) 肺炎球菌のマクロライド・ケトライド耐性の現況を検討し、88%がマクロライド耐性、7%がケトライド低感受性化していることを明らかにした。他
(2) 無菌部位から分離された肺炎球菌は、同じ血清型、シークエンスタイプであっても、耐性度が異なる複数のクローンが存在することを明らかにした。

IV. 22~23 年度の課題

(1) 臨床現場で分離された新型の薬剤耐性菌における薬剤耐性機構について、分子、遺伝子のレベルで、解明。

- (2) 新型薬剤耐性菌の簡便／迅速検査法、解析法などの構築。
- (3) 厚労省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) の精度向上と安定運用に資する研究の継続
- (4) 地方衛生研究所、医療機関の検査室等における薬剤耐性菌検査技術の向上を促す

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 国内の医療施設における薬剤耐性菌の発生状況の把握による、行政施策の立案／実施への支援
- (2) 国内医療施設における院内感染症の発生実態の把握による、行政施策の立案／実施への支援
- (3) 新生児集中治療室 (NICU) における感染症の低減化のためのガイドラインの作成と普及
- (4) 地方衛生研究所における薬剤耐性菌検査、解析技術の向上により、地方行政の政策強化に貢献

VI. 本研究の成果 (発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) Nagano N, Kimura K, Nagano Y, Yakumaru H, Arakawa Y.
Molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility recurrently isolated from a sacral decubitus ulcer.
J Antimicrob Chemother. 2009 Dec;64(6):1326-8.
- (2) Kimura K, Wachino J, Kurokawa H, Suzuki S, Yamane K, Shibata N, Arakawa Y.
Practical disk diffusion test for detecting group B streptococcus with reduced penicillin susceptibility. J Clin Microbiol. 2009 Dec;47(12):4154-7.
- (3) Yamaguchi Y, Sato G, Yamagata Y, Doi Y, Wachino J, Arakawa Y, Matsuda K, Kurosaki H.
Structure of AmpC beta-lactamase (AmpCD) from an *Escherichia coli* clinical isolate with a tripeptide deletion (Gly286-Ser287-Asp288) in the H10 helix. Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun. 2009 Jun 1;65(Pt 6):540-3.
- (4) Park YJ, Yu JK, Kim SI, Lee K, Arakawa Y.
Accumulation of plasmid-mediated fluoroquinolone resistance genes, qepA and qnrS1, in *Enterobacter aerogenes* co-producing RmtB and class A beta-lactamase LAP-1. Ann Clin Lab Sci. 2009 Winter;39(1):55-9.
- (5) Ohkura T, Yamada K, Okamoto A, Baba H, Ike Y, Arakawa Y, Hasegawa T, Ohta M. Nationwide epidemiological study revealed the dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying a specific set of virulence-associated genes in Japanese hospitals.
J Med Microbiol. 2009 Oct;58(Pt 10):1329-36.
- (6) 西野隆、河野文夫、舩重正人、川崎達也、薬剤耐性菌サーベイランスからみた国立病院における感染状況差異についての一考察、第63回国立病院総合医学会 (仙台) 10/23~10/5 2009.
- (7) Kitao T, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae T. AAC(6')-Iaf, a novel aminoglycoside 6'-N-acetyltransferase from multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother. 53(6):2327-34. 2009.
- (8) 平成21年度事業「薬剤耐性菌解析機能強化技術研修会」テキスト
- (9) S. Tanihara, et al. Analysis about medical expenditure of sepsis. Abstract of The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific Region and Japan Epidemiological Association (in press).
- (10) Mutational analysis of reduced telithromycin susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated clinically in Japan. Takaya, A., Kitagawa, N., Kuroe, Y., Endo, K., Okazaki, M., Yokoyama, E., Wada, A., and Yamamoto, T. FEMS Microbiol. Letter, submitted

その他

- (1) 「オキサ型β-ラクタマーゼ産生菌の検出方法、同定方法およびキット」という名称で特許出願中 (特願2009-012842) : 特許出願人 : 山口恵三、石井良和、舘田一博