

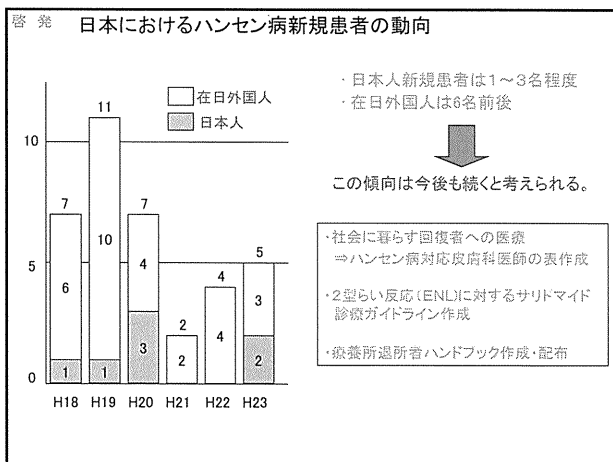
啓発 **ハンセン病の理解の促進**

療養所に蓄積されている(医学)資料のアーカイブ化
 中立な立場で、医学・医学史上の貴重な資料として残す方法を策定

①資料のデジタルデータ化・整理
 開所当初の明治42~45年死亡者来歴(44名)の検討
 当時の患者の状況、医療上どのようなスタンスがなどの解析
 他の感染症等との比較において貴重な研究資料

②サリドマイド使用例(22名)の検討
 1970~80年代前半に、ENL(2型らい反応)患者へのサリドマイド投与方法など、今後、同薬剤使用ガイドラインの策定に参考とした。

療養所(菊池恵楓園)からの情報発信
 資料編纂
 ハンセン病史における地域と療養所の関係、歴史的役割につき作成。
 今後の多方面の研究に利用可能
 社会交流会館(歴史資料館)
 見学者の資料
 ボランティアガイドの教育に活用
 英語版を作成⇒各国へ



啓発 **「ハンセン病診療ネットワーク構築」のための皮膚科医向けのハンセン病講習会と実習**

H21 福岡市(35名)
 皮膚科医等 28名

H22 東京都(24名)
 皮膚科医等 20名

H23 名古屋市(30名)
 皮膚科医等 26名

内容

- ハンセン病講義
- 回復者による講義
- 皮膚スミア検査実習
- 末梢神経の検査実習
- 病理標本実習

平成23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-008予定期間：H21年度からH23年度まで研究代表者：荒川宜親所属研究機関：名古屋大学大学院医学系研究科所属部局：分子病原細菌学／耐性菌制御学職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：

1年目 80,000,000円 2年目 138,580,000円 3年目 77,350,000円 計 295,930,000円**I. 研究の意義**

- (1) NDM-1 産生株など様々な新型の多剤耐性菌が相次いで出現しつつあるが、それらの実態が不明
- (2) 新型の多剤耐性菌が獲得している耐性機序が不明、またそれらの有効な検査法が未確立
- (3) 国内医療機関内で薬剤耐性菌の伝播防止策が徹底できていない医療機関がある

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 新型の薬剤耐性菌が獲得している新しい耐性機構を分子、遺伝子レベルで解明
- (2) 解明された耐性機構の情報を応用して、それらの検出法、検査法を構築
- (3) 新型の薬剤耐性菌などの発生動向、薬剤耐性の獲得状況などを把握し対策に活用
- (4) 医療現場における薬剤耐性菌の蔓延やそれらによる感染症患者の多発を防止

III. 3年間の研究成果

・研究代表者(荒川宜親)

- (1) 国内で臨床分離されたセラチアより新型のメタロ-β-ラクタマーゼ(SMB-1)を発見し解析
- (2) NDM-1 産生株の簡便な検出のため、SMA-disk 法を改良し Modified-SMA-disk 法を考案
- (3) 国内の医療機関で発生した多剤耐性緑膿菌等のアウトブレイクについて解析
- (4) ペニシリン低感受性 B 群連鎖球菌について、簡便検査法の開発、分子疫学的解析等を実施

・研究分担者(飯沼 由嗣)

- (1) 多剤耐性緑膿菌の遺伝子型別に POT 法を応用し、流行クローンの識別に応用

・研究分担者(池 康嘉)

- (1) 日本の特異的な *vanA* 型が存在することを解明。*vanA* と関連する新型のバクテリオシンを発見

・研究分担者(一山 智)

- (1) 国立大学附属病院感染対策協議会の各種サーベイランスにおける統一プロトコル、電子媒体を用いた報告・実施の妥当性を確認

・研究分担者(河野 文夫)

- (1) 国立病院機構 54 施設における薬剤耐性菌による感染状況について検討を実施

・研究分担者(北島 博之)

- (1) NICU における感染症の登録システムの開発とその普及および感染症防止ガイドラインの作成

・研究分担者(切替 照雄)

- (1) 多剤耐性を獲得した緑膿菌やアシネトバクター等の実態調査およびそれらの検査法の開発

・研究分担者(倉田 毅、佐多徹太郎)

- (1) 耐性菌検査技術の向上、多剤耐性菌の新規分子疫学的解析方法を開発

- ・研究分担者(黒崎 博雅)
 - (1) IND-7 や VIM-2 メタロ- β -ラクタマーゼなどの分子構造を X 線結晶構造解析により解明
- ・研究分担者(小西 敏郎)
 - (1) SSI 発生に伴い入院費および注射料の増加により医療費が増加することを確認
- ・研究分担者(柴山 恵吾)
 - (1) ピラジナミドの代謝産物であるピラジン酸が、結核菌のニコチン酸フォスホリボシルトランスフェラーゼを標的とすることを解明
- ・研究分担者(鈴木 里和)
 - (1) 厚労省院内感染対策サーベイランス(JANIS)事業の改善と安定運用を達成
- ・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を解析し、感染症の発症に伴う入院費用の増加を確認
- ・研究分担者(土手 健太郎)
 - (1) ICU 部門サーベイランスの運用の実際や感染制御部との関連、感染症発生率との関係を調査
- ・研究分担者(長沢 光章)
 - (1) JANIS 検査部門参加施設における薬剤耐性菌検査方法とよび精度管理法の把握と分析
- ・研究分担者(藤本 修平)
 - (1) 医療機関における院内感染対策を支援する解析ツール(2DCM)-web を開発し、JANIS 事業検査部門参加施設に 2011 年 4 月から提供し運用を開始
- ・研究分担者(松本 哲哉)
 - (1) 市中感染型 MRSA と全国の MRSA の臨床分離株の細菌学的特徴を比較解析
- ・研究分担者(松本 智成)
 - (1) 非結核性抗酸菌における RFP 薬剤感受性の設定は現実とかけ離れている事を確認し、改善を提言中
- ・研究分担者(宮崎 久義)
 - (1) JANIS 全入院患者部門に参加する国立病院グループにおけるアウトブレイクの実態と対策について調査等を実施
- ・研究分担者(森兼 啓太)
 - (1) JANIS アクセスログの解析により、参加施設のデータ活用等の現状を把握
- ・研究分担者(山口 恵三)
 - (1) 「アウトブレイクマニュアル」の事例集の総論部分と各論部分を作製
 - (2) OXA-型カルバペネマーゼの検出試験法を考案
- ・研究分担者(山根 一和)
 - (1) JANIS 事務局の事務作業の効率化と、回答作成にかかる時間の短縮を達成
- ・研究分担者(山本 友子)
 - (1) 肺炎球菌におけるケトライド耐性の実態の把握および新規耐性機構を発見
- ・研究分担者(和田 昭仁、常 彬)
 - (1) 肺炎球菌ワクチン導入前後での菌の分離頻度、血清型、薬剤耐性状況等の変化の調査確認

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) NDM 型を含む新型メタロ- β -ラクタマーゼ、KPC 型、OXA 型などの新型カルバペネマーゼを産生する多剤耐性株の早期検出、分離状況の継続的把握ならびに伝播防止対策の徹底
- (2) 上記以外の新型多剤耐性菌についてもそれらの出現の早期察知と薬剤耐性の分子機構の詳細な解析、ならびに迅速、簡便検査法の開発
- (3) JANIS 事業の継続的な改善と安定運用の推進による国内医療現場での感染制御体制の向上

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 既存、新型の薬剤耐性菌が獲得している薬剤耐性の分子機構の解明を通じて、それらの検査法の迅速化、正確化等を実現し、厚労省の耐性菌対策、院内感染対策等のための施策の向上を支援
- (2) 国内における各種の薬剤耐性菌やそれらによる院内感染の発生状況を把握する厚労省 JANIS 事業

の改善と安定運用を科学的、学術的に支援

(3) 医療現場における様々な薬剤耐性菌やそれらによる感染症の低減化を促し、患者予後の改善と総医療費の削減に貢献

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等) (2011年分のみ)

研究代表者 荒川宜親

(1) N. Nagano, Y. Nagano, M. Toyama, K. Kimura, T. Tamura, K. Shibayama, Y. Arakawa, Nosocomial spread of multidrug-resistant group B streptococci with reduced penicillin susceptibility belonging to the clonal complex 1, J Antimicrob Chemother., 2012, in press.

(2) Kimura K, Nagano N, Nagano Y, Wachino JI, Suzuki S, Shibayama K, Arakawa Y. Predominance of sequence type 1 group with serotype VI among group B streptococci with reduced penicillin susceptibility identified in Japan. J Antimicrob Chemother., 2011, 66:2460-4

(3) Wachino J, Yoshida H, Yamane K, Suzuki S, Matsui M, Yamagishi T, Tsutsui A, Konda T, Shibayama K, Arakawa Y. SMB-1, a novel chromosomal class B3 metallo- β -lactamase, associated with ISCR1 and a class 1 integron, from a carbapenem-resistant *Serratia marcescens* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother., 2011, 55:5143-9.

(4) Tsutsui A, Suzuki S, Yamane K, Matsui M, Konda T, Marui E, Takahashi K, Arakawa Y. Genotypes and infection sites in an outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. J Hosp Infect. , 2011, 78:317-322.

(5) Practical disk-based method for detection of *Escherichia coli* clinical isolates producing the fluoroquinolone-modifying enzyme AAC(6')-Ib-cr. Wachino J, Yamane K, Arakawa Y. J Clin Microbiol. 2011 49:2378-9.

研究分担者 柴山恵吾

(1) N. Nagano, Y. Nagano, M. Toyama, K. Kimura, T. Tamura, K. Shibayama, Y. Arakawa, Nosocomial spread of multidrug-resistant group B streptococci with reduced penicillin susceptibility belonging to the clonal complex 1, J Antimicrob Chemother., 2012, in press.

(2) Kimura K, Nagano N, Nagano Y, Wachino JI, Suzuki S, Shibayama K, Arakawa Y. Predominance of sequence type 1 group with serotype VI among group B streptococci with reduced penicillin susceptibility identified in Japan. J Antimicrob Chemother., 2011, 66:2460-4

(3) Wachino J, Yoshida H, Yamane K, Suzuki S, Matsui M, Yamagishi T, Tsutsui A, Konda T, Shibayama K, Arakawa Y. SMB-1, a novel chromosomal class B3 metallo- β -lactamase, associated with ISCR1 and a class 1 integron, from a carbapenem-resistant *Serratia marcescens* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother., 2011, 55:5143-9.

研究分担者 鈴木里和

(1) Tsutsui A, Suzuki S, Yamane K, Matsui M, Konda T, Marui E, Takahashi K, Arakawa Y. Genotypes and infection sites in an outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. J Hosp Infect. , 2011, 78:317-322.

研究分担者 山根一和

(1) Practical disk-based method for detection of *Escherichia coli* clinical isolates producing the fluoroquinolone-modifying enzyme AAC(6')-Ib-cr. Wachino J, Yamane K, Arakawa Y. J Clin Microbiol. 2011 49:2378-9.

研究分担者 黒崎博雅

(1) Yamaguchi Y, Imamura K, Sasao A, Murakami E, Arakawa Y, Kurosaki H. Metal preference of Zn(II) and Co(II) for dinuclear metal binding site of IMP-1 metallo- β -lactamase and spectroscopic properties of Co(II)-substituted IMP-1 with mercaptoacetic acid. Med. Chem. Commun., 2(8): 720-725, 2011.

(2) Yamaguchi Y, Ding S, Murakami E, Imamura K, Fuchigami S, Hashiguchi R, Yutani K, Mori H, Suzuki S, Arakawa A, Kurosaki H. A demetallation method for IMP-1 metallo- β -lactamase that has restored enzymatic activity upon addition of metal ion(s). ChemBioChem, 12(13): 1979-1983, 2011.

研究分担者 山本友子

Takaya A, Kitagawa N, Kuroe Y, Endo K, Okazaki M, Yokoyama E, Wada A, Yamamoto T, (2010) Mutational analysis of reduced telithromycin susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated clinically in Japan FEMS Microbiol. Lett307 : 87-93.

研究分担者 切替照雄

(1) Kitao T, Miyoshi-Akiyama T, Tanaka M, arahara K, Shimojima M, Kirikae T. Development of an immunochromatographic assay for diagnosing the production of IMP-type metallo- β -lactamases that mediate cabapenem resistance in *Pseudomonas*. J Microbiol Methods. 2011, 87(3): 330-337.

(2) Tada T, Kitao T, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae T. Genome sequence of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* NCGM1179. J Bactriol. 2011, 193(22): 6397.

(3)Miyoshi-Akiyama T, Kuwahara T, Tada T, Kitao T, Kirikae T. Complete genome sequence of highly multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* NCGM2.S1, a representative strain of an endemic cluster in Japan. J Bactriol. 2011, 193: 7010.

研究分担者 池 康嘉

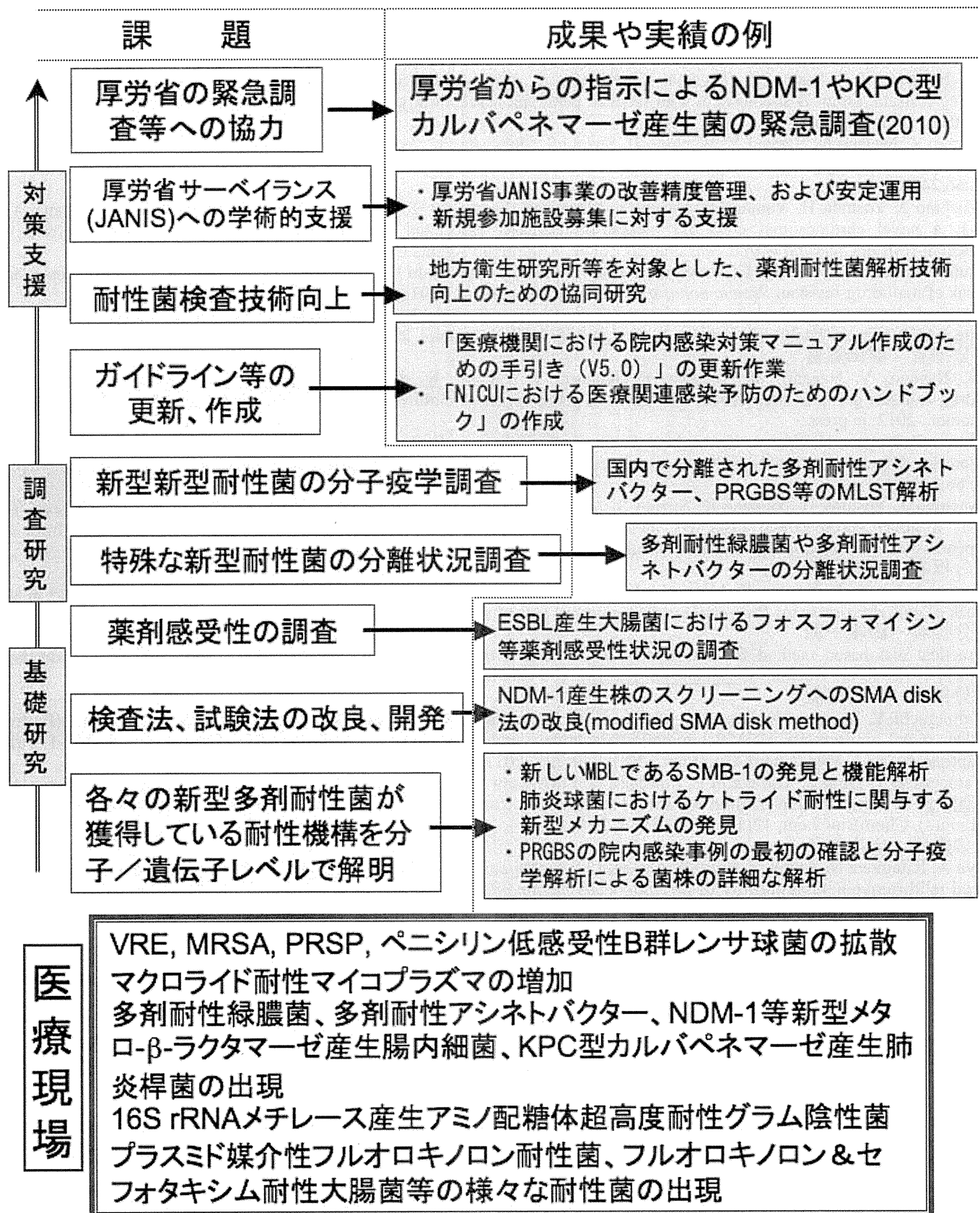
(3)H. Yamashita, H. Tomita, T. Inoue and Y. Ike Genetic Organization and Mode of Action of a Novel Bacteriocin, Bacteriocin 51: Determinant of VanA-Type Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. Antimicrob. Agents Chemother. 2011, 55:4352-4360

研究分担者 北島博之

「NICU における医療関連感染予防のためのハンドブック」、新生児における病院感染症の予防あるいは予防対策に関する研究班(上記研究協力者)、平成 23 年(2011)3 月

Ⅶ. Ⅲ (3年間の研究成果)の概要図等

H21-H23年度「新型薬剤耐性菌等に関する研究」班の活動と成果概要



●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

平成元年～平成8年 名古屋大学大学院医学研究科(細菌学)

平成8年～平成23年 国立予防衛生研究所／国立感染症研究所(細菌・血液製剤部／細菌第二部)

平成23年～ 名古屋大学大学院医学系研究科(分子病原細菌学／耐性菌制御学)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

加藤延夫(名古屋大学大学院医学研究科細菌学 元教授、名古屋大学 総長、愛知医科大学 総長)

柴山恵吾(国立感染症研究所 細菌第二部 部長)

池康嘉(群馬大学医学部微生物学 教授)

切替照雄(国立国際医療研究センター 感染症制御研究部部長)

黒崎博雅(熊本大学大学院医学薬学研究部、薬品物理化学 准教授)

川村久美子(名古屋大学医学部保健学科微生物 准教授)

・主な研究課題

1. 細菌の病原性に関する莢膜多糖体の生合成に関する遺伝子領域の解析
2. 病原細菌のβ-ラクタム薬耐性に関する分子機構の解析
3. 新型の多剤耐性菌が獲得した薬剤耐性機構に関する研究

・これまでの研究実績(過去5年間)

1. N. Nagano, Y. Nagano, M. Toyama, K. Kimura, T. Tamura, K. Shibayama, Y. Arakawa, Nosocomial spread of multidrug-resistant group B streptococci with reduced penicillin susceptibility belonging to the clonal complex 1, *J Antimicrob Chemother.*, 2012, in press.
2. Kimura K, Nagano N, Nagano Y, Wachino JI, Suzuki S, Shibayama K, Arakawa Y. Predominance of sequence type 1 group with serotype VI among group B streptococci with reduced penicillin susceptibility identified in Japan. *J Antimicrob Chemother.*, 2011, 66:2460-4
3. Wachino J, Yoshida H, Yamane K, Suzuki S, Matsui M, Yamagishi T, Tsutsui A, Konda T, Shibayama K, Arakawa Y. SMB-1, a novel chromosomal class B3 metallo-β-lactamase, associated with ISCR1 and a class 1 integron, from a carbapenem-resistant *Serratia marcescens* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2011, 55:5143-9.
4. Tsutsui A, Suzuki S, Yamane K, Matsui M, Konda T, Marui E, Takahashi K, Arakawa Y. Genotypes and infection sites in an outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect.*, 2011, 78:317-322.
5. Practical disk-based method for detection of *Escherichia coli* clinical isolates producing the fluoroquinolone-modifying enzyme AAC(6')-Ib-cr. Wachino J, Yamane K, Arakawa Y. *J Clin Microbiol.* 2011 49:2378-9.
6. Complete sequencing of the *bla*_{NDM-1}-positive IncA/C plasmid from *Escherichia coli* ST38 isolate suggests a possible origin from plant pathogens. Sekizuka T, Matsui M, Yamane K, Takeuchi F, Ohnishi M, Hishinuma A, Arakawa Y, Kuroda M. *PLoS One.*, 2011;6(9):e25334. Epub 2011 Sep 23.
7. A demetallation method for IMP-1 metallo-β-lactamase with restored enzymatic activity upon addition of metal ion(s). Yamaguchi Y, Ding S, Murakami E, Imamura K, Fuchigami S, Hashiguchi R, Yutani K, Mori H, Suzuki S, Arakawa Y, Kurosaki H. *Chembiochem.*, in press, 2011.
8. *RmtC* introduces G1405 methylation in 16S rRNA and confers high-level aminoglycoside resistance on Gram-positive microorganisms. Wachino J, Shibayama K, Kimura K, Yamane K, Suzuki S, Arakawa Y. *FEMS Microbiol Lett.*, 2010 Oct;311(1):56-60.
9. The nosocomial transmission of *Helicobacter cinaedi* infections in immunocompromised patients. Minauchi K, Takahashi S, Sakai T, Kondo M, Shibayama K, Arakawa Y, Mukai M. *Intern Med.*, 2010;49(16):1733-9.
10. Correlation between reduced susceptibility to disinfectants and multidrug resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* species. Kawamura-Sato K, Wachino J, Kondo T, Ito H, Arakawa Y. *J Antimicrob Chemother.*, 2010

Sep;65(9):1975-83.

11. Prevalence of fosfomycin resistance among CTX-M-producing *Escherichia coli* clinical isolates in Japan and identification of novel plasmid-mediated fosfomycin-modifying enzymes. Wachino J, Yamane K, Suzuki S, Kimura K, Arakawa Y. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2010 Jul;54(7):3061-4.

12. Structure of metallo- β -lactamase IND-7 from a *Chryseobacterium indologenes* clinical isolate at 1.65-Å resolution. Yamaguchi Y, Takashio N, Wachino J, Yamagata Y, Arakawa Y, Matsuda K, *Kurosaki H. *J Biochem.*, 2010 Jun;147(6):905-15.

13. Molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility recurrently isolated from a sacral decubitus ulcer. Nagano N, Kimura K, Nagano Y, Yakumaru H, Arakawa Y. *J Antimicrob Chemother.*, 2009 Dec;64(6):1326-8.

14. Practical disk diffusion test for detecting group B streptococcus with reduced penicillin susceptibility. Kimura K, Wachino J, Kurokawa H, Suzuki S, Yamane K, Shibata N, Arakawa Y. *J Clin Microbiol.*, 2009 Dec;47(12):4154-7.

15. Nationwide epidemiological study revealed the dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying a specific set of virulence-associated genes in Japanese hospitals. Ohkura T, Yamada K, Okamoto A, Baba H, Ike Y, Arakawa Y, Hasegawa T, Ohta M. *J Med Microbiol.*, 2009 Oct;58(Pt 10):1329-36.

16. Structure of AmpC β -lactamase (AmpCD) from an *Escherichia coli* clinical isolate with a tripeptide deletion (Gly286-Ser287-Asp288) in the H10 helix. Yamaguchi Y, Sato G, Yamagata Y, Doi Y, Wachino J, Arakawa Y, Matsuda K, *Kurosaki H. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun.*, 2009 Jun 1;65(Pt 6):540-3.

17. Accumulation of plasmid-mediated fluoroquinolone resistance genes, qepA and qnrS1, in *Enterobacter aerogenes* co-producing RmtB and class A β -lactamase LAP-1. Park YJ, Yu JK, Kim SI, Lee K, Arakawa Y. *Ann Clin Lab Sci.*, 2009 Winter;39(1):55-9.

18. Change in the prevalence of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan by clonal spread. *Suzuki S, Shibata N, Yamane K, Wachino J, Ito K, Arakawa Y. *J Antimicrob Chemother.*, 2009 Jan;63(1):72-9.

19. Novel chimeric β -lactamase CTX-M-64, a hybrid of CTX-M-15-like and CTX-M-14 β -lactamases, found in a *Shigella sonnei* strain resistant to various oxyimino-cephalosporins, including ceftazidime. Nagano Y, Nagano N, Wachino J, Ishikawa K, Arakawa Y. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2009 Jan;53(1):69-74.

20. Genetic heterogeneity in pbp genes among clinically isolated group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. Nagano N, Nagano Y, Kimura K, Tamai K, Yanagisawa H, Arakawa Y. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2008 Dec;52(12):4258-67.

21. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. Kimura K, Suzuki S, Wachino J, Kurokawa H, Yamane K, Shibata N, Nagano N, Kato H, Shibayama K, Arakawa Y. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2008 Aug;52(8):2890-7.

22. Coprevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants QepA, Qnr, and AAC(6')-Ib-cr among 16S rRNA methylase RmtB-producing *Escherichia coli* isolates from pigs. Liu JH, Deng YT, Zeng ZL, Gao JH, Chen L, Arakawa Y, Chen ZL. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2008 Aug;52(8):2992-3.

23. Nomenclature of plasmid-mediated 16S rRNA methylases responsible for panaminoglycoside resistance. Doi Y, Wachino J, Arakawa Y. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2008 Jun;52(6):2287-8.

24. Plasmid-mediated qepA gene among *Escherichia coli* clinical isolates from Japan. Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Arakawa Y. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2008 Apr;52(4):1564-6.

25. Investigation of isolation rates of *Pseudomonas aeruginosa* with and without multidrug resistance in medical facilities and clinical laboratories in Japan. Kirikae T, Mizuguchi Y, Arakawa Y. *J Antimicrob Chemother.*, 2008 Mar;61(3):612-5.

26. Reduction of disinfectant bactericidal activities in clinically isolated *Acinetobacter* species in the presence of organic material. Kawamura-Sato K, Wachino J, Kondo T, Ito H, Arakawa Y. *J Antimicrob Chemother.*, 2008 Mar;61(3):568-76.

27. Crystallographic investigation of the inhibition mode of a VIM-2 metallo- β -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* by a mercaptocarboxylate inhibitor. Yamaguchi Y, Jin W, Matsunaga K, Ikemizu S, Yamagata Y, Wachino J, Shibata N, Arakawa Y, Kurosaki H. *J Med Chem.*, 2007 Dec 27;50(26):6647-53.

28. Novel plasmid-mediated 16S rRNA m1A1408 methyltransferase, NpmA, found in a clinically isolated *Escherichia coli* strain resistant to structurally diverse aminoglycosides. Wachino J, Shibayama K, Kurokawa H, Kimura K, Yamane K, Suzuki S, Shibata N, Ike Y, Arakawa Y. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2007 Dec;51(12):4401-9.

29. Outbreak of CTX-M-3-type extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacter cloacae* in a pediatric ward. Moriguchi N, Itahashi Y, Tabata N, Yamazumi T, Furuta I, Shibata N, Arakawa Y, Miyata H. *J Infect Chemother.*, 2007

Aug;13(4):263-6.

30. Molecular analysis of *Clostridium difficile* at a university teaching hospital in Japan: a shift in the predominant type over a five-year period. Sawabe E, Kato H, Osawa K, Chida T, Tojo N, Arakawa Y, Okamura N. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 2007 Oct;26(10):695-703.

31. *16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides.* Doi Y, Arakawa Y. *Clin Infect Dis.*, 2007 Jul 1;45(1):88-94. Review Article

32. *16S rRNA methylase-producing, gram-negative pathogens, Japan.* Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Shibata N, Kato H, Shibayama K, Kimura K, Kai K, Ishikawa S, Ozawa Y, Konda T, Arakawa Y. *Emerg Infect Dis.*, 2007 Apr;13(4):642-6.

33. *New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an Escherichia coli clinical isolate.* Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H, Shibayama K, Konda T, Arakawa Y. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2007 Sep;51(9):3354-60.

34. Metabolism of glutamine and glutathione via gamma-glutamyltranspeptidase and glutamate transport in *Helicobacter pylori*: possible significance in the pathophysiology of the organism. Shibayama K, Wachino J, Arakawa Y, Saidijam M, Rutherford NG, Henderson PJ. *Mol Microbiol.*, 2007 Apr;64(2):396-406.

35. First isolation of *Clostridium difficile* 027 in Japan. Kato H, Ito Y, van den Berg RJ, Kuijper EJ, Arakawa Y. *Euro Surveill.*, 2007 Jan 11;12(1):E070111.3.

・ 平成 24 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業への新規公募課題の応募状況

研究課題名：新たな薬剤耐性菌の耐性機構の解明及び薬剤耐性菌のサーベイランスに関する研究
(公募番号) (24170901) に研究分担者として応募中

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 新型薬剤耐性菌等に関する研究 (H21-新興一般-008)

研究の意義： 研究代表者 名古屋大学大学院医学系研究科 分子病原細菌学/耐性菌制御学 荒川直規

(1) 多種多様な新型の薬剤耐性菌が相次いで出現しつつあるが、それらの実態が不明
 (2) 新型の薬剤耐性菌が獲得している耐性機構が不明、またそれらの有効な検査法が未確立
 (3) 医療現場内での薬剤耐性菌の伝播防止策が徹底できていない医療機関がある

これまでに
 VRE
 MRSA
 ペニシリン耐性肺炎球菌
 アミノグリコシド耐性緑膿菌
 ESBL産生大腸菌/肺炎球菌

1990 2000 2010

現時点では
 多剤耐性緑膿菌
 多剤耐性アシネトバクター
 NDM-1を産生する多剤耐性肺炎球菌や大腸菌
 KPC型カルバペナーゼを産生する多剤耐性肺炎球菌など
 フルオロキノロン/広域β-ラクタム耐性大腸菌
 カチフロキサシンなどに耐性を獲得した強毒型*C. difficile*

近い将来は
 ニューキノロン/マクロライド/フルオロキノロン耐性肺炎球菌
 エリスロマイシン/タリスロロマイシン耐性マイコプラズマ
 プラスミド依存性のフルオロキノロン耐性菌
 アミノ配糖体超高度耐性緑膿菌や肺炎球菌等のグラム陰性菌
 ペニシリン低感受性B群連鎖球菌(PRGBS)など

薬剤耐性菌の種類が多様
 新型耐性菌も続々と出現
 薬剤耐性の機構が多様

確認検査法が未確立

実態の把握が困難

実効ある対策が困難

基礎研究の強化による検査法の開発

サーベイランスの強化(JANIS事業)の推進と分子疫学的解析手法の連携

医療現場における耐性菌対策および感染制御の支援のための情報提供

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 新型薬剤耐性菌等に関する研究 (H21-新興一般-008)

研究の目的と期待される成果：
 (1) 新型の薬剤耐性菌が獲得している新しい耐性機構を分子、遺伝子レベルで解明する。
 (2) 解明した耐性機構に基づいて、それらの検出法、検査法を構築する。
 (3) 新型の薬剤耐性菌などの発生動向、薬剤耐性の獲得状況などを把握する。
 (4) 医療現場における薬剤耐性菌の蔓延やそれらによる感染症患者の多発を防止する。

耐性菌基礎研究グループ
 多剤耐性アシネトバクター、多剤耐性グラム陰性桿菌：荒川直規、山口恵三教授
 多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター：切替照雄部長、飯沼由嗣教授
 プラスミド性フルオロキノロン耐性、アミノ配糖体超高度耐性：荒川
 ペニシリン低感受性B群連鎖球菌(PRGBS)：荒川
 ホスホマイシン耐性機構：荒川、MRSA：松本 哲哉教授、VRE：池 康嘉教授
 PRSP：和田昭仁室長、常 主任研究官、ケトライド耐性肺炎球菌：山本友子教授
 メタロ-β-ラクタマーゼの分子構造と機能の解析/阻害剤/検査試薬の開発：黒崎博雅教授
 抗酸菌における抗核糖核酸耐性機構の解明/分子疫学解析：柴山恵吾部長、松本智成部長
 新しい分子疫学解析手法の開発：倉田毅所長、佐多徹太郎所長、飯沼由嗣教授

サーベイランス研究グループ
 院内感染対策センター(JANIS)の向上：鈴木里和主任研究官、山根一和主任研究官
 JANISの部門別サーベイランス：ICU部門 土手健太郎准教授、NICU部門 北島博之部長
 検査部門 山口恵三教授、藤本修平教授、長沢光雄准教授、SSI部門 小西 敬郎部長
 全入院患者部門(主要耐性菌感染症)河野文雄副院長
 細菌検査法とデータの精査管理：長沢光雄准教授
 国立大学附属病院感染対策協議会との連携：一山 智教授
 アウトブレイク対応支援：宮崎久義院長
 感染症発症患者の医療費に関する疫学的観点からの評価：谷原真一准教授
 解析データの効果的な還元：森兼啓太准教授

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 新型薬剤耐性菌等に関する研究 (H21-新興一般-008)

3年間の研究成果： (研究代表者分)

(1) アシネトバクターの中の薬剤耐性株は、消毒薬にも抵抗性を示す株が多いことを確認
 Kawamura-Sato K, Wachino J, Kondo T, Ho H, Arakawa Y. Correlation between reduced susceptibility to disinfectants and multidrug resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* species. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010 Sep;65(9):1975-83.

(2) ESBL産生菌におけるホスホマイシンの感受性に關する調査と新規耐性遺伝子の発見
 Wachino J, Yamane K, Suzuki S, Kimura K, Arakawa Y. Prevalence of fosfomycin resistance among CTX-M-producing *Escherichia coli* clinical isolates in Japan and identification of novel plasmid-mediated fosfomycin-modifying enzymes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010 Jul;54(7):3061-4.

(3) ペニシリン低感受性B群連鎖球菌(PRGBS)の発見と細菌学的解析
 1. Kimura K, Wachino J, Kurokawa H, Suzuki S, Yamane K, Shibata N, Arakawa Y. Practical disk diffusion test for detecting group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *J. Clin. Microbiol.* 2009 Dec;47(12):4154-7.
 2. Nagano N, Kimura K, Nagano Y, Yukumura 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.
 3. Kimura K, Nagano N, Nagano Y, Wachino J, Suzuki S, Shibayama K, Arakawa Y. Predominance of sequence type 1 group with serotype VI among group B streptococci with reduced penicillin susceptibility identified in Japan. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011 Nov;66(11):2460-4.
 4. Nagano N, Nagano Y, Toyama M, Kimura K, Tamura T, Shibayama K, Arakawa Y. Nosocomial spread of multidrug-resistant group B streptococci with reduced penicillin susceptibility belonging to clonal complex 1. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011 Dec 29.

(4) 新型のメタロ-β-ラクタマーゼ(SMB-1)の発見
 Wachino J, Yoshida H, Yamane K, Suzuki S, Matsui M, Yamagishi T, Tsutsui A, Konda T, Shibayama K, Arakawa Y. SMB-1, a novel subclass B3 metallo-β-lactamase, associated with ISCR1 and a class I integron, from a carbapenem-resistant *Serratia marcescens* clinical isolate. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011 Nov;55(11):5143-9.

(5) 多剤耐性緑膿菌の院内感染事例の分子疫学的解析
 Tsutsui A, Suzuki S, Yamane K, Matsui M, Konda T, Manu E, Fukuhashi K, Arakawa Y. Genotypes and infection sites in an outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Hosp. Infect.* 2011 Aug;78(4):317-22.

(6) プラスミド媒介性のフルオロキノロン耐性機構保有株の簡便検査法の開発
 Wachino J, Yamane K, Arakawa Y. Practical disk-based method for detection of *Escherichia coli* clinical isolates producing the fluoroquinolone-modifying enzyme AAC(6)-Ib-cr. *J. Clin. Microbiol.* 2011 Jun;49(6):2378-9.

(7) RmtC型の16S rRNAメチラーゼの機能解析とグラム陰性菌での発見
 Wachino J, Shibayama K, Kimura K, Yamane K, Suzuki S, Arakawa Y. RmtC introduces G1405 methylation in 16S rRNA and confers high-level aminoglycoside resistance on Gram-positive microorganisms. *PLoS Microbiol. Lett.* 2010 Oct;3(11):1.

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 新型薬剤耐性菌等に関する研究 (H21-新興一般-008)

Journal Highlights

CTX-M-型ESBL産生大腸菌は、ホスホマイシンに対し高い感受性を有し、有効性が期待できる。ただし、一部に新しい耐性分子を獲得した株が出現。

Resurrecting an Old Antibiotic against Extended-Spectrum β-Lactamase Producers

The spread of extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* is becoming a global threat. These bacteria are often multidrug-resistant. Now Jun-ichi Wachino and colleagues of the National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, show that the old antibiotic, fosfomycin, was able to maintain a high level of antimicrobial activity against ESBL-producing *E. coli*. Yet, new resistant strains have already developed among ESBL-producers, says Wachino. Two fosfomycin-inactivating enzymes, FosA3 and FosC2, are collocated with CTX-M β-lactamase on transferable plasmids. "We plan to determine the crystal structure of FosA3 and FosC2 enzymes, and develop potent inhibitors of these enzymes based on their structures," says Wachino. In addition to restoring fosfomycin's efficacy against resistant bacteria, these could be applied to developing rapid screening for fosfomycin-resistant bacteria in clinical microbiology laboratories, he says.

U. Wachino, K. Yamane, S. Suzuki, K. Kimura, and Y. Arakawa. 2010. Prevalence of fosfomycin resistance among CTX-M-producing *Escherichia coli* clinical isolates in Japan and identification of novel plasmid-mediated fosfomycin-modifying enzymes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54:3061-3064.

Volume 5, Number 8, 2010 / *Microbe* - 347

新型のメタロ-β-ラクタマーゼ SMB-1の発見と解析

カルバペムを含む複数の広域β-ラクタム薬に耐性を獲得した*Serratia marcescens*が、関西地区の病院で分離された。

SMB-1は、Isamid媒介性としては世界で最初の、subclass B3に属する。

SMB-1, a Novel Subclass B3 Metallo-β-Lactamase, Associated with ISCR1 and a Class I Integron, from a Carbapenem-Resistant *Serratia marcescens* Clinical Isolate*

Jun-ichi Wachino,^{1,2} Hiroaki Yoshida,¹ Kunikazu Yamane,^{1,3} Satoru Suzuki,¹ Mani Manu,¹ Takaya Yamaguchi,¹ Aoiho Yamane,¹ Yoshimi Kondo,¹ Keigo Shibayama,¹ and Yoshikazu Arakawa,¹†

TABLE 2. Break of susceptibility tests

Antibiotic	ST	SS (n=46)	SI (n=10)
	ST	(n=56)	(n=10)
Ampicillin	2/4	2/4	0/2
Amoxicillin	2/4	2/4	0/2
Cephalosporin	2/4	2/4	0/2
Ciprofloxacin	2/4	2/4	0/2
Clindamycin	2/4	2/4	0/2
Colistin	2/4	2/4	0/2
Erythromycin	2/4	2/4	0/2
Fosfomycin	2/4	2/4	0/2
Gentamicin	2/4	2/4	0/2
Imipenem	2/4	2/4	0/2
Meropenem	2/4	2/4	0/2
Moxifloxacin	2/4	2/4	0/2
Nitrofurantoin	2/4	2/4	0/2
Ofloxacin	2/4	2/4	0/2
Polymyxin B	2/4	2/4	0/2
Trimethoprim-sulfamethoxazole	2/4	2/4	0/2

ペニシリン低感受性B群連鎖球菌 (PRGBS)の分子疫学的解析

GBS: 新生児髄膜炎の起原菌

Table 1. STs and characteristics of the 28 PRGBS strains

Strain	ST	Serotype	Specimen	Year of isolation	Reference
B1	4 st	III	sputum	1995	10
B6	1	VIII	sputum	1997	10
B7	23	III	sputum	1997	10
B8	658 st	VI	sputum	1997	10
B10	297 th	III	sputum	1997	10
B12	297 th	III	sputum	1997	10
B40	297 th	III	sputum	1997	10
B50	23	III	sputum	1998	10
B58	1	VI	sputum	1998	10
B502	658 st	VI	sputum	2005	10
B503	658 st	VI	sputum	2005	10
B513	1	III	sputum	2005	10
B514	658 st	VI	sputum	2005	10
B516	658 st	III	sputum	2005	10
MR05-238	1	VI	sputum	2006	this study
MR05-242	658 st	VI	sputum	2006	this study
MR05-517	1	VI	sputum	2005	this study
MR05-527	359 th	IIb	sputum	2008	this study
MR05-528	658 st	VI	TIA	2005	this study
MR05-1422	464	III	blood	2008	this study
R1	658 st	VI	TIA	2003	11
R2	658 st	VI	TIA	2003	11
R3	1	CS	2004	11	
R4	1	VI	sputum	2004	11
R5	658 st	VI	PHA	2003	11
R6	658 st	VI	sputum	2004	11
R7	23	IIb	sputum	2004	11
R8	23	NT	sputum	2004	11

TIA, transabdominal aortitis; CS, conjunctival sac discharge; PHA, pharyngeal abscess; NT, non-typeable.

*This ST belongs to the ST11 group, as it possesses no more than three allelic changes compared with ST1.

医療機関における院内感染対策マニュアル		目次
作成のための手引き(案) (070828 ver.5.0)		
改訂作業を実施中		
平成18年度厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)	作成の手順	1
「薬剤耐性菌等に関する研究」(H18-新制-11)	院内感染対策に関連する法令等	3
主任研究者: 佐川宣規	院内感染対策の組織、権限、業務	7
分科研究「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き」	標準的な感染予防策	11
作成の研究所	感染経路別予防策	14
武蔵 祐 (大阪大学大学院医学研究科総合感染病センター/大阪大学医学部)	臓器感染対策	17
長川 宣規 (岡山大学大学院医学研究科総合感染病センター/岡山大学医学部)	院内感染対策のための抗菌薬の適正使用	20
月井 晋文 (大阪大学大学院医学研究科総合感染病センター/大阪大学医学部)	病棟環境の整備・衛生管理	22
小野寺 博 (大阪大学大学院医学研究科総合感染病センター/大阪大学医学部)	器材の洗浄・消毒・滅菌	28
金沢 敬 (大阪大学大学院医学研究科総合感染病センター/大阪大学医学部)	膀胱留置カテーテル関連尿路感染対策	30
山根 一樹 (大阪大学大学院医学研究科総合感染病センター/大阪大学医学部)	人工呼吸器関連肺炎対策	32
佐藤 雅子 (大阪大学大学院医学研究科総合感染病センター/大阪大学医学部)	手術部位感染対策	36
長川 宣規 (岡山大学大学院医学研究科総合感染病センター/岡山大学医学部)	血管留置カテーテル関連血流感染対策	39
長川 宣規 (岡山大学大学院医学研究科総合感染病センター/岡山大学医学部)	経腸栄養法に関する感染対策	45
山根 一樹 (大阪大学大学院医学研究科総合感染病センター/大阪大学医学部)	内視鏡関連感染対策	48
山根 一樹 (大阪大学大学院医学研究科総合感染病センター/大阪大学医学部)	病室個別感染防止対策	51
山根 一樹 (大阪大学大学院医学研究科総合感染病センター/大阪大学医学部)	アウトブレイク対応	56

さらに NICUIにおける感染症予防の為のガイドラインの作成



平成 23 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：臓器移植患者の予後および QOL の向上のための真菌やウイルス感染症の予防・診断・治療に関する研究

課題番号 : H21-新興-一般-009

予定期間 : H21 年度から H23 年度まで

研究代表者 : 西條 政幸

所属研究機関 : 国立感染症研究所

所属部局 : ウイルス第一部

職名 : 部長

年次別研究費(交付決定額) :

1 年目 64,000,000 円 2 年目 57,600,000 円 3 年目 48,960,000 円 計 170,560,000 円

I. 研究の意義

以下の研究課題は臓器移植（以下、移植）患者の予後や QOL の向上に重要である。

(1) 移植患者におけるウイルス感染症に病態に関する研究：移植治療中のウイルス感染症（EBV による移植後リンパ増殖症、ヘルペスウイルス脳炎・脳症、JCV による進行性多巣性白質脳症、等）の病態を前方視的研究により明らかにして対策を講じる。

(2) 移植患者における真菌感染症に関する研究：移植後の侵襲性アスペルギルス症の病態や潜伏感染する病原真菌（クリプトコックス属）の感染機構を明らかにする。培養法が確立していない細菌や真菌感染症の新規診断法を開発する。

(3) 移植患者の感染症治療・予防に関する研究：移植患者におけるヒトサイトメガロウイルス（HCMV）感染症、薬剤耐性単純ヘルペスウイルス（HSV）感染症に関する診断と治療法に関する基礎的、臨床的な知見を得ること、移植患者における予防接種（ワクチン）等による感染症対策の有用性を検討すること、そして、新規抗ヘルペスウイルス薬の開発が求められている。

(4) 移植患者における免疫能評価システム開発に関する研究：移植後の病原体の定量的診断法や宿主側の抗原特異的免疫能の簡便な検査法はなく、真菌やウイルスの各抗原に対する細胞性免疫応答を評価できるようにする。移植患者における HCMV、ヒトヘルペスウイルス 6 型（HHV-6）再活性化機構の解明が欠かせない。

II. 研究の目的、期待される成果

(1) ウイルス感染症の病態解明に関する研究：移植病棟におけるウイルス性呼吸器感染症の流行の疫学的・臨床的特徴、薬剤（アシクロビル、ACV）耐性 HSV 感染症の出現と病態、中枢神経感染症（進行性多巣性白質脳症やヘルペスウイルス脳炎・脳症）の病態を解明する。

(2) 真菌感染症に関する研究：移植後の侵襲性アスペルギルス症やクリプトコックス感染症の発症危険因子や病態を解析する。それらの診断系を開発する。培養法では診断できない病原体に対する診断法を開発する。

(3) 移植患者の感染症に対する特殊な診断法開発に関する研究：移植後リンパ増殖症の非侵襲迅速診断法として、末梢血中の EBV 感染細胞を検出できる FISH 法を開発し、臨床応用する。迅速かつ正確な CMV の薬剤感受性試験のための PML (promyelocytic leukemia protein) 法を評価し、移植医療現場に導入することを目指す。移植患者における各種病原体定量的検出を経時的に行うことにより、早期の感染症診断と治療を行うことが可能になる。

(4) 移植患者の感染症治療・予防に関する研究：臓器移植後安定した慢性期の患者において、新規感染(季節性および新型インフルエンザ)と再活性化感染(B型肝炎)をモデルに、予防接種の安全性と効果についての知見を得る。一律の推奨から個別化予防へと進むことが可能になる。新規抗ヘルペスウイルス化合物を開発する。

- (5) 移植患者における免疫能評価システム開発に関する研究: 宿主側の免疫応答の主役である細胞性免疫能を個別の抗原毎に評価できる抗原特異的リンパ球幼若化反応 (東海大学で開発) を HHV-6 などのウイルスについても応用することにより、移植後の抗ウイルス剤の投与方法や投与必要期間を判断することが可能になる。HHV-6 再活性化の移植患者に与える影響を明らかにし、対策が可能となる。

Ⅲ. 3 年間の研究成果

- (1) 西條政幸(代表): 移植関連感染症のリンパ球脈絡髄膜炎ウイルス感染症の診断システムを開発した。免疫不全患者で発生する致死的な進行性多巣性白質脳症の LAMP 法による診断システムを開発した。薬剤耐性 HSV 感染症の発生状況や CMV や VZV による脳炎・脳症についてより詳細に解明した。
- (2) 井上直樹 (分担): 新規抗 VZV 化合物が見いだされ、それは粒子形成に必須である主要カプシド蛋白を標的とする新規作用機序をもつことを明らかにした。GFP 発現組換えマウスサイトメガロウイルスを用いた in vivo imaging 法を確立した。
- (3) 一山智 (分担): 研究課題「生体肝移植後感染症の臨床疫学調査」および「生体肝移植後の侵襲性アスペルギルス症の全国的実態調査」の計画を立案し、実施している。
- (4) 大野秀明 (分担): *C. neoformans* の細胞分泌蛋白、細胞表層蛋白、46 遺伝子 (蛋白質分解 1、糖代謝 16、hypothetical protein16 など) が同定された。Hypothetical protein (CnHip1) へのモノクローナル抗体を作成した。免疫不全者でも脅威となる病原体である *C. gattii* と *C. neoformans* を鑑別できる診断法を開発した。
- (5) 片野晴隆 (分担): PML 法を移植後患者の血液検体に応用し、血液中の活動性 CMV を高感度に検出できることを確認した。進行性多巣性白質脳症について病理学的に解析して、JCV タンパク発現と遺伝子発現の関連を明らかにした。
- (6) 加藤俊一 (分担): 細胞性免疫を定量的に評価できる抗原特異的リンパ球幼若化反応を用いて、CMV、VZV、HHV-6、アデノウイルス、カンジダ等に対する T 細胞性免疫機能を同時に測定できる系を確立した。
- (7) 木内哲也 (分担): 肝移植後患者にインフルエンザ接種を行い、重篤な副反応はなく、接種後抗体陽転率を明らかにした。肝移植後患者において B 型肝炎再活性化阻止のためワクチン接種を行なった。重篤な副反応はなく、若年・女性・ドナー HBc 抗体陽性例で反応良好であった。
- (8) 木村宏 (分担): 移植後リンパ増殖症を含む様々な EBV 関連リンパ増殖性疾患の診断に有用な FISH 法を確立し、リンパ腫の診断に応用した。移植後リンパ増殖症の病態生理を明らかにした。JCV、BK ウイルス、アデノウイルス同時検出法を開発した。
- (9) 谷口修一 (分担): 造血幹細胞移植患者における呼吸器ウイルス感染症の院内感染の疫学と臨床像、ACV 耐性 HSV 感染症の病態と予後の関連を解析した。
- (10) 錫谷達夫 (分担): 患者血液から真菌 DNA を回収して菌種を同定する方法を確立した。患者血液から細菌の RNA を回収し、菌の検出と菌種同定を行う方法を確立した。
- (11) 森康子 (分担): HHV-6 に対する細胞性免疫能測定方法を、ボランティア健康人サンプルを用いて確立した。
- (12) 吉川哲史 (分担): リアルタイム RT-PCR 法による HHV-6 活動性感染のモニタリング系を確立し、移植患者での HHV-6 再活性化の病態を解明した。悪性リンパ腫患者における HHV-6 再活性化を解析した。

Ⅳ. 今後考えられる新たな課題

以下の事項が新たな課題となる。

- 1) 薬剤耐性 HSV 感染症の診断が可能な施設の整備、
- 2) 移植患者における呼吸器ウイルス感染症予防対策のためのガイドライン作成、
- 3) コマーシャルラボにおける脳脊髄液中の JCV 検査の整備と保健適応に関する議論、
- 4) 移植患者における各種ワクチン接種のあり方を評価する研究の継続、
- 5) 侵襲性真菌感染症対策のための臨床的調査、
- 6) 移植患者の晩期感染性合併症の病態の臨床研究

Ⅴ. 行政施策への貢献の可能性

臓器移植患者における感染症治療や予防について、行政や関連学会の診断あるいは治療ガイドラインに成果を反映することが期待される。移植前に適切な対応をとることで合併症の頻度の低下、

ひいては医療費の低減につながってくるものと考え。新たな薬剤を製薬メーカー等において開発する契機を提供する。移殖に伴うヘルペスウイルス感染症の治療方法を改善できるようになる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

西條政幸 : Shiota T, Lixin W, Takayama-Ito M, Iizuka I, Ogata M, Tsuji M, Nishimura H, Taniguchi S, Morikawa S, Kurane I, Mizuguchi M, ○Saijo M. Expression of herpes simplex virus type 1 recombinant thymidine kinase and its application to a rapid antiviral sensitivity assay. *Antiviral Res* 91:142-149, 2011

一山智 : Imai S, Ito Y, Hirai T, Imai H, Ito I, Maekawa K, Chin K, **Ichiyama S**, Uemoto S, Mishima M. Clinical features and risk factors of tuberculosis in living-donor liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* (in press)

井上直樹 : Yamada S, Kosugi I, Katano H, Fukui Y, Kawasaki H, Arai Y, Kurane I, ○Inoue N. In vivo imaging assay for the convenient evaluation of antiviral compounds against cytomegalovirus in mice. *Antiviral Res* 88: 45-52, 2010

大野秀明 : ○Ohno H, Ogata Y, Suguro H, Yokota S, Watanabe A, Kamei K, Yamagoe S, Ishida-Okawara A, Kaneko Y, Horino A, Yamane K, Tsuji T, Nagata N, Hasegawa H, Arakawa Y, Sata T, Miyazaki Y. An outbreak of histoplasmosis among healthy young Japanese women after traveling to Southeast Asia. *Internal Medicine* 49: 491-495, 2010

片野晴隆 : Nakamura T, Sato Y, Watanabe D, Ito H, Shimonohara N, Tsuji T, Nakajima N, Suzuki Y, Matsuo K, Nakagawa H, Sata T, ○Katano H. Nuclear localization of Merkel cell polyomavirus large T antigen in Merkel cell carcinoma. *Virology* 398: 273-279, 2010.

加藤俊一 : ○Kato S, Abe H, Nakashioya C, Tsuchida F, Sugimoto T, Shiraki K, Saijo M. Early and quantitative assay to detect HHV-6 viremia and evaluation of cellular response specific against HHV-6 after hematopoietic stem cell transplantation. The Joint Meeting of The XVIIth International Symposium on Gnotobiology and The XXXIVth Congress of the Society for Microbial Ecology and Disease, Yokohama, November 20-23, 2011

木内哲也 : Torii Y, Kimura H, Ochi N, Kaneko K, Ando H, ○Kiuchi T, Ito Y. Immunogenicity of inactivated 2009 H1N1 influenza vaccine in pediatric liver transplant recipients. *Vaccine* 29: 4187-4189, 2011

木村宏 : Funahashi Y, Iwata S, Ito Y, Kojima, Yoshikawa T, Hattori R, Gotoh M, Nishiyama Y, ○Kimura H. Multiplex Real-time PCR Assay for Quantifying BK Polyomavirus, JC Polyomavirus, and Adenovirus DNA Simultaneously. *J Clin Microbiol* 48: 825-30, 2010

錫谷達夫 : Ishibashi K, Tokumoto T, Tanabe K, Shirakawa H, Hashimoto K, Kushida N, Yanagida T, Shishido K, Aikawa K, Toma H, Inoue N, Yamaguchi O, ○Suzutani T. The lack of antibodies against the AD2 epitope of cytomegalovirus (CMV) glycoprotein B (gB) is associated with CMV disease after renal transplantation in recipients having gH serotypes same as their donors. *Transplant Infect Dis* 13:318-323, 2011

谷口修一 : Asakura M, Ikegame K, Yoshihara S, ○Taniguchi S, Mori T, Etoh T, Takami A, Yoshida T, Fukuda T, Hatanaka K, Kanamori H, Yujiri T, Atsuta Y, Sakamaki H, Suzuki R, Ogawa H. Use of foscarnet for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a related donor. *International Journal of Hematology* 92:351-9, 2010

吉川哲史 : Kawamura Y, Sugata K, Ihira M, Mihara T, Mutoh T, Asano Y, ○Yoshikawa T. Different characteristics of human herpesvirus 6 encephalitis between primary infection and viral reactivation. *J Clin Virol* 51:12-19, 2011

知的財産権申請 :

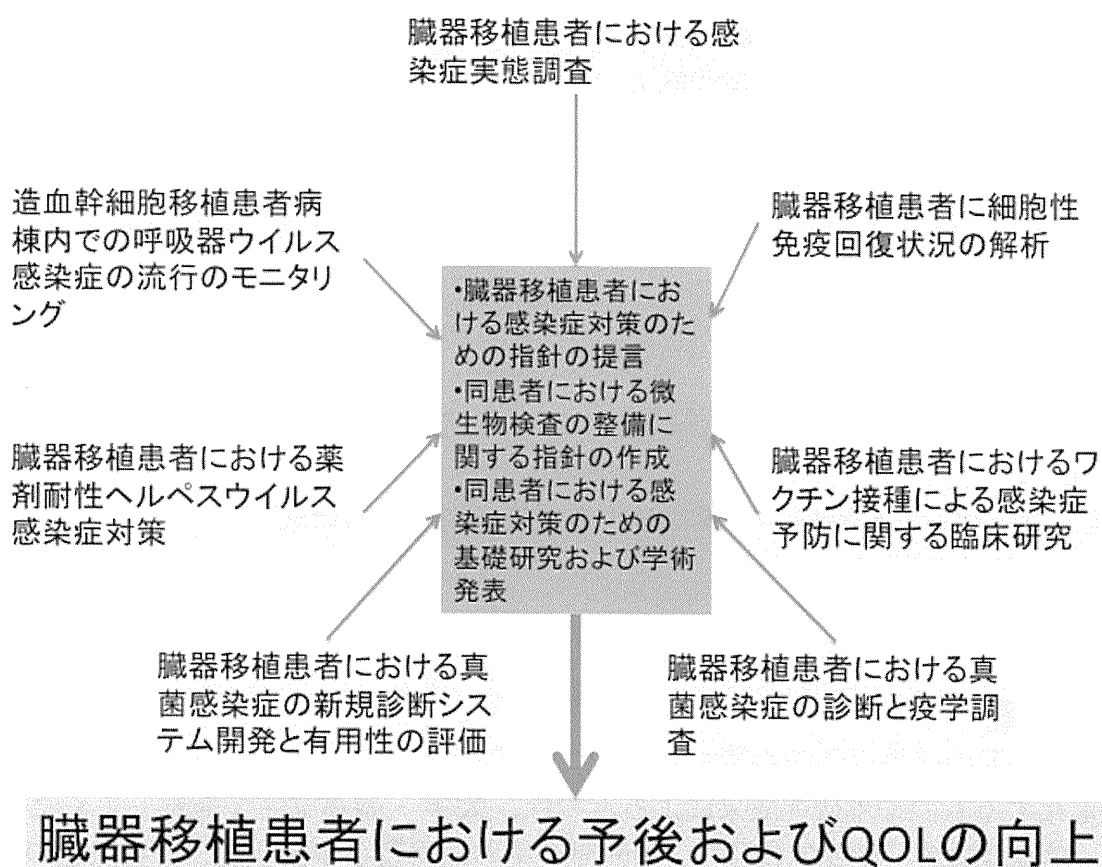
片野晴隆(研究分担者)

- ・ 特許第 4 2 9 9 7 2 4 号 「ヘルペスウイルス前初期遺伝子産物の検出方法」 発明者 : 上野智規、後藤希代子、入江伸吉、片野晴隆、佐多徹太郎 2009-4. 24 登録

木村宏

国際特許出願 PCT/JP2009/001173 (WO) 「ウイルス感染細胞の検出・同定法及びキット」 発明者 ; 木村宏、西山幸廣, 出願日 ; 2009 年 3 月 17 日

Ⅶ. Ⅲ(3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

研究代表者は、S62年からH09年まで旭川医科大学小児科（吉岡一教授、奥野晃正教授に師事）にて小児の感染症および悪性腫瘍（骨髄移植を含む）患者の治療に従事した。また、医学部卒業後、感染症学の研究（特にウイルス感染症）に従事している。ヘルペスウイルス感染症の研究においては、悪性腫瘍患者や免疫不全患者における単純ヘルペスウイルス感染症の病態解析、薬剤耐性ヘルペスウイルス感染症、治療法の開発と評価、等の研究を行っている。H09年からは国立感染症研究所ウイルス第一部（倉根一郎現副所長、森川茂室長に師事）に所属し、新興ウイルス感染症の診断法開発、疫学、基礎ウイルス学の研究にも従事している。最近では、免疫不全患者で問題となるJCウイルスによる進行性多巣性白質脳症の研究にも従事している。平成19年度旭川医科大学同窓会第7回学術奨励賞を受賞した。H22年10月1日付けで、国立感染症研究所ウイルス第一部長に就任した。

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

旭川医科大学小児科学教授 吉岡一
 同教授 奥野晃正
 同助教授 藤田晃三

旭川医科大学微生物学教授 東匡伸

同助手(現、福島県立医科大学微生物学教授) 錫谷達夫

元国立仙台病院ウイルスセンター長 沼崎義夫

国立感染症研究所ウイルスセンター長 田代真人

国立感染症研究所副所長 倉根一郎

国立感染症研究所ウイルス第一部第一室長森川茂

CJ Peters, former Director of the Special Pathogens Branch, US CDC, Atlanta, USA

・ 主な研究課題

- (1) 小児呼吸器ウイルス感染症の疫学
- (2) 抗ウイルス薬に関する研究：特に薬剤耐性単純ヘルペスウイルス感染症の診断、治療および病態に関する研究
- (3) 出血熱ウイルス感染症を含む新興・再興ウイルス感染症に関する研究
- (4) 天然痘ワクチンに関する研究
- (5) 神経ウイルス感染症に関する研究

・ これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、**太字・斜体**文字で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

- (1) Kebeedy JS, Gurwith M, Dekker CL, Fery SE, Edwards KM, Kenner J, Lock M, Empig C, Morikawa S, Saijo M, Yokote H, Karem K, Damon I, Perlroth M, Greenberg RN. Safety and immunogenicity of LC16m8, an attenuated smallpox vaccine in vaccinia-naïve adults. *J Infect Dis* 204:1395-1402, 2011
- (2) Taniguchi S, Watanabe S, Masangkay JS, Omatsu T, Ikegami T, Alviola P, Ueda N, Iha K, Fujii H, Ishii Y, Mizutani T, Fukushi S, Saijo M, Kurane I, Kyuwa S, Akashi H, Yoshikawa Y, Morikawa S. Reston ebolavirus antibodies in bats, the Philippines. *Emerg Infect Dis* 17:1559-60, 2011
- (3) ***Shiota T, Lixin W, Takayama-Ito M, Iizuka I, Ogata M, Tsuji M, Nishimura H, Taniguchi S, Morikawa S, Kurane I, Mizuguchi M, Saijo M. Expression of herpes simplex virus type 1 recombinant thymidine kinase and its application to a rapid antiviral sensitivity assay. *Antiviral Res* 91:142-149, 2011***
- (4) ***Shiota T, Kurane I, Morikawa S, Saijo M. Long-term observation of HSV-1 infections in a child with Wiskott-Aldrich syndrome and possible mechanism of TK-negative HSV-1 in humans. *Jpn Jf Infect Dis* 64:121-126, 2011***
- (5) Moi ML, Lim CK, Tajima S, Kotaki A, Saijo M, Takasaki T, Kurane I. Dengue virus isolation relying on antibody-dependent enhancement mechanism using FcγR-expressing BHK cells and a monoclonal

- antibody with infection-enhancing capacity. *J Clin Virol* 52:225-230, 2011
- (6) ***Nakamichi K, Kurane I, Saijo M. Evaluation of a quantitative real-time PCR assay for the detection of JC polyomavirus DNA in cerebrospinal fluid without nucleic acid extraction. Jpn J Infect Dis 64:211-216, 2011***
- (7) Mizutani T, Sayama Y, Nakanishi A, Ochiai H, Sakai K, Wakabayashi K, Tanaka N, Miura E, Oba M, Kurane I, Saijo M, Morikawa S, Ono SI. Novel DNA virus isolated from samples showing endothelial cell necrosis in the Japanese eel, *Anguilla japonica*. *Virology*, 412, 179-187, 2011
- (8) Sayama Y, Eshita Y, Yamao T, Mishimura M, Sato T, Srisawat R, Komalamisra N, Rongsriyam Y, Sakai K, Fukushi S, Saijo M, Oshitani H, Kurane I, Morikawa S, Mizutani T. Prevalence of Phasi Charoen virus in female mosquitos. *J Parasitol Vector Biol* 3:19-21, 2011
- (9) Saijo M. Chapter 66 Lassa virus. Pp727-732, *In: (Ed) Liu D, Molecular detection of human viral pathogens. Taylor & Francis CRC Press, 2011*
- (10) Saijo M, Morikawa S, Kurane I. Recent progress in the treatment of Crimean–Congo hemorrhagic fever and future perspectives. *Future Virology* 5: 801-809, 2010
- (11) Nakayama E, Yokoyama A, Miyamoto H, Igarashi M, Kishida N, Matsuno K, Marzi A, Feldmann H, Ito K, Saijo M, Takada A. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of filovirus species-specific antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 17(11):1723-8, 2010
- (12) ***Nakamichi K, Takayama-Ito M, Nukuzuma S, Kurane I, Saijo M. Long-term infection of adult mice with murine polyomavirus following stereotaxic inoculation into the brain. Microbiol Immunol 54(8):475-82, 2010***
- (13) Nakamichi K, Kitani H, Takayama-Ito M, Morimoto K, Kurane I, Saijo M. Celestrol suppresses morphological and transcriptional responses in microglial cells upon stimulation with double-stranded RNA. *Int J Neurosci* 120(4):252-7, 2010
- (14) ***Yagi T, Hattori H, Ohira M, Nakamichi K, Takayama-Ito M, Saijo M, Shimizu T, Ito D, Takahashi K, Suzuki N. Progressive multifocal leukoencephalopathy developed in incomplete Heerfordt syndrome, a rare manifestation of sarcoidosis, without steroid therapy responding to cidofovir. Clin Neurol Neurosurg 112(2):153-6, 2010***
- (15) ***Morimoto K, Saijo M. Imported rabies cases and preparedness for rabies in Japan. Journal of Disaster Res 4:315-321, 2009***
- (16) Saijo M, Morikawa S, Kurane I. Diagnostic systems for viral hemorrhagic fevers and emerging viral infections prepared in the National Institute of Infectious Diseases. *J Dis Res* 4:315-321, 2009
- (17) ***Saijo M. Emerging and re-emerging infection threats to society. J Dis Res 4:291-297, 2009***
- (18) Nakauchi M, Fukushi S, Saijo M, Mizutani T, Ure AE, Romonowski V, Kurane I, Morikawa S. Characterization of monoclonal antibodies to Junin virus nucleocapsid protein and application to the diagnosis of hemorrhagic fever caused by South American arenaviruses. *Clin Vaccine Immunol* 16:1132-1138, 2009
- (19) Saijo M, Ami Y, Suzuki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Iizuka I, Shiota T, Sakai K, Ogata M, Fukushi S, Mizutani T, Sata T, Kurata T, Kurane I, Morikawa S. Virulence and pathophysiology of the

- Congo Basin and West African strains of monkeypox virus in nonhuman primates. *J Gene Virol* 90:2266-2271, 2009
- (20) Iizuka I, Saijo M, Shiota T, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Hasegawa H, Sakai K, Fukushi S, Mizutani T, Ogawa M, Nakauchi M, Kurane I, Mizuguchi M, Morikawa S. Loop-mediated isothermal amplification-based diagnostic assay for monkeypox virus infections. *J Med Virol* 80:1102-1108, 2009
- (21) Saito T, Fujii T, Kanatani Y, Saijo M, Morikawa S, Yokote H, Takeuchi T, Kuwabara N. Clinical and immunological response to attenuated tissue-cultured smallpox vaccine LC16m8. *JAMA* 301:1025-1033, 2009
- (22) Saijo M, Morikawa S, Kurane I. Real-time quantitative polymerase chain reaction for virus infection diagnostics. *Expert Opin Med Diagnostics* 2:1155-1171, 2008
- (23) Ami Y, Nagata N, Shirato K, Watanabe R, Iwata N, Nakagaki K, Fukushi S, Saijo M, Morikawa S, Taguchi F. Co-infection of respiratory bacterium with SARS coronavirus induces an exacerbated pneumonia in mice. *Infect Microbiol* 52:118-127, 2008
- (24) Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Fukushi S, Harashima A, Sato Y, Saijo M, Taguchi F, Morikawa S, Sata T. Mouse-passaged severe acute respiratory syndrome coronavirus induces an exacerbated pneumonia in mice. *Am J Pathol* 172:1625-1637, 2008
- (25) Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Ogata M, Fukushi S, Mizutani T, Iizuka I, Sakai K, Sata T, Kurata T, Kurane I, Morikawa S. Diagnosis and assessment of monkeypox virus (MPXV) infection by quantitative PCR assay: differentiation of Congo Basin and West African MPXV strains. *Jpn J Infect Dis* 61:140-142, 2008
- (26) Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Sato Y, Morikawa S, Saijo M, Itamura S, Saito T, Ami Y, Odagiri T, Tashiro M, Sata T. Pathology and virus dispersion in cynomolgus monkeys experimentally infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus via different inoculation routes. *International J Exp Pathol* 88:403-414, 2007
- (27) Saijo M, Suzutani T, Mizuta K, Kurane I, Morikawa S. Characterization and susceptibility to antiviral agents of herpes simplex virus type 1 that codes a unique thymidine kinase gene with an amber codon between the first and the second initiation codons. *Arch Virol* 153:303-314, 2008
- (28) Morikawa S, Saijo M, Kurane I. Recent progress in molecular biology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Comparative Immunology, Microbiol Infect Dis* 30:375-389, 2007
- (29) Fukushi S, Mizutani T, Sakai K, Saijo M, Taguchi F, Yokoyama M, Kurane I, Morikawa S. Amino acid substitutions in S2 region enhance SARS-CoV infectivity in rat ACE2-expressing cells. *J Virol* 81: 10831-10834, 2007
- (30) Saijo M, Georges-Courbot MC, Marianneau P, Romanowski V, Fukushi S, Mizutani T, Georges AJ, Kurata K, Kurane I, Morikawa S. Recombinant nucleoprotein-based diagnostic systems for Lassa fever: development of diagnostic assays, which do not require infectious virus for antibody and antigen detection. *Clin Vaccine Immunol* 14:1182-1189, 2007
- (31) Morikawa S, Saijo M, Kurane I. Current knowledge on lower virulence of Reston Ebola virus (in

- French: Connaissances actuelles sur la moindre virulence du virus Ebola Resoton). *Comparative Immunol, Microbiol Infect Dis* 30:391-398, 2007
- (32) Ikejiri M, Saijo M, Morikawa S, Fukushi S, Mizutani T, Kurane I, Maruyama T. Synthesis and biological evaluation of nucleoside analogues having 6-chloropurine as anti-SARS-CoV agents. *Bioorg Med Chem Lett* 17:2470-2473, 2007
- (33) Ikejiri M, Saijo M, Morikawa S, Fukushi S, Mizutani T, Kurane I, Maruyama T. Anti-SARS-CoV activity of nucleoside analogs having 6-chloropurine as a nucleobase. *Nucleic Acids Symposium Series* 50:113-114, 2006
- (34) Mizutani T, Endo D, Okamoto M, Shirato K, Arita M, Fukushi S, Saijo M, Sakai K, Chang KL, Ito M, Nerome K, Takasaki T, Ishii K, Suzuki T, Kurane I, Morikawa S, Nishimura H. System for rapid determination of viral RNA sequence by whole genome amplification technology for analysis of emerging RNA viral infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 13:322-324, 2007
- (35) Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Fukushi S, Yokoyama M, Harashima A, Sato Y, Saijo M, Morikawa S, Sata T. Participation of both host and virus factors in induction of severe acute respiratory syndrome in F344 rats infected with SARS coronavirus. *J Virol* 81:1848-1857, 2007
- (36) Shirato K, Nishimura H, Saijo M, Okamoto M, Noda M, Tashiro M, Taguchi F. Diagnosis of human respiratory syncytial virus infections using reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP). *J Virol Methods* 139:78-84, 2007
- (37) Ike F, Bourgade B, Sato H, Saijo M, Kurane I, Morikawa S, Yamada Y, Jaubert J, Berard M, Nakata H, Hiraiwa N, Mekada K, Takakura A, Itoh T, Obata Y, Yoshiki A, Montagutelli X. LCMV infection in a wild-derived mouse inbred strain undetected by dirty bedding sentinel health monitoring and revealed after embryo transfer. *Comparative Med* 53:272-281, 2007
- (38) Mizutani T, Fukushi S, Ishii K, Sasaki Y, Kenri T, Saijo M, Kanaji Y, Shirato K, Kurane I, Morikawa S. Mechanism of establishment of persistent SARS-CoV-infected cells. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 347:261-265, 2006
- (39) Saijo M, George-Courbot MC, Fukushi S, Mizutani T, Philippe M, Georges AJ, Kurane I, Morikawa S. Marburgvirus nucleoprotein-capture enzyme-linked immunosorbent assay using monoclonal antibodies to recombinant nucleoprotein detection of authentic Marburgvirus. *Jpn J Infect Dis* 59:323-325, 2006
- (40) Fukushi S, Mizutani T, Saijo M, Kurane I, Morikawa S. Vesicular stomatitis virus pseudotype valuable for SARS-CoV neutralizing assay. *J Med Virol* 78:1509-1512, 2006
- (41) Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Ogata M, Fukushi S, Mizutani T, Sata T, Kurata T, Kurane I, Morikawa S. Highly attenuated vaccinia vaccine, LC16m8, lacking B5R membrane protein expression protects monkeys from monkeypox. *J Virol* 80:5179-5188, 2006
- (42) Mizutani T, Fukushi S, Iizuka D, Inanami O, Kuwabara M, Takashima H, Yanagawa H, Saijo M, Kurane I, Morikawa S. Inhibition of cell proliferation by SARS-CoV infection in Vero E6 cells. *FEMS Immunol Med Microbiol* 46:236-243, 2006
- (43) Saijo M, Niikura M, Ikegami T, Kurane I, Kurata T, Morikawa S. Laboratory diagnostic systems