

diadenosine 5',5''-P(1),P(4)-tetrphosphate phosphorylase from *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Protein Expr Purif.* 2010 Jan;69(1):99-105.

25: Psakis G, Saidijam M, Shibayama K, Polaczek J, Bettaney KE, Baldwin JM, Baldwin SA, Hope R, Essen LO, Essenberg RC, Henderson PJ.

The sodium-dependent D-glucose transport protein of *Helicobacter pylori*. *Mol Microbiol.* 2009 Jan;71(2):391-403.

26: Piao Z, Shibayama K, Mori S, Wachino J, Arakawa Y.

A novel insertion sequence, IS1642, of Mycobacterium avium, which forms long direct repeats of variable length.

FEMS Microbiol Lett. 2009 Feb;291(2):216-21.

27: Kimura K, Suzuki S, Wachino J, Kurokawa H, Yamane K, Shibata N, Nagano N, Kato H, Shibayama K, Arakawa Y.

First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility.

Antimicrob Agents Chemother. 2008 Aug;52(8):2890-7.

28: Wachino J, Shibayama K, Kurokawa H, Kimura K, Yamane K, Suzuki S, Shibata N, Ike Y, Arakawa Y.

Novel plasmid-mediated 16S rRNA m1A1408 methyltransferase, NpmA, found in a clinically isolated Escherichia coli strain resistant to structurally diverse aminoglycosides.

Antimicrob Agents Chemother. 2007 Dec;51(12):4401-9.

29: Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Shibata N, Kato H, Shibayama K, Kimura K, Kai K, Ishikawa S, Ozawa Y, Konda T, Arakawa Y.

16S rRNA methylase-producing, gram-negative pathogens, Japan.

Emerg Infect Dis. 2007 Apr;13(4):642-6.

30: Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H, Shibayama K, Konda T, Arakawa Y.

New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an Escherichia coli clinical isolate.

Antimicrob Agents Chemother. 2007 Sep;51(9):3354-60.

31: Shibayama K, Wachino J, Arakawa Y, Saidijam M, Rutherford NG, Henderson PJ.

Metabolism of glutamine and glutathione via γ -glutamyltranspeptidase and glutamate transport in

Helicobacter pylori: possible significance in the pathophysiology of the organism.

Mol Microbiol. 2007 Apr;64(2):396-406.

32: Shibayama K, Mochida K, Yagi T, Mori S, Arakawa Y, Yamamoto S.

Quantification of two variant strains contained in freeze-dried Japanese BCG vaccine preparation by real-time PCR.

Biologicals. 2007 Apr;35(2):139-43.

33: Shibayama K, Nagasawa M, Ando T, Minami M, Wachino J, Suzuki S, Arakawa Y.

Usefulness of adult bovine serum for *Helicobacter pylori* culture media.

J Clin Microbiol. 2006 Nov;44(11):4255-7.

34: *Shibata N, Kurokawa H, Doi Y, Yagi T, Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Ishikawa S, Kato H, Ozawa Y, Shibayama K, Kai K, Konda T, Arakawa Y.*

PCR classification of CTX-M-type beta-lactamase genes identified in clinically isolated gram-negative bacilli in Japan.

Antimicrob Agents Chemother. 2006 Feb;50(2):791-5.

35: *Wachino J, Yamane K, Shibayama K, Kurokawa H, Shibata N, Suzuki S, Doi Y, Kimura K, Ike Y, Arakawa Y.*

Novel plasmid-mediated 16S rRNA methylase, RmtC, found in a proteus mirabilis isolate demonstrating extraordinary high-level resistance against various aminoglycosides.

Antimicrob Agents Chemother. 2006 Jan;50(1):178-84.

36: Saidijam M, Bettaney KE, Szakonyi G, Psakis G, Shibayama K, Suzuki S, Clough JL, Blessie V, Abu-Bakr A, Baumberg S, Mueller J, Hoyle CK, Palmer SL, Butaye P, Walravens K, Patching SG, O'reilly J, Rutherford NG, Bill RM, Roper DI, Phillips-Jones MK, Henderson PJ.

Active membrane transport and receptor proteins from bacteria.

Biochem Soc Trans. 2005 Aug;33(Pt 4):867-72.

37: *Yagi T, Wachino J, Kurokawa H, Suzuki S, Yamane K, Doi Y, Shibata N, Kato H, Shibayama K, Arakawa Y.*

Practical methods using boronic acid compounds for identification of class C beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli.

J Clin Microbiol. 2005 Jun;43(6):2551-8.

38: *Kanai K, Shibayama K, Suzuki S, Wachino J, Arakawa Y.*

Growth competition of macrolide-resistant and -susceptible Helicobacter pylori strains.

Microbiol Immunol. 2004;48(12):977-80.

39: Doi Y, Wachino J, Ishiguro M, Kurokawa H, Yamane K, Shibata N, Shibayama K, Yokoyama K, Kato H, Yagi T, Arakawa Y.

Inhibitor-sensitive AmpC beta-lactamase variant produced by an Escherichia coli clinical isolate resistant to oxyiminocephalosporins and cephamycins.

Antimicrob Agents Chemother. 2004 Jul;48(7):2652-8.

40: Doi Y, Wachino J, Yamane K, Shibata N, Yagi T, Shibayama K, Kato H, Arakawa Y.

Spread of novel aminoglycoside resistance gene aac(6')-Iad among Acinetobacter clinical isolates in Japan.

Antimicrob Agents Chemother. 2004 Jun;48(6):2075-80.

41: Yamane K, Doi Y, Yokoyama K, Yagi T, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Kato H, Arakawa Y.

Genetic environments of the rmtA gene in Pseudomonas aeruginosa clinical isolates.

Antimicrob Agents Chemother. 2004 Jun;48(6):2069-74.

42: Doi Y, Yokoyama K, Yamane K, Wachino J, Shibata N, Yagi T, Shibayama K, Kato H, Arakawa Y.

Plasmid-mediated 16S rRNA methylase in Serratia marcescens conferring high-level resistance to aminoglycosides.

Antimicrob Agents Chemother. 2004 Feb;48(2):491-6.

43: Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Yagi T, Kato H, Arakawa Y.

Acquisition of 16S rRNA methylase gene in Pseudomonas aeruginosa.

Lancet. 2003 Dec 6;362(9399):1888-93.

44: Shibata N, Doi Y, Yamane K, Yagi T, Kurokawa H, Shibayama K, Kato H, Kai K, Arakawa Y.

PCR typing of genetic determinants for metallo-beta-lactamases and integrases carried by gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron.

J Clin Microbiol. 2003 Dec;41(12):5407-13.

45: Kurokawa H, Shibata N, Doi Y, Shibayama K, Kamachi K, Yagi T, Arakawa Y.

A new TEM-derived extended-spectrum beta-lactamase (TEM-91) with an R164C substitution at the omega-loop confers ceftazidime resistance.

Antimicrob Agents Chemother. 2003 Sep;47(9):2981-3.

46: Shibayama K, Kamachi K, Nagata N, Yagi T, Nada T, Doi Y, Shibata N, Yokoyama K, Yamane K, Kato H, Iinuma Y, Arakawa Y.

A novel apoptosis-inducing protein from *Helicobacter pylori*.

Mol Microbiol. 2003 Jan;47(2):443-51.

47: Doi Y, Shibata N, Shibayama K, Kamachi K, Kurokawa H, Yokoyama K, Yagi T, Arakawa Y. Characterization of a novel plasmid-mediated cephalosporinase (CMY-9) and its genetic environment in an *Escherichia coli* clinical isolate.

Antimicrob Agents Chemother. 2002 Aug;46(8):2427-34.

48: Horii T, Kimura T, Odagiri T, Shibayama K, Ohta M.

Medium compositions and culture conditions for the assay of fosfomycin susceptibility by Etest.

J Infect Chemother. 2000 Mar;6(1):30-4.

49: Horii T, Kimura T, Sato-Kawamura K, Nada T, Shibayama K, Ohta M.

beta-Lactamase inhibitors have antibacterial activities against *Helicobacter pylori*.

J Infect Chemother. 1999 Dec;5(4):206-207.

50: Shibayama K, Doi Y, Shibata N, Yagi T, Nada T, Iinuma Y, Arakawa Y.

Apoptotic signaling pathway activated by *Helicobacter pylori* infection and increase of apoptosis-inducing activity under serum-starved conditions.

Infect Immun. 2001 May;69(5):3181-9.

51: Arakawa Y, Ike Y, Nagasawa M, Shibata N, Doi Y, Shibayama K, Yagi T, Kurata T. Trends in antimicrobial-drug resistance in Japan.

Emerg Infect Dis. 2000 Nov-Dec;6(6):572-5.

52: Kurokawa H, Yagi T, Shibata N, Shibayama K, Kamachi K, Arakawa Y.

A new SHV-derived extended-spectrum beta-lactamase (SHV-24) that hydrolyzes ceftazidime through a single-amino-acid substitution (D179G) in the ω -loop.

Antimicrob Agents Chemother. 2000 Jun;44(6):1725-7.

53: Yagi T, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Arakawa Y.

A preliminary survey of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Japan.

FEMS Microbiol Lett. 2000 Mar 1;184(1):53-6.

54: Arakawa Y, Shibata N, Shibayama K, Kurokawa H, Yagi T, Fujiwara H, Goto M.
Convenient test for screening metallo-beta-lactamase-producing gram-negative bacteria by using thiol compounds.

J Clin Microbiol. 2000 Jan;38(1):40-3.

55: Kawamura-Sato K, Shibayama K, Horii T, Iimura Y, Arakawa Y, Ohta M.

Role of multiple efflux pumps in Escherichia coli in indole expulsion.

FEMS Microbiol Lett. 1999 Oct 15;179(2):345-52.

56: Kurokawa H, Yagi T, Shibata N, Shibayama K, Arakawa Y.

Worldwide proliferation of carbapenem-resistant gram-negative bacteria.

Lancet. 1999 Sep 11;354(9182):955.

57: Matsumoto M, Ishikawa N, Saito M, Shibayama K, Horii T, Sato K, Ohta M.

Streptococcal pyrogenic exotoxin F (SpeF) causes permeabilization of lung blood vessels.

Infect Immun. 1999 Sep;67(9):4307-11.

58: Kamiya K, Arisawa T, Goto H, Shibayama K, Horii T, Hayakawa T, Ohta M.

Are autoantibodies against Lewis antigens involved in the pathogenesis of Helicobacter pylori-induced peptic ulcers?

Microbiol Immunol. 1999;43(5):403-8.

59: Ashoori M, Ohta M, Ohsuka S, Shibayama K, Horii T, Ueda M, Kurosaki H.

Antibacterial activities of new synthetic divalent cation chelators.

Microbiol Immunol. 1999;43(4):311-6.

60: Yokoyama K, Ito M, Agata N, Isobe M, Shibayama K, Horii T, Ohta M.

Pathological effect of synthetic cereulide, an emetic toxin of Bacillus cereus, is reversible in mice.

FEMS Immunol Med Microbiol. 1999 May;24(1):115-20.

61: Shibayama K, Ohsuka S, Sato K, Yokoyama K, Horii T, Ohta M.

Four critical aspartic acid residues potentially involved in the catalytic mechanism of Escherichia coli K-12 WaaR.

FEMS Microbiol Lett. 1999 May 1;174(1):105-9.

62: Horii T, Kimura T, Sato K, Shibayama K, Ohta M.

Emergence of fosfomycin-resistant isolates of Shiga-like toxin-producing Escherichia coli O26.

Antimicrob Agents Chemother. 1999 Apr;43(4):789-93.

63: Agata N, Ohta M, Mori M, Shibayama K.

Growth conditions of and emetic toxin production by *Bacillus cereus* in a defined medium with amino acids. Microbiol Immunol. 1999;43(1):15-8.

64: Horii T, Barua S, Kimura T, Kasugai S, Sato K, Shibayama K, Ichiyama S, Ohta M.

Heterogeneity of phenotypic and genotypic traits including organic-acid resistance in *Escherichia coli* O157 isolates.

Microbiol Immunol. 1998;42(12):871-4.

65: Shibayama K, Ohsuka S, Tanaka T, Arakawa Y, Ohta M.

Conserved structural regions involved in the catalytic mechanism of *Escherichia coli* K-12 WaaO (RfaI). J Bacteriol. 1998 Oct;180(20):5313-8.

66: Yagi T, Kurokawa H, Senda K, Ichiyama S, Ito H, Ohsuka S, Shibayama K, Shimokata K, Kato N, Ohta M, Arakawa Y.

Nosocomial spread of cephem-resistant *Escherichia coli* strains carrying multiple Toho-1-like beta-lactamase genes.

Antimicrob Agents Chemother. 1997 Dec;41(12):2606-11.

67: Tanaka T, Horii T, Shibayama K, Sato K, Ohsuka S, Arakawa Y, Yamaki K, Takagi K, Ohta M.

RobA-induced multiple antibiotic resistance largely depends on the activation of the AcrAB efflux. Microbiol Immunol. 1997;41(9):697-702.

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 『成果概要』

研究課題：結核の革新的な診断・治療及び対策の強化に関する研究

課題番号：H24-新興-一般-011

予定期間：H24年度からH26年度まで

研究代表者：加藤 誠也

所属研究機関：公益財団法人結核予防会結核研究所

職名：副所長

年次別研究費(交付決定額)：1年目 48,678,000円

I. 研究の意義

- (1) 新抗結核薬によって治療困難であった慢性排菌患者の治癒やさらなる拡大防止が期待できる。
- (2) 院内・施設内感染事件が多発しており、対策を強化する必要がある。
- (3) 新抗結核薬の開発が進んでおり、データ収集や治療法の開発は極めて重要である。
- (4) 新しい結核予後診断法が開発が望まれている。
- (5) 結核の感染、発症、治療に関連する宿主応答の個体差に関するバイオマーカーを見出し、高危険群の同定や結核免疫病態解明に貢献する。
- (6) 感染性の迅速・適正な評価は現在、時間がかかる培養検査しか方法がない。
- (7) 疫学的に感染性が高い菌株の SNP の発生など結核菌遺伝子の変化の程度は未解明。
- (8) 多彩な疫学像・臨床像の根源となる結核菌株個性の多様性は未だ未解明である。
- (9) 日本における結核の様相の特徴を結核菌臨床分離株の遺伝的特性とその多様性に要因を求め核分子疫学のパラダイムシフトを見込む。
- (10) 結核菌の細菌学的、免疫学的研究が行われているが、形態学的基礎数値データは少ない。
- (11) ①QFT 検査の陰性と判定不可からの発病要因は未解明である。②IGRA 検査はある程度活動期にある結核菌が体内に存在する状態を検出するが、休眠期の結核感染は検出されない。
- (12) 「予防指針」において服薬支援及び連携体制の強化が記されており、具体的方策として外来 DOTS や地域連携パスの検討、患者支援モデルの開発が望まれる。
- (13) 治療や対策の評価のために全国的な薬剤耐性状況を把握する必要がある。前回調査から5年経過し、薬剤耐性頻度や医療施設の状況等を踏まえて方法を検討し、実施の必要がある。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 新抗結核薬を含めた治療法、薬剤感受性検査法、医療体制を含めた慢性排菌患者に対する治療プロトコールの開発を目的とする。
- (2) 院内感染防止指針を改訂し、施設における対策に役立てる。
- (3) 新薬を含めた治療法は多剤耐性結核・難治性結核の治癒と治療期間の短縮の可能性をもたらす。
- (4) 結核患者血清中の granulysin や、Ksp37 により慢性排菌や再発の予後診断の可能性がある。
- (5) マイクロ RNA は結核感染・発症の診断補助、治療反応性などに関連する指標の可能性がある。
- (6) 迅速な感染性(病原性)評価方法によって、入院期間の短縮や結核対策の重点化が可能となる。
- (7) 感染性・病原性の高い菌株の全ゲノム配列分析により結核菌遺伝子上の変化を明らかにする。
- (8) 公衆衛生上の脅威となり得る菌株個性の抽出とその責任遺伝子の探索を目的とする。菌株の差

別化を前提とした個々の結核菌に合わせた診断への道を拓くと期待される。

- (9) 結核菌株を全ゲノムレベルで分析することにより、細菌学的素因にアプローチする情報基盤を構築する。同時に、ゲノム情報から分子疫学的に有用なツール開発の可能性を検討する。
- (10) 最も正確なデータが得られる電子顕微鏡を用いた形態学的分析を行い、菌体のサイズ計測、菌体構成要素や体積、表面積に関する数値データを提供する。
- (11) ①QFT陰性や判定不可からの結核発病の要因が明らかになれば、発病率の低下が期待できる。
②休眠期結核感染を診断する方法の開発によって高齢者の結核対策の進展が期待できる。
- (12) ①ハイリスク小児の特定によって、選択的に対策を実施する対象やその方策が明らかになる。
②BCG ワクチン接種による副反応の発生頻度及び転帰が明らかとなり、今後の標準的接種勧奨時期変更に伴う影響を評価するための検討材料となる。③エビデンスに基づいた小児結核診療指針策定に繋がる。
- (13) 結核専門医療機関から一般医療機関へ転院した後の結核医療の質の保持等、連携構築に有用な技術を開発し提供する。
- (14) 全国的な薬剤耐性の把握を目的とし、結核対策の材料に資する。

Ⅲ. 1年間の研究成果

・研究代表者

- (1) 慢性排菌患者の治療薬の候補として期待される新抗結核薬(Delamanid, Linezolid, Bedaquiline, Sutezolid, PA824, SQ109)に関する情報を収集

- (2) 院内感染防止指針(改訂版)の原案を作成

・研究分担者(岡田全司)

- (1) Delamanid に関する情報収集。新抗結核薬と結核のワクチン(HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA+IL-12 DNA)を併用した場合の相乗的治療効果の解析をマウスの系で開始。

- (2) 多剤耐性や難治性結核患者で granulysin 産生低下が著明。Ksp37 は結核患者で有意に低下。granulysin と Ksp37 はキラー細胞分化相乗効果。Ksp37 は生体内での結核増殖抑制効果。

・研究分担者(慶長直人)

- (1) 活動性結核患者の全血由来のマイクロ RNA である miR-31 とインターロイキン 12 受容体 $\beta 2$ 鎖(IL12RB2)の発現量が正の相関を示していた。これより、マイクロ RNA によるタンパク発現制御と宿主免疫反応修飾の可能性が示唆された。

・研究分担者(御手洗聡)

- (1) 核酸増幅法による生菌数評価、及び塗抹検査による生菌と死菌の判別法の開発を行った。Propidium monoazide (PMA)は加熱により殺菌した結核菌の遺伝子増幅を用量依存的に阻害した。EMA は生菌の遺伝子増幅を抑制する傾向があった。

- (2) 活性を持った結核菌群を特異的に染色する方法として MPB64 抗体-CTC 二重染色法の開発を行った。CTC は $3 \mu\text{M}$ 以上、30 分の染色で対数増殖期にある *M. bovis* を染色できた。

・研究分担者(前田伸司)

- (1) 大規模集団感染事例における菌株の全ゲノム解析を行い、今後その分析を行う。

・研究分担者(岩本朋忠)

- (1) 薬剤耐性化能力に優れた表現型を示す菌株を特定。現在そのゲノム情報の解析を進めている。

- ・研究分担者(和田崇之)
 - (1) 既知の遺伝系統マーカーに基づいて臨床分離菌株を選択、全ゲノム情報と固有変異情報を取得。
 - (2) 結核菌の固有変異 (SNPs) をメンブレン上で簡易に分析しうる新規手法の開発に着手した。
- ・研究分担者(山田博之)
 - (1) 急速凍結置換固定法で調製した結核菌標本の連続超薄切片を作製し、透過型電子顕微鏡で観察。
 - (2) 抗酸菌標準株の走査型電子顕微鏡観察を行い、各菌種の単個菌のサイズ計測を行った。
- ・研究分担者(原田登之)
 - (1) 接触者健診後の追跡調査研究の準備中。
 - (2) 休眠期の結核菌が特異的に産生する抗原を組み合わせた臨床試験のプロトコールを作成。
- ・研究分担者(徳永修)
 - (1) 小児結核発病例実態調査のため調査票を送付 (現在、調査票回収中)
 - (2) BCG ワクチン接種に関連する副反応調査を実施 (現在、調査票回収中)。
 - (3) ①小児結核感染診断: QFT-2G から QFT-3G への変更により低年齢小児における感染診断精度が向上したと推測、②IP-10 release assay 併用により診断感度が改善する可能性が期待される。
- ・研究分担者(小林典子)
 - (1) 外来 DOTS 実施状況調査の準備中 (年度内に実施予定)
 - (2) 服薬支援者育成のための教材 (DVD) の評価アンケートを実施し、分析中。
 - (3) 結核看護システムの活用を通し、地域連携パスよび DOTS の実施状況を評価。
 - (4) 結核患者の喫煙習慣について分析を予定。
- ・研究分担者(山岸文雄)
 - (1) 薬剤耐性調査の実施方法を検討中。

IV. 平成 25~26 年度の課題

- (1) 新抗結核薬に関する情報収集と治療レジメン開発。薬剤感受性検査の検討。未承認薬を使用するための制度等の検討。
- (2) 院内感染対策指針の完成。
- (3) Delamanid を含めた新規治療法の開発と臨床応用。
- (4) 多剤耐性・慢性排菌患者の予後や発病に関する granulysin, Ksp37 による診断法開発と臨床応用。
- (5) 結核感染、非感染血液サンプルを用いて、マイクロ RNA および関連する免疫指標を定量し、結核感染、発症との関連についての知見を得る。
- (6) ①PMA および EMA の抗結核薬処理による死菌への作用の検討。PMA 及び EMA の臨床検体 (喀痰) への応用方法の検討。②MPB64 抗体の特異性の確認のため、蛍光標識マウス IgG 二次抗体を用いた検討。染色条件(濃度、温度、時間)の検討。
- (7) 結核菌の細胞壁構造の解析と全ゲノム解析から細胞壁合成に関与する酵素の long sequence polymorphism (LSP)や SNP 解析。
- (8) 菌株個性形成の原動力の解明を目指して、休眠・再燃、感染伝播・発病、治療における結核菌の微小進化についてのデータ蓄積。
- (9) ①国内株の遺伝的多様性を網羅し、俯瞰的な配列情報基盤の構築。②遺伝マーカーの情報整備とともに、設備などのラボ環境に依存しない変異分析手法の確立。

- (10) 本年実施した連続超薄切片及び走査型電子顕微鏡観察による単個菌の計測データの集積。
- (11) 接触者健診の追跡調査結果及び休眠期結核菌特異抗原の研究のまとめ。
- (12) BCG ワクチンの標準的接種時期変更による感染・発病への影響を把握するため、乳児結核発病、副反応、コッホ現象等の情報収集と分析。
- (13) ①地域の特性に合わせた地域連携パスの検討、②服薬支援者育成教材の評価および活用、③世代別患者支援方法の検討、④喫煙が結核治療に及ぼす影響についての研究。
- (14) 薬剤耐性調査の実施方法の検討と調査の開始。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 慢性排菌患者の QOL の向上、薬剤耐性結核の感染予防に貢献。
- (2) 院内施設内感染予防指針として活用。
- (3) 新しい結核予後診断法開発より、最適な治療方式の開発に貢献。
- (4) 結核の感染、発症、治療効果に関連するマイクロ RNA を同定することにより、結核医療の個別化や費用対効果の向上につながるものと期待される。
- (5) ①感染性の迅速評価による不要な入院の防止、②結核菌の生死の迅速な評価は薬剤感受性試験の迅速化による早期の適正治療・医療費の削減に貢献。
- (6) 感染性・病原性と関連した菌遺伝子の変化が判明すれば、接触者健診や臨床に有用な情報。
- (7) 分子疫学データの解釈の質的向上によって、より効果的な結核対策への提言が可能になる。
- (8) 菌株のゲノム情報から、菌の特性に関わる遺伝変異とそのマーカーを同定し、国内の臨床株を効率よく型別分類できるツールの開発によって分子疫学的基盤形成に貢献する。
- (9) 結核菌が持ちうる抗原蛋白質、脂質、薬剤標的物質の数を可視化データを伴って集積し、今後の結核対策のために有用な研究に対する基礎データとなる
- (10) ①接触者健診における発病リスクが解明されると、発病を低下させる対策に有用、②高齢者における結核感染の実態を知る方法は、高齢者に対する結核対策の開発に貢献。
- (11) BCG ワクチン接種時期変更の影響の把握は、政策の評価材料として重要。
- (12) ①地域連携パスによる外来部門との連携と DOTS の質の向上に貢献、②服薬支援者育成に有用な教材の普遍化、③喫煙習慣への介入を含む患者支援モデルの開発により保健指導に反映
- (13) 薬剤耐性の推移は治療・対策の正否の評価材料になる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

岡田全司

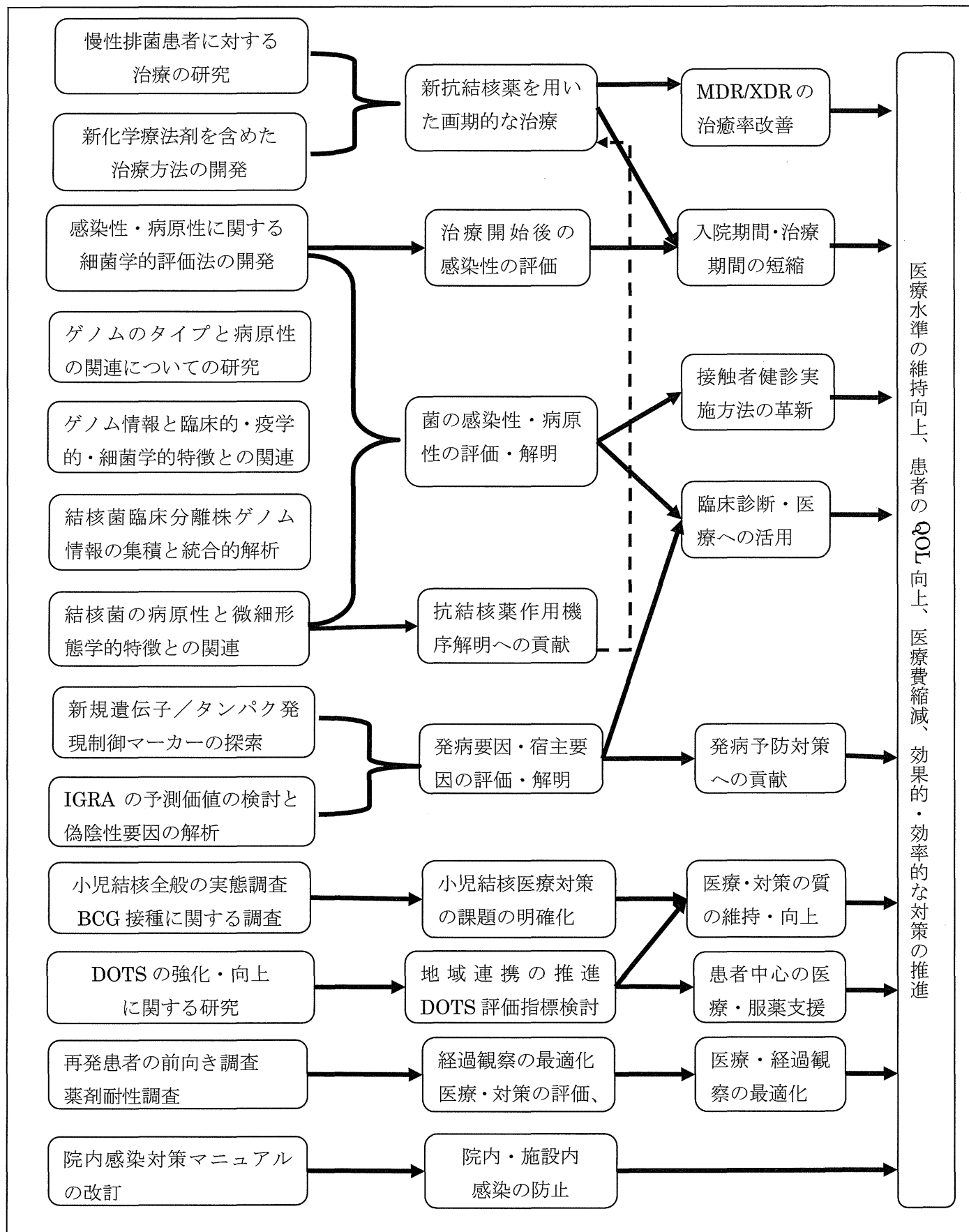
- (1) Okada M., Kita Y., Nakajima T., Hashimoto S., Nakatani H., Nishimatsu S., Nishida Y., Kanamaru N., Kaneda Y., Takamori Y, McMurray D., Tan EV., Cang ML., Saunderson P. and Cruz ECD., The study of novel DNA vaccines against tuberculosis: Induction of pathogen-specific CTL in the mouse and monkey models of tuberculosis., Hum Vaccines and Immunotherapeutics (in press).
- (2) Kita Y., Hashimoto S., Nakajima T., Nakatani H., Nishimatsu S., Nishida Y., Kanamaru N., Kaneda Y., Takamori Y, McMurray D., Tan EV., Cang ML., Saunderson P., Cruz ECD. and Okada M., Novel therapeutic vaccines [(Hsp65+IL-12)DNA-, granulysin- and Ksp37-vaccine] against tuberculosis and synergistic effects in the combination with

chemotherapy., Hum Vaccines and immunotherapeutics (in press).

岩本朋忠

- (1) Iwamoto, T., L. Grandjean, K. Arikawa, N. Nakanishi, L. Caviedes, J. Coronel, P. Sheen, T. Wada, C.A. Taype, M.A. Shaw, D. AJ. Moore, and R. H. Gilman. Genetic diversity and transmission characteristics of Beijing family strains of *Mycobacterium tuberculosis* in Peru. PLoS ONE 7 (11):e49651. Doi:10.1371/journal.pone.0049651

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

財団法人結核予防会結核研究所（平成12年4月から現在まで）

札幌医科大学医学部内科学第三講座（昭和56年4月から平成4年12月まで）

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

森亨、石川信克、吉山崇、伊藤邦彦、小林典子、大角晃弘、前田伸司

・主な研究課題

- ・ 低まん延状況下における結核医療提供体制・対策
- ・ 潜在性結核感染症治療とその疫学的意義
- ・ 結核対策の新技术開発と対策への適用

・これまでの研究実績

- 1) Mitarai S, Kato S, Ogata H, Aono A, Chikamatsu K, Mizuno K, Toyota E, Sejimo A, Suzuki K, Yoshida S, Saito T, Moriya A, Fujita A, Sato S, Matsumoto T, Ano H, Suetake T, Kondo Y, Kirikae T, Mori T. Comprehensive multicenter evaluation of a new line probe assay kit for identification of *Mycobacterium* species and detection of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Clinical Microbiology*, 884-890, 2012
- 2) Ohmori Masako, Uchimura Kazuhiro, Ito Kunihiko, Wada Masako, Yamauchi Yuko, Hoshino Hitoshi, Yoshiyama Takashi, Mori Toru, Kato Seiya, Ishikawa Nobukatsu. Computerized surveillance system of tuberculosis in Japan: Its evolution, achievement and challenges. *Kekkaku* 2012; 87: 15-23
- 3) 加藤誠也, 伊藤邦彦, 高鳥毛敏雄, 大角晃弘, 田中慶司, 石川信克. 低まん延状況下の結核医療体制. *結核* 2012; 78: 577-584
- 4) 加藤誠也. 結核健診目的の胸部 X 線撮影. *日本医事新報* 2012; 4592: 56-57
- 5) 稲垣智一、加藤誠也、伊藤智朗、伊藤邦彦、重藤えり子、味澤篤、阿彦忠之. 結核医療体制の整備. *結核* 2012; 87: 421-432
- 6) 加藤誠也. 診療報酬改定と結核医療提供. *保健師・看護師の結核展望* 2012; 99: 100-104
- 7) 加藤誠也, 小林典子, 永田容子, 浦川美奈子. 【院内 DOTS の実施状況】 院内 DOTS の実施方法と業務量 院内 DOTS 業務量調査より. *保健師・看護師の結核展望* 2012; 98: 45-54
- 8) 伊藤邦彦、永田容子、浦川美奈子、加藤誠也. 結核病床の施設整備状況に関する全国アンケート調査. *結核* 2012; 87: 475-480
- 9) 伊藤邦彦、永田容子、浦川美奈子、加藤誠也. 感染症病床のみを有する第二種感染症指定医療機関への結核医療に関する全国アンケート調査. *結核* 2012; 87: 51-55
- 10) 長尾啓一, 加藤誠也, 高梨信吾, 猪狩英俊, 辻博, 五十里明, 徳永修, 沖本二郎, 渡辺憲太郎, 鈴木公典. クオンティフェロン TB ゴールドの使用指針. *結核* 2011; 86: 839-44
- 11) H Hoshino, K Uchimura, S Kato. Factors associated with declining numbers of chronic TB excretors in Japan. *INT J TUBERC LUNG DIS* 2011; 15: 167-73
- 12) 加藤誠也. 結核に関する特定感染症予防指針の改正について 予防指針に基づいた結核対策. *保健師・看護師の結核展望* 2011; 97: 14-18
- 13) Murase Y, Maeda S, Yamada H, Ohkado A, Chikamatsu K, Mizuno K, Kato S, Mitarai S.

- Clonal expansion of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16: 948-954.
- 14) Kang HY, Wada T, Iwamoto T, Maeda S, Murase Y, Kato S, Kim HJ, Park YK.: Phylogeographical particularity of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family in South Korea based on international comparison with surrounding countries. *J Med Microbiol.* 2010; 59:1191-7..
 - 15) S. Maeda, T. Wada, T. Iwamoto, Y. Murase, S. Mitarai, I. Sugawara, S. Kato. Beijing family *Mycobacterium tuberculosis* isolated from throughout Japan: phylogeny and genetic features. *INT J TUBERC LUNG DIS* 2010; 14 : 1201–1204
 - 16) 工藤翔二、加藤誠也、重藤えり子、渡辺彰. 座談会 結核診療の危機的状況を考える. *呼吸* 2011; 30: 9-19
 - 17) 加藤誠也. 活動性分類の運用について. *保健師・看護師の結核展望* 2010; 96: 9-14
 - 18) 加藤誠也, 徳永修, 吉山崇. 日本のコッホ現象報告の分析. *結核* 2010; 85: 777-782
 - 19) 星野齊之、加藤誠也、石川信克. 近年に於ける小中学校生の結核発生状況の検討. *結核* 2010; 85: 839-844
 - 20) 長尾啓一, 本田泰人, 高梨信吾, 猪狩英俊, 加藤誠也, 辻博, 五十里明, 徳永修, 沖本二郎, 渡辺憲太郎, 鈴木公典, 高松勇, 片岡賢治, 稲垣敬三, 吉山崇, 藤岡正信, 森亨, 日本結核病学会予防委員会. 医療施設内結核感染対策について. *結核* 2010; 85:477-481
 - 21) 加藤誠也. 事業所健診の展望. *健康管理* 2010; 677: 20-30
 - 22) 加藤誠也. 小児の結核. *健康教室* 2010; 714: 56-59
 - 23) 加藤誠也, 飛世克之. 感染症法のもとでの結核医療のありかた. *結核* 2010; 85: 95-111
 - 24) Ohkado A, Murase Y, Mori M, Hasegawa N, Otsuka G, Nagamine M, Maeda H, Uchimura K, Ohmori M, Yamada N, Maeda S, Kato S, Mori T, Ishikawa N. Transmission of specific streptomycin resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* in the Tokyo Metropolitan area in Japan. *BMC Infectious Diseases* 2009; 9: 138, <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/138>
 - 25) Philippine Nationwide Tuberculosis Drug Resistance Survey Team. Nationwide drug resistance survey of tuberculosis in the Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 Apr;13(4):500-7
 - 26) 加藤誠也. 結核対策のこれから. *保健師・看護師の結核展望* 2009; 94: 19-25
 - 27) 星野齊之, 内村和広, 加藤誠也. 集団感染事例における初発患者の職業の影響. *結核* 2009; 84: 661-666
 - 28) 加藤誠也. 低蔓延時代の結核対策の保健・医療組織と人材育成の課題. *日本公衆衛生学会雑誌* 2009; 56 (7): 481- 484
 - 29) 加藤誠也. BCG 接種制度改正—その後. *保健師・看護師の結核展望* 2009; 93: 2- 7
 - 30) 加藤誠也. 最近の結核. *皮膚病診療* 2009; 31: 146- 150
 - 31) 加藤誠也. 潜在性結核感染症と結核の入退院基準. *小児科* 2009; 50(6): 743-748
 - 32) 加藤誠也. 現場を支える結核対策指導者養成研修の現状と課題. *公衆衛生* 2009; 73: 180- 183

- 33) 加藤誠也、高鳥毛敏雄、伊藤邦彦、成田友代、吉田道彦、御手洗聡. 低まん延下に向けた結核対策のあり方. 結核 2009; 84: 91-94
- 34) 伊藤邦彦, 吉山崇, 加藤誠也, 石川信克. アンケート調査に基づく結核患者収容の出る病床の運営上の問題点. 結核 2009; 84: 9-14
- 35) 御手洗聡, 加藤誠也. 「ワクチン予防可能疾患の病原診断とその読み方」. 結核. 小児科 2009;50 (1): 43-49
- 36) Murase Y, Mitarai S, Sugawara I, Kato S, Maeda S. Promising loci of variable numbers of tandem repeats for typing Beijing family Mycobacterium tuberculosis. J Med Microbiol. 2008; 57: 873-880
- 37) A. Ohkado, M. Nagamine, Y. Murase, K. Uchimura, Y. Tastumi, N. Yamada, M. Ohmori, S. Maeda, H. Maeda, S. Kato, T. Mori, N. Ishikawa. Molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis in an urban area in Japan, 2002-2006. INT J TUBERC LUNG DIS 2008; 12(5): 548-554
- 38) 加藤誠也. 感染症法の改正と結核対策. 化学療法の領域 2008; 24: 553-559
- 39) 前田伸司、村瀬良朗、御手洗 聡、菅原 勇、加藤誠也. 国内結核菌型別のための迅速・簡便な反復配列多型(VNTR)分析システム—JATA(12)VNTR 分析法の実際. 結核 2008; 83: 673-678
- 40) 伊藤邦彦、吉山 崇、永田容子、小林典子、加藤誠也、石川信克. 結核治療中断を防ぐために何が必要か? 結核 2008; 83: 621-628
- 41) 藤木明子、加藤誠也. 結核菌検査の国際的人材育成とその成果—結核研究所・国際研修結核菌検査コースの33年(1975-2007). 結核 2008; 83: 475-479
- 42) 加藤誠也. 職場における新しい結核予防管理の実際. PP.27-34. 職場の感染症対策. 産業医学振興財団. 平成20年9月
- 43) 加藤誠也. 入退院基準とその運用について—法改正その後の結核対策. 保健師・看護師の結核展望 2008; 90: 10-13
- 44) 加藤誠也. 超多剤耐性結核 - その概要. 保健師・看護師の結核展望 2008; 90: 14-19
- 45) 加藤誠也. 新たな結核対策の体制づくり. 結核 2007; 82: 954-956
- 46) 加藤誠也. 結核予防法の感染症法統合と呼吸器臨床. 呼吸器科 2007 ; 11: 435-441
- 47) 加藤誠也. 感染症法における結核対策. 主な改正点とその運用. 保健師・看護師の結核展望 2007; 89: 6-12
- 48) 加藤誠也. 改正感染症法における結核対策. 病原微生物検出情報 2007; 27: 190-192.
- 49) 加藤誠也. 感染症法廃止後の結核対策. 健康管理 2007; 640; 6-17
- 50) 湯浅資之, 加藤誠也, 中原俊隆. 結核に対する関心を惹きつける保健医療政策(DOTS). 公衆衛生 2007; 71: 67-72
- 51) 伊藤邦彦, 星野齊之, 中園智昭, 増山英則, 杉田博宣, 吉山崇, 加藤誠也. イソニアジドによる潜在性結核治療での肝障害以外の副作用. 結核 2007; 82: 1-9
- 52) 前田伸司、菅原勇、加藤誠也: 日本, 中国, 韓国における結核分子疫学担当者会議開催報告. 結核. 2007; 82: 925-927
- 53) 加藤誠也. 結核予防法の改正. 健康管理 2006, 620; 6-20;

- 54) 加藤誠也. 結核対策はどうか. 保健師・看護師の結核展望 2006; 87: 7-10
- 55) 加藤誠也. コッホ現象の厚生労働省報告について. 保健師・看護師の結核展望 2006; 87: 60-62
- 56) 加藤誠也. 州および CDC における対策. 保健師・看護師の結核展望 2006; 88:17-21
- 57) 伊藤邦彦, 星野齊之, 中園智昭, 増山英則, 杉田博宣, 吉山崇, 加藤誠也. イソニアジドによる潜在性結核治療での肝障害. 結核 2006; 81: 651-660
- 58) 加藤誠也. BCG 直接接種. 保健師・看護師の結核展望 2005; 85: 2-6
- 59) 加藤誠也. 確実な服薬支援の取り組みー日本版 21 世紀型 DOTS. 地域保健 2004; 35 (6): 38-47
- 60) 加藤誠也, 小林典子, 永田容子. 結核対策における保健師・看護師の役割ーロンドンの TB ナースの活動からー. 公衆衛生 2005, 69; 199- 202
- 61) 加藤誠也. ハイリスク層に対する健診を考える委員会よりー高齢者施設における健診の考え方ー. 保健師・看護師の結核展望 2004: 83; 83- 85
- 62) 加藤誠也. ロンドンスタディツアー報告. 保健師・看護師の結核展望 2004; 84: 157- 160
- 63) 加藤誠也, 小林典子, 永田容子: 事例研究 多剤耐性結核症によって死亡に至った一例から学ぶこと. 保健師・看護師の結核展望 82 2003: 86-91

単行本

- 1) 森亨[監修]、加藤誠也[編集代表]、阿彦忠之、御手洗聡、永田容子、内村和宏. 感染症法における結核対策ー保健所・医療機関等における対策実施の手引きー 平成 24 年度版 公益財団法人結核予防会、2012 年
- 2) 阿彦忠之、猪狩英俊、小栗豊子、加藤誠也、重藤えり子、成田友代、御手洗聡、森亨、森下宗彦、山岸文雄、吉川公章. 結核診療ガイドライン (改訂第二版) 日本結核病学会編. 南江堂、2012 年
- 3) 加藤誠也: 改正の背景と考え方. 結核医療の基準 (平成 21 年改正) とその解説, 石川信克監修. 結核予防会、2009 年, 7-20
- 4) 加藤誠也: 感染症法における LTBI の取り扱い. 製材性結核感染症ー概念と診療のポイント, 石川信克監修. 結核予防会、2009 年, 13-22
- 5) 加藤誠也: 職場における新しい結核予防管理の実際. 産業保健ハンドブック VI 職場の感染症対策, 和田攻監修. 財団法人産業医学振興財団, 東京, 2008 年, 27-34

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 『成果概要』

研究課題：重症の腸管出血性大腸菌感染症の病原性因子及び診療の標準化に関する研究

課題番号：H24-新興-一般-012

予定期間：H24年度からH26年度まで

研究代表者：大西 真

所属研究機関：国立感染症研究所

所属部局：細菌第一部

職名：部長

年次別研究費(交付決定額)：1年目 32,865,000円

I. 研究の意義

- (1) 非典型的 EHEC 感染症の検査法が不十分であり、感染者数の実態が不明確
- (2) 新規 EHEC 株の出現に備える検査対応が充分ではない
- (3) 適切な腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症の適切な診断、治療ガイドラインがない
- (4) 確立された EHEC 感染症に関連する溶血性尿毒症症候群 (HUS) および急性脳症の適切な診断・治療法がない

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 非典型株の検査法を整備し、検査対応方法の策定により迅速な診断に結びつける
- (2) 重症化の原因となる菌株の評価法の整備
- (3) 適切な診断、治療ガイドラインの改訂
- (4) 溶血性尿毒症症候群 (HUS) および急性脳症の適切な診断・治療法の確立
- (5) EHEC 感染症の予後を改善し、死亡率を下げる

III. 1年間の研究成果

・研究代表者 (大西 真)

(1) 国内における腸管出血性大腸菌の細菌学的な基盤情報を整理した。(2) 健常者の検便から分離された EHEC の血清型、毒素型、付着因子型を決定し、臨床分離株との比較を行なった。(3) 非典型的な血清型の効果的分離法の開発の検討を行った。

・研究分担者 (非典型的 EHEC 解析班)

甲斐明美：東京都内で分離された EHEC の有症者、無症者由来による整理、HUS 発症者分離株の調査を行った。

勢戸和子：患者血清 735 検体の情報をデータベース化し、概ね第 5 病日から 0157 抗体価が陽性域に達することを確認した。

井口純：大腸菌のほぼ全種類の O 血清群を遺伝学的に検出できる PCR 法を開発

伊豫田淳：重症者由来の EHEC 国内分離株 (2007-2011年) のLEEの保有状況を解析し、非典型的 EHEC による感染の実態を明らかにした。

綿引正則：食中毒事例における重症患者の便中から感染性を有するファージ粒子を検出

八尋錦之助：SubAB が LPS 刺激によりマクロファージの産生する NO を転写レベルで抑制し、大腸菌の生存に寄与していることを明らかにした。

桑原知巳：幼若無菌 BALBc/A マウスを用いた腸管出血性大腸菌の病原性の評価法を確立した。

黒田誠：EHEC O111 集団食中毒事例の分離菌株(110512 株)のゲノム解析を行なった。

林哲也：(1) O165:H-と O103:H25 については完全長ゲノム配列の取得に成功した。O121:H19, O145:H のフィニッシング作業が進行中である(2) Stx2f 産生性および非産生性の *Escherichia albertii* の全ゲノムを決定した。*E. albertii*によるヒト集団感染事例を世界で初めて報告した。

・研究分担者 (ガイドライン作成班) (五十嵐 隆、他)

日本小児腎臓病学会は平成12年6月に腸管出血性大腸菌感染症に伴う溶血性尿毒症症候群(HUS)の診断・治療ガイドラインを報告した。その後、欧米を中心に HUS とその合併症に対する治療の改善が見られている。本研究班は二度の班会議を開催し、1) 腸管出血性大腸菌感染症の診断・治療、2) 腸管出血性大腸菌感染症に伴う HUS の診断・治療、3) 腸管出血性大腸菌感染症に伴う急性脳症の診断・治療、4) 腸管出血性大腸菌感染症に伴うその他の合併症、5) atypical HUS の診断・治療に関する最近の文献検索を行い、その結果を踏まえ、新腸管出血性大腸菌感染症に伴う溶血性尿毒症症候群(HUS)の診断・治療ガイドラインをとりまとめた。

IV. 平成 25～26 年度の課題

- (1) 有症者からの分離株と無症者分離株の細菌学的違いについて、詳細に解析。
- (2) 非典型的 EHEC 株の参照株を選択し、地方衛生研究所に標準的検査手順とともに配布
- (3) O 血清群を遺伝学的に検出する PCR 法の実用化に向けた手法の評価および改善、HUS 発症例での抗大腸菌抗体価の簡便迅速測定法の開発、菌体の濃縮法を用いた分離同定法の改善、便検体を用いた Stx ファージ検査法の確立
- (4) (2)で示した検査法の実施検証、マニュアル化
- (5) SubAB のオートファジー抑制・細胞致死機構および細胞内侵入機構の解明、非典型的な (LEE 非保有型) EHEC の宿主細胞への接着因子の解明。
- (6) Th17 誘導幼若 BALBc/A マウス等を用いた菌株の病原性評価法の確立
- (7) 糞便メタゲノム配列を用いた大腸菌系統群のポピュレーション解析の開発
- (8) 非典型的 EHEC 株のゲノム情報を蓄積し、ゲノム比較で各血清型に特異的な遺伝特性、各血清型内でのゲノムの多様性の実体を解明する。各血清型の潜在的な病原性を推定すると共に、各血清型のサーベイランス・疫学解析に有用な分子疫学マーカー・ツールの開発
- (9) *Escherichia albertii*と EHEC とのゲノム比較を進め、大腸菌との遺伝的特性の違いを明らかにすると共に、Stx2f 遺伝子の両菌種間での移動・伝達様式を解明する。
- (10) EHEC 感染症診断、治療ガイドラインを英文に翻訳し公表する。
- (11) EHEC 感染症重篤症例の国内調査を実施する。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) EHEC 感染症診断、治療ガイドラインの作成
- (2) 検査精度の向上でサーベイランスの質的向上により、正確な資料となることが期待される

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

<研究代表者 大西真> (1) 大西真. 腸管出血性大腸菌 O104 による大規模集団食中毒事例. J Vet Med.

- 2012 65:364-368. (2) 大西真、伊豫田淳. 腸管出血性大腸菌の多様性 感染炎症免疫 2012 42: 2-11.
- <井口純> Iguchi A, Iyoda S, Ohnishi M, on behalf of the EHEC Study Group. Molecular Characterization Reveals Three Distinct Clonal Groups among Clinical Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* of Serogroup O103. *Journal of Clinical Microbiology*, 2012 Sep; 50(9):2894-2900.
- 出願特許: LAMP法を用いた大腸菌 O 抗原型の検査方法および検査キット (特願 2012-091273、出願日 2012/4/12)
- <八尋錦之助> (1) Tsutsuki, H., Yahiro, K., Suzuki, K., Suto, A., Ogura, K., Nagasawa, S., Ihara, H., Shimizu, T., Nakajima, H., Moss, J., and Noda, M. (2012) *Infect Immun* 80(11):3939-51. (2) 八尋 錦之助「腸管出血性大腸菌の病原性発現機構」化学療法の領域 6月号 28 (6) p45-52.
- <伊豫田淳> Lee K, French NP, Jones G, Hara-Kudo Y, Iyoda S Kobayashi H, Sugita-Konishi Y, Tsubone H, Kumagai S. Variation in stress resistance patterns among stx genotypes and genetic lineages of shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157. *Appl Environ Microbiol.* 78: 3361-3368, 2012.
- <林哲也> (1) T. Ooka, E. Tokuoka, M. Fukuhara, T. Nagamura, Y. Ogura, K. Aisawa, S. Harada, T. Hayashi: A human outbreak case associated with *Escherichia albertii*. *Emerg. Infect. Dis.* (in press). (2) 小椋義俊, 林哲也:腸管出血性大腸菌における病原性のゲノム進化. 感染・炎症・免疫 42:182-195, 2012.
- <勢戸和子> 勢戸和子他 腸管出血性大腸菌の確定診断と迅速診断法 小児科臨床 65:2583-2587 2012
- <五十嵐 隆> 五十嵐隆:小児腎疾患診療のポイント、腎臓内科レジデントマニュアル 改訂第6版、pp449-471、診断と治療社、東京、2012
- <水口>Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi JI, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M: Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 34:337-343, 2012
- <芦田 明> (1) 芦田 明、玉井 浩:溶血性尿毒症症候群(ベロ毒素関連). 腎と透析 72増刊号 腎疾患治療マニュアル 2012-2013, p315-318, 東京医学社、東京、2012. (2) 芦田 明、玉井 浩:非典型的溶血性尿毒症症候群(Atypical HUS). 腎臓 35:39-44, 2012. (3) 芦田 明、玉井 浩:溶血性尿毒症症候群. 日児誌 (印刷中)
- <大西健児> (1) Ohnishi K, Nakamura-Uchiyama F: Does levofloxacin induce hemolytic uremic syndrome in patients infected with verotoxin-producing *Escherichia coli* O157 infection. *Jpn J Infect Dis* 65: 442-443, 2012. (2) 大西健児:腸管出血性大腸菌起因性溶血性尿毒症症候群. 内科 109(増大号):1435-1436, 2012. (3) 大西健児:腸管出血性大腸菌 最新・感染症治療指針. p295-298. 後藤 元 監修:医薬ジャーナル社、東京、2012
- <種市尋宙> (1) Shimizu M, Kuroda M, Sakashita N, Konishi M, Kaneda H, Igarashi N, Yamahana J, Taneichi H, Kanegane H, Ito M, Saito S, Ohta K, Taniguchi T, Furuichi K, Wada T, Nakagawa M, Yokoyama H, Yachie A: Cytokine profiles of patients with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111-induced hemolytic-uremic syndrome. *Cytokine* 60:694-700, 2012. (2) 種市尋宙: ~オーバービュー~富山 EHEC/O111 アウトブレイクからみたリコンビナントトロンボモジュリン製剤における可能性、*Thrombosis Medicine* 2: 302-305, 2012

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

非典型的 EHEC 解析班の3カ年の達成目標

- | | |
|---------------|--------------------------------|
| A 実態の把握 | <非典型的 EHEC 症例を把握し、情報共有システムの構築> |
| B 検査体制の把握 | <強化すべき検査体制を把握し、改善を図る> |
| C 新規病原因子の性状解析 | <今後問題となりうる新規の EHEC の事前準備> |
| D ゲノム情報の整理 | <非典型的 EHEC のゲノム情報基盤を拡充> |

A に関する研究成果

- レトロスペクティブな分離報告の整理
- 患者/健常者
- 非典型的接着因子
- 毒素遺伝子

B に関する研究成果

- 効果的分離法の検討
- 大腸菌血清型別 PCR 法を開発
- 便中ファージ粒子を検出
- EHEC 患者血清のデータベース化

C に関する研究成果

- SubAB の新規機能解析
- 非典型的接着因子の機能解析
- 幼若無菌 BALBc/A マウスを用いた EHEC 病原性の評価法

D に関する研究成果

完全長ゲノム配列が取得されたもの

- 0165:H- ○ 0103:H25 ○ EHEC 病原因子を共通に持つ近縁種 *E. albertii* 4株
- 完全長ゲノム配列の最終段階にあるもの
- EHEC 0111 集団食中毒事例 ○ 0121:H19 ○ 0145:H-

診断治療ガイドライン班の3カ年の達成目標

- A 適切な診断、治療ガイドラインの改訂
- B 溶血性尿毒症症候群 (HUS) および急性脳症の適切な診断・治療法の確立
- C EHEC 感染症の予後を改善し、死亡率を下げる <EHEC 重篤症例の国内調査法の確立>

診断治療ガイドライン班の研究成果 (A および B)

最近の文献検索の結果を踏まえ、以下の5項目に関する新しい腸管出血性大腸菌感染症に伴う溶血性尿毒症症候群 (HUS) の診断・治療ガイドラインをとりまとめた。

- 1) 腸管出血性大腸菌感染症の診断・治療、
- 2) 腸管出血性大腸菌感染症に伴う HUS の診断・治療、
- 3) 腸管出血性大腸菌感染症に伴う急性脳症の診断・治療、
- 4) 腸管出血性大腸菌感染症に伴うその他の合併症、
- 5) atypical HUS の診断・治療