

201522046A

厚生労働科学研究費補助金
食品の安全確保推進研究事業

ゲノム情報を基盤とした国内外で流行する
病原大腸菌のデータベース化と
検査態勢の整備に関する研究

平成 27 年度 総括研究報告書

研究代表者 井口 純

平成 28 (2016) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告

ゲノム情報を基盤とした国内外で流行する病原大腸菌の
データベース化と検査態勢の整備に関する研究・・・・・・・・・・1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・24

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）

平成 27 年度 総括研究報告書

ゲノム情報を基盤とした国内外で流行する病原大腸菌の
データベース化と検査態勢の整備に関する研究

研究代表者 井口 純（宮崎大学農学部・准教授）

研究要旨

海外からの食品の輸入や旅行者の往来が頻繁な昨今において、国際的な流行状況にも注意を払いながら、我が国における病原大腸菌の侵入や汚染実態を監視し、食の安全を確保する必要がある。本研究では、世界で流行する毒素原性大腸菌（ETEC）に注目し、世界流行株と国内分離株の細菌学的または遺伝学的な解析を行い、国際的な流行状況下における国内の動向を把握することを目的とした。本年度の研究成果としては、大阪府立公衆衛生研究所などで分離された国内分離 ETEC 263 株を用いて、O 群、エンテロトキシン型、接着因子のタイプ、薬剤感受性などを解析し、その特徴を明らかにした。さらに世界各国で分離された ETEC 362 株のゲノム情報を用いて、国内分離株と同等の結果が得られる解析を行い、その特徴を明らかにした。現在、国内株の配列情報に基づく進化系統解析および国内外分離株の時間的・地理的情報を加えた解析を進めており、世界的に流行する ETEC の動向と、国内で流行する ETEC の傾向、そしてそれぞれの時空間的および進化系統的な関連性が見えてくるのではないかと期待される。

研究分担者

・ 勢戸 和子

（大阪府立公衆衛生研究所・主任研究員）

海外からの食品の輸入や旅行者の往来が頻繁な昨今において、国際的な流行状況にも注意を払いながら、我が国における病原微生物の侵入や汚染実態を監視し、食の安全を確保する必要がある。

研究協力者

・ 中村 寛海

（大阪市立環境科学研究所・研究主任）

・ 西井 啓修

（宮崎大学・農学部・学生）

腸管毒素原性大腸菌（enterotoxigenic *Escherichia coli*: ETEC）は発展途上国を中心に世界中に広く分布する下痢原性大腸菌である¹。ETEC の特徴はエンテロトキシンの産生と定着因子（colonization factor: CF）であり、一般的にはそのどちらもが可動的遺伝因子で

A. 研究目的

あるプラスミド上にコードされている。エンテロトキシンは、粘膜上皮細胞に傷害を与えることなく水分と電解質の漏出をもたらす毒素で、60°C 30 分の加熱で活性を失う易熱性毒素 (heat labile enterotoxin : LT) と、100°C 15 分の加熱に耐える耐熱性毒素 (heat stable enterotoxin : ST) の 2 種があり、ETEC はこの両方または片方を産生して下痢を引き起こす²。ST は塩基配列の違いによって、ブタ由来株で見えられた STp (実際には、ヒトやウシなどから分離された ETEC にもみられる) とヒト由来株にみられる STh に分けられる²。ETEC の感染には粘膜上皮細胞への接着が必要で、線毛型または非線毛型の CF がそれを担っている。定着因子抗原 (colonization factor antigen : CFA) は現在のところ、少なくとも 25 種類が確認されている^{3,4}。

ETEC の主な症状は水様性下痢で、嘔吐を伴うこともある。我が国での ETEC による重症化事例は稀であるが、途上国では乳幼児や小児における感染で重症例もみられ、コレラと同様に脱水症状に陥ることもある。2010 年の報告によると、発展途上国において年間 157,000 人の乳幼児が ETEC を原因として死亡していると推計されており、これは下痢症を原因とする死亡者の 9%に相当し、28 日から 3 歳齢の死亡要因の約 1%を占める⁵。ETEC は先進国からの旅行者が流行地域で感染する下痢症原因菌としても有名であり、我が国においても海外渡航者による感染事例が多く報告されている。特に上下水道が整備されていない地域への旅行者が、生水やサラダ、果物などの汚染食品を喫食したことによって感染すると考えられている。また、海外渡航者に関連しない国内での事例も散発しており、100 名を超える大規模な集団食中毒

事例も起こっている。2012 年には ETEC O148 (ST+) による 500 名以上の感染者を出す事例が発生した⁶。本事例は単独の会社が営業する複数の給食施設を原因とし、7 自治体にまたがる広域集団食中毒事例となった。東京都では ETEC の調査・研究が継続して行われており、1966 年から 2005 年に都内で発生した ETEC 集団下痢症は 121 事例にのぼる⁷。そのうち ST 単独産生菌によるものが最も多く 97 事例、次いで LT と ST 両毒素産生菌によるものが 39 事例、LT 単独産生菌によるものが 12 事例となっている。血清型としては O6:H16/NM (LT+, ST+) によるものが 35 事例を占め、次いで O169:H41/HNM (ST+) が 31 事例、O27:H7/H20/HNM (ST+) が 23 事例、O148:H28 (ST+) が 17 事例、O25:HNM (ST+ または LT+) が 12 事例、O159:H20/H34/HNM (ST+) が 10 事例となっている。O169 および O25 の ETEC は 1990 年以降に認められるようになり、2000 年以降では O169 が最優勢の血清群となっている。ETEC による集団事例の中には、複数の血清型・毒素型を示す菌株が分離されることもあり^{8,9}、雑多な ETEC に汚染した食品や飲料水の摂取が原因と推測されるケースも多い。

自然環境において、エンテロトキシン遺伝子や接着因子をコードしたプラスミドが水平伝播することにより、新規系統の ETEC が出現するものと予想される。また、既存の ETEC においても組換えなどによるゲノム構造の変化により、血清型や病原性遺伝子のタイプが多様化していることがこれまでのゲノム解析で明らかとなっている⁴。さらに国内における流行の変化は、我々の生活スタイルや社会状況の変化にも大きく影響しているものと予想される。世

界で流行する ETEC の特徴については、複数の研究グループが参加したゲノム情報と菌株の分離年・分離地に基づく解析が行われ、ETEC の時空間的な変遷とゲノム進化の概要が報告されている⁴。国内における ETEC 流行株の特徴については東京都の調査を除いては情報が少なく、海外渡航者における感染実態についても不明な点が多い。

国内で分離される ETEC の特徴を明らかにすることは、本菌の感染症対策を考える上での基盤情報となる。そこで本研究では、国内分離株の細菌学的・遺伝学的な特徴を明らかにする。続いて、世界的に（特に発展途上国で）流行する ETEC の情報と、本研究で得られる国内分離株の特徴を比較し、関連性を明らかにする。さらにゲノム情報や解析結果を基に効率的な培養・同定法を提案し、「ゲノム情報と検査現場での判定結果が連動した次世代の食の安全に関わるサーベイランスシステム」の構築を目指す。H27 年度は既に公表されている ETEC 世界流行株のゲノム情報を基に、血清型などの特徴をまとめた。さらに大阪府を中心に海外渡航者および国内事例から分離された ETEC を収集し、細菌学的および遺伝学的な解析を行った。

B. 研究方法

1. ETEC 国内分離株

1995 年から 2015 年にかけて大阪府立公衆衛生研究所、大阪市立環境科学研究所または関西空港検疫所において、主に下痢症患者から分離された ETEC 263 株を用いた。

2. DNA の調整

PCR などの遺伝学的な試験には、Wizard Genomic DNA Purification Kit (プロメガ)

により精製した菌株 DNA (10ng/μl) を使用した。すべての PCR では KAPATaq EXtra PCR キット (日本ジェネティクス) を使用した。

3. エンテロトキシン遺伝子の判定

エンテロトキシン遺伝子の保有は分離時に各検査室で確認されているが、本研究で使用するにあたり再確認を行った。Sjöling ら¹⁰ の開発したマルチプレックス PCR 法を用いてエンテロトキシン遺伝子の保有とそのタイプ (*lt*、*stp*、*sth*) を確認した。

4. 血清型の判定

病原大腸菌免疫血清「生研」(O 血清群 50 種類、H 型 22 種類) (デンカ生研) を用いて凝集試験により O 群および H 型を判定した。判定出来ない (凝集反応が見られない) 菌株については、デンマーク国立血清研究所 (SSI) 製の抗血清または自家抗血清を用いて判定した。上記手法で判定出来ない O 血清群は OUT (untypeable) と判定した。運動性が見られない菌株は HNM (non-motility) と判定し、運動性はあるが上記手法では判定出来ない H 型は HUT (untypeable) と判定した。

5. O-genotype の判定

研究代表者らのグループが厚生労働科学研究費補助金 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業) 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 (H24-26、研究代表者: 大西真 国立感染症研究所 細菌第一部・部長) で開発した、ほぼ全ての O 血清群を遺伝学的に判定出来るマルチプレックス PCR 法 (*E. coli*

O-genotyping PCR システム)¹¹を用いて、大腸菌 O 血清群の遺伝子型 (O-genotype : 162 種類) を判定した。

6. CFA タイプの判定

Radas ら¹²が開発したマルチプレックス PCR 法を用いて、19 種類の CFA (CFA/I、CS1-CS8、CS12-CS15、CS17-CS22) の保有を確認した。

7. 病原性関連遺伝子の判定

腸管出血性大腸菌の病原性遺伝子である *stx1* (志賀毒素 1 型)、*stx2* (志賀毒素 2 型)、腸管病原性大腸菌および一部の腸管出血性大腸菌で保有がみられる *eae* (III 型分泌系接着因子インチミン)、腸管付着凝集性大腸菌で見出され、その他の病原性大腸菌でも保有が確認されている *astA* (EAEC 耐熱毒素) の保有を PCR 法により確認した。

8. 薬剤感受性試験

寒天ディスク拡散法により 16 薬剤 (アンピシリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、カナマイシン、ゲンタマイシン、テトラサイクリン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤、ホスホマイシン、ナリジクス酸、シプロフロキサシン、セフトキシム、セフポドキシム、イミペネム、メロペネム、アミカシン、スルフイソキサゾール) の感受性を確認した。

9. ETEC 海外分離株のゲノム解析

von Mentzer⁴ らが 2015 年に報告した、1980 年から 2011 年にかけて世界 20 カ国で分離された ETEC 362 株 (海外株、16 株の日

本分離株を含む) の菌株情報およびドラフトゲノム情報を用いた。それぞれの O 血清群は、全 O 群より抽出した *wzx/way* および *wzm/wzt* の塩基配列セット¹³を基準配列として、*in silico* による BLAST 検索 (相同性 97% 以上、かつ、領域の重複 97% 以上) により特定した。

さらに、既報の配列では O 群が判定出来なかった菌株については、O 抗原コード領域をドラフトゲノムから抽出し、遺伝子範囲の予測およびアノテーションを行った。

(倫理への配慮)

ヒト由来株については、既に連結不可能匿名化されている情報のみを用いて研究を行った。

C. 研究結果

1. 菌株の選抜

エンテロトキシン遺伝子の保有が確認された ETEC 263 株について、エンテロトキシン型、O:H 血清型および O-genotype の判定を行った。それらの結果と菌株の分離源情報 (集団または散発事例の別) を基に、下記の基準に従って以後の解析に使用する菌株 (149 株) を選抜した。一集団事例から代表株 1 株を選抜することを基本とし、集団事例内でエンテロトキシン型または O 血清群が異なる場合はそれぞれから 1 株を選抜した。結果として、集団事例株 38 株を選抜し、これに散発事例株 (108 株)、食品由来株 (2 株)、家畜糞便由来株 (1 株) 由来株を併せた 149 株を以下の解析に用いた (表 1)。

発症前に海外渡航歴があるか無いかで区分すると、海外渡航歴がある患者からの ETEC (渡航株) は 97 株 (うち集団事例選抜株は

18株)、海外渡航歴の無い患者からの ETEC (国内株) は 49 株 (うち集団事例選抜株は 20 株) であった (表 1)。

2. エンテロトキシンの特徴

エンテロトキシン型の分布は、*sth* が 60.4%、*stp* が 20.1%、*lt* が 41.0% であった (図 1)。保有パターンをみると、*sth* 単独保有株は 40.3%、*stp* 単独保有株は 18.8%、*lt* 単独保有株は 19.5%、*sth+lt* 保有株は 20.1%、*stp+lt* 保有株は 1.3% であった (図 1)。

3. O 血清群の特徴

血清凝集法では 19 種類、PCR 法では 17 種類の O 群が確認された。それぞれの手法で判定不能だったのは 5 株と 9 株であった。そのうち両手法で判定不能となった ETEC は 3 株、どちらか一方で判定不能となったのは 8 株であった。上記 11 株を除く全株で血清凝集法と PCR 法の結果が一致した。O 群の分布をみると、主要なものから、O6 (19%)、O25 (17%)、O169 (11%)、O159 (11%)、O126 (10%)、O128 (5%)、O27 (4%) であった。上記以外に、O167、O148、O15、O115、O9、O8、O64、O49 など確認された (図 2)。

4. CFA の特徴

11 種類の CFA が確認された。CS21 (57%) が最も多くの ETEC に分布しており、続いて C6 (26%)、CS3 (13%)、CFA/I (11%)、CS1 (10%)、CS2 (9%)、CS4 (2%)、CS17 (2%)、CS12 (1%)、CS5 (1%)、CS14 (1%) であった (図 3)。保有パターンをみると、CS21 単独が 15%、CS21+CS6 が 14%、CS21+CDA/I が 11%、CS6 単独が 10% であり、計 17 パタ

ーンが確認された (図 4)。CS1+CS3+CS21 や CS2+CS4+CS21 など 3 種類の CFA を保有する ETEC も確認された。

5. その他病原性遺伝子の特徴

stx 保有株が 2 株確認された。国内散发事例 (無症状保菌者) から分離された ETS-292 は *stx1* と *stx2* を保有し、血清型は O148:H18、エンテロトキシン型は *stp* であった。食品から分離された ETS-293 は *stx1* を保有し、血清型は OUT/OgUT:H32、エンテロトキシン型は *stp* であった。また、ウシ糞便から分離された ETS-064 は *eae* を保有し、血清型は O49:HNM、エンテロトキシン型は *stp* であった。

astA は 58% (86/149) の ETEC で保有が確認された。O 群との関連をみると、O6 の保有率は 54% (15/28)、O25 では 64% (16/27)、O169 では 59% (11/16)、O159 では 76% (13/17)、O126 では 93% (14/15) であった。

6. 薬剤感受性の特徴

65% の菌株が何らかの薬剤に耐性を示した。テトラサイクリンには 36% の菌株が耐性を示し、ナリジクス酸には 35%、スルフィソキサゾールには 31%、ストレプトマイシンには 27%、アンピシリンには 25%、ストレプトマイシンには 21%、クロラムフェニコールには 8.8%、ホスホマイシンには 2%、セフトキシムには 2%、カナマイシンには 0.7%、シプロフロキサシンには 0.7% の菌株が耐性を示した。ゲンタマイシン、イミペネム、メロペネム、アミカシンの 4 薬剤に対してはすべての菌株が感受性であった。薬剤耐性パターンをみると、4 薬剤以上に耐性を示す菌株が 25%

(37/149)、6薬剤以上に耐性を示す菌株が4% (6/149) で確認された。

7. 年代別・渡航歴・O群の関連性

供試菌株を分離年代別（1997-2000年：76株、2001-2015年：49株）、渡航歴の有無（渡航株：84株、国内株：61株）に分けて、O群の分布をみた（図6）。1997-2000年の渡航株ではO6が32% (22/68) を占め、次いでO126が22% (15/68) を占めた。O6はその他のグループにおける分布は低く、O126は一株も含まれなかった。一方で、2001-2015年ではO159が優性となり、国内株ではO159が37% (9/33) を占めた。

8. 海外分離株のO群の特徴

国外で分離されたEPEC 362株のゲノム情報を用いた *in silico* による解析の結果、49種類のO群が確認された（図7）。O6が10% (38/362) を占め、次いでO25が7% (24/362)、O27が5% (18/362)、O114が5% (17/362)、O115が4% (16/362)、O159が4% (16/362)、O78が4% (14/362)、O167が4% (13/362) となった。判定不能だった菌株は17% (61/362) であった。

O血清群が判定不能だった菌株についてはO抗原コード領域の解析を行い、これまでに9種類の新規O抗原コード領域を発見した。大腸菌に加え、赤痢菌などから抽出した既報のwzx/wzy配列と比較し、新規であることを確認した。さらに主要な3種類を判定出来るPCR法を開発し、その特異性についても確認した。本発見については、現在論文での発表に向けて準備を進めており、本報告書においては結果の詳細は省略する（最終年度の報告

書には記載予定）。

D. 考察

現在、感染症法においてEPEC感染症は「感染性胃腸炎（5類感染症）」に該当し、小児科定点医療機関（全国約3,000カ所の小児科医療機関）による届け出が必要となっている。国立感染症研究所においては「VPECを除く病原大腸菌」としてその報告数が集計されているが、病原大腸菌のカテゴリーやカテゴリー内での血清型などについてはまとめられておらず、EPEC感染症の我が国における全体像は掴めていない。そこで本研究では、限定された地域における分離株ではあるが、これまでに積極的な食中毒原因菌の調査・研究により保存されていたEPECを用いることにより、国内株と渡航株の特徴を掴み、さらに海外株との比較により、国際的な流行状況下における国内の動向を把握することを目的とした。本研究では供試菌株の集団事例由来株による重複を無くすために、血清型や遺伝子型に基づいて149株を選択し、偏りの少ない解析結果を導き出すことに務めた。

東京都の調査においては、集団事例から分離されたEPECの主要なO群としてO6、O25、O27、O148、O159、O169が挙げられており、いずれのO群も本研究で用いたEPECの上位10位以内に含まれていることから、東京都と大阪府の間で共通するO群のEPECが分離されていることが確認された。また、渡航株と国内株の間ではO6、O25、O169、O159など共通するO群が分離されており、ゲノム解析を行っている海外株においても上位に共通するO群が確認されている。以上の結果から、海外で流行しているEPECと同一系統クローン株が国

内にも侵入し、集団または散発事例の原因となっている可能性が示唆された。来年度は ETEC の詳細な系統解析を行う予定にしており、株間の系統的関連性がより明らかになると期待される。さらに現在、渡航者の渡航先（推定感染地域）の情報を収集・整理しており、海外株の分離地情報と併せて解析することにより、ETEC の地域的な特徴や偏りが明らかとなるかもしれない。

国内分離株の解析では、判定不能となる O 群は 6% (9 株) であったのに対し、海外株では 17% (61 株) と高かった。61 株の中には 9 種類の新規 O 抗原コード領域が含まれることは既に見出しており、これらを判定するために開発した PCR 法を用いることによって、国内での汚染実態も明らかになるものと期待される。

ETEC を特異的に分離同定するための選択培地はこれまでに開発されておらず、開発できたならば汚染調査や下痢症患者の原因特定に有効な手段になると考えられる。薬剤感受性試験の結果、主要な O 群である O6 について、ナリジクス酸耐性株は 29% (8/28)、テトラサイクリンまたはアンピシリン耐性はいずれも 21% (8/28) であった。O25 についてはナリジクス酸耐性株が 26% (7/27)、ストレプトマイシンまたはスルフイソキサゾール耐性がいずれも 19% (5/27)、O159 についてはナリジクス酸耐性株が 65% (11/17) であり、これらの O 群については選択培地に有効な抗菌薬は見つからなかった。一方で、O169 の 100% (16/16) と O126 の 87% (13/15) はテトラサイクリンに耐性であり、ETEC O126 や O169 を標的とした選択培地にはテトラサイクリンが添加薬剤の候補として挙げられた。

本研究では、国際的な動向と国内での傾向の

関連性を明らかにし、ゲノム情報を利用して効率的な単離・分類法を考案することを目指している。さらに以上の成果を総合して、我が国における病原大腸菌の侵入や汚染実態を監視するための「データベース」と「検査法」が連動したサーベイランス基盤の構築を目指している。基配列決定技術が高速化された現在において、ゲノム解析情報をそのようにして検査現場へフィードバックさせるかが課題となっており、本研究での構築を目指す『ゲノム情報と検査現場での判定結果が連動した食の安全に関わるサーベイランスシステム』は、上記課題を解決するひとつのロールモデルになると期待される。

E. 結論

国内外で分離された ETEC の血清型、病原性関連遺伝子の保有パターン、薬剤感受性パターンなどの特徴が明らかとなった。現在、国内分離株の進化系統解析を進めており、それぞれのデータに時空間的な疫学情報を加えて総合的に解析することにより、ETEC の変遷や出現について新たな知見が得られるものと期待される。これらの情報を有効に利用し、実用性の高い ETEC の分離法や検査法を提案していきたいと考える。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願

なし

参考文献

1. World Health Organization. Diarrhoeal Diseases (Updated February 2009) (World Health Organization, Geneva, 2009).
2. Qadri F, Svennerholm AM, Faruque AS, Sack RB. Enterotoxigenic *Escherichia coli* in developing countries: epidemiology, microbiology, clinical features, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 18: 465–483 (2005).
3. Gastra W & Svennerholm AM. Colonization factors of human enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC). *Trends Microbiol* 4: 444–452 (1996).
4. von Mentzer A, Connor TR, Wieler LH, Semmler T, Iguchi A, Thomson NR, et al. Identification of enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) clades with long-term global distribution. *Nat Genet* 46: 1321–1326 (2014).
5. Initiative for Vaccine Research (IVR) Diarrhoeal Diseases (Updated February 2009): Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC): World Health Organization; 2009. Available: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/diarrhoeal/en/index4.html.
6. 病原微生物検出情報月報 (IASR) 腸管毒素原性大腸菌 O148 の大規模広域食中毒事例の概要 33(1): 9-12 (2012)
7. 東京都健康安全研究センター 東京都微生物検査情報 (月報)、東京都における毒素原性大腸菌集団下痢症、第 27 巻 4 号 (2006)
8. 財津修一、椿本亮、池田嘉子、栗原淑子、小田隆弘、4 種類の毒素原性大腸菌が分類された海外渡航者下痢症例、福岡市保環研報 22: 115-118 (1997,8)
9. 小西典子、尾畑浩魅、下島優香子、門間千枝、甲斐明美、辻孝雄、6 種類の毒素原性大腸菌が検出された仕出し弁当を原因とする集団食中毒事例と Colony-sweep PCR 法を応用した検査法について、感染症学雑誌 83(5): 490-495 (2009)
10. Sjöling A, Wiklund G, Savarino SJ, Cohen DI, Svennerholm AM Comparative analyses of phenotypic and genotypic methods for detection of enterotoxigenic *Escherichia coli* toxins and colonization factors. *J Clin Microbiol.* 45: 3295-3301 (2007)
11. Iguchi A, Iyoda S, Seto K, Morita-Ishihara T, Scheutz F, Ohnishi M; Pathogenic *E. coli* working group in Japan. *Escherichia coli* O-genotyping PCR: a comprehensive and practical platform for molecular O serogrouping *J Clin Microbiol.* 53: 2427-2432 (2015)
12. Rodas C, Iniguez V, Qadri F, Wiklund G, Svennerholm AM, Sjöling A. Development of multiplex PCR assays for detection of enterotoxigenic *Escherichia coli* colonization factors and toxins. *J Clin Microbiol.* 47: 1218-1220 (2009)
13. Iguchi A, Iyoda S, Kikuchi T, Ogura Y, Katsura K, Ohnishi M, Hayashi T,

Thomson NR. A complete view of the genetic diversity of the *Escherichia coli*

O-antigen biosynthesis gene cluster. DNA Res 22:101-107 (2015)

表 1. 国内で分離された ETEC のリスト (選抜後)

菌株 ID	分離年	由来	集団・散発	代表株	渡航歴	O type	H type	Og type	<i>lt</i>	<i>stp</i>	<i>sth</i>	CFA
ETS-197	1995	ヒト	散発		なし	25	NM	Og25	-	-	+	CS21
ETS-198	1996	ヒト	散発		なし	6	16	Og6	+	-	+	CS3 21 2
ETS-199	1996	ヒト	散発		なし	169	41	Og169	-	+	-	-
ETS-501	1996		情報無し		なし	25		Og25	-	-	+	CS21
ETS-200	1997	ヒト	散発		なし	27	27	Og27	-	+	-	-
ETS-203	1997	ヒト	散発		あり	169	41	Og169	-	+	-	CS21 6
ETS-204	1997	ヒト	散発		あり	25	42	Og25	-	-	+	CS4 21 6
ETS-205	1997	ヒト	散発		あり	6	16	Og6	+	-	+	CS1 3 21
ETS-207	1997	ヒト	散発		あり	6	16	Og6	+	-	+	CS1 3 21
ETS-210	1997	ヒト	散発		なし	115	UT	Og115	-	-	+	-
ETS-212	1997	ヒト	散発		あり	128	12	Og128	+	-	-	-
ETS-215	1997	ヒト	散発		あり	126	12	Og126	-	-	+	CFA/I
ETS-503	1997		情報無し		なし	115		Og115	-	-	+	CS5 6
ETS-504	1997		情報無し		なし	25		Og25	-	-	+	CS21
ETS-505	1997		情報無し		なし	27	7	Og27	-	+	-	CS21 6
ETS-506	1997		情報無し		なし	169	41	Og169	-	+	-	CS21 6
ETS-507	1997		情報無し		あり	6	16	Og6	+	-	+	CS3 21 2
ETS-508	1997		情報無し		あり	6	16	Og6	+	-	+	CS1 3 21
ETS-509	1997		情報無し		あり	25		Og25	-	-	+	CS21
ETS-218	1998	ヒト	散発		なし	128	UT	Og128	-	-	+	CS21 CFA/I
ETS-219	1998	ヒト	散発		なし	27	7	Og27	-	+	-	CS6
ETS-220	1998	ヒト	散発		あり	126	NM	Og126	-	-	+	CS21 CFA/I
ETS-222	1998	ヒト	散発		あり	6	UT	Og6	+	-	+	CS1
ETS-223	1998	ヒト	散発		あり	25	NM	Og25	-	-	+	CS21
ETS-224	1998	ヒト	散発		あり	128	12	Og128	-	-	+	-
ETS-225	1998	ヒト	散発		あり	169		Og169	-	+	-	CS6
ETS-226	1998	ヒト	散発		なし	6	16	Og6	+	-	+	CS3 2
ETS-227	1998	ヒト	散発		あり	126	12	Og126	-	-	+	CS21 CFA/I
ETS-228	1998	ヒト	散発		あり	159	UT	Og159	+	-	-	CS6
ETS-230	1998	ヒト	散発		あり	126	12	Og126	-	-	+	CS21
ETS-231	1998	ヒト	散発		あり	25	NM	Og25	+	-	-	CS6
ETS-233	1998	ヒト	散発		あり	126	12	Og126	-	-	+	CS21 CFA/I
ETS-235	1998	ヒト	散発		あり	6	NM	Og6	+	-	+	CS3 21 2
ETS-237	1998	ヒト	散発		あり	128	12	Og128	-	-	+	CS21
ETS-238	1998	ヒト	散発		あり	25	NM	Og25	+	-	-	-

表 1 (つづき)

菌株 ID	分離年	由来	集団・散発	代表株	渡航歴	O type	H type	Og type	lt	stp	sth	CFA
ETS-239	1998	ヒト	散発		あり	128	12	Og128	+	-	+	CS21 CFA/I
ETS-240	1998	ヒト	散発		あり	6	16	Og6	+	-	+	CS2
ETS-243	1999	ヒト	散発		あり	6	16	Og6	+	-	+	CS1 21
ETS-246	1999	ヒト	散発		あり	126	12	Og126	-	-	+	CS21
ETS-248	1999	ヒト	散発		あり	6	16	Og6	+	-	+	CS3 2
ETS-250	1999	ヒト	散発		あり	128	12	Og128	+	-	+	CS21 CFA/I
ETS-252	1999	ヒト	散発		なし	159	UT	Og159	+	-	-	CS6
ETS-253	1999	ヒト	散発		あり	25	NM	Og25	+	-	-	CS6
ETS-254	1999	ヒト	散発		あり	25	NM	Og25	+	-	-	CS6
ETS-255	1999	ヒト	散発		あり	126		Og126	-	-	+	CS21 CFA/I
ETS-256	1999	ヒト	散発		あり	25	NM	Og25	+	-	-	CS6
ETS-257	1999	ヒト	散発		あり	6		Og6	+	-	+	CS3 21 2
ETS-258	1999	ヒト	散発		あり	6	16	Og6	+	-	+	CS1 3 21
ETS-259	1999	ヒト	散発		あり	126	12	Og126	-	-	+	CS21 CFA/I
ETS-260	1999	ヒト	散発		あり	6	16	Og6	+	-	+	CS1 21
ETS-101	2000	ヒト	散発		あり	25	NM	Og25	-	-	+	CS21
ETS-103	2000	ヒト	散発		あり	25	NM	Og25	-	-	+	CS21
ETS-104	2000	ヒト	散発		あり	6	16	Og6	+	-	+	CS1 3 21
ETS-105	2000	ヒト	散発		あり	169	41	Og169	-	+	-	CS6
ETS-106	2000	ヒト	散発		あり	25	12	Og25&Og128	+	-	-	CS21
ETS-107	2000	ヒト	散発		あり	128	12	Og128	-	-	+	CS21 CFA/I
ETS-108	2000	ヒト	散発		あり	25	42	Og25	-	-	+	CS4 21 6
ETS-109	2000	ヒト	散発		あり	1	20	OgUT	+	+	-	CS12
ETS-110	2000	ヒト	散発		あり	128	UT	Og128	-	-	+	CS21 CFA/I
ETS-111	2000	ヒト	散発		あり	126	UT	Og126	-	-	+	CS21 CFA/I
ETS-116	2000	ヒト	散発		あり	27	7	Og27	-	+	-	CS6
ETS-117	2000	ヒト	散発		あり	6	NM	Og6	+	-	+	CS1 21
ETS-118	2000	ヒト	散発		あり	6	16	Og6	+	-	+	CS1 21
ETS-119	2000	ヒト	散発		あり	6	16	Og6	+	-	+	CS1 21
ETS-120	2000	ヒト	散発		あり	25	NM	Og25	-	-	+	CS21
ETS-261	2000	ヒト	散発		あり	126	12	Og126	-	-	+	CS21 CFA/I
ETS-262	2000	ヒト	散発		あり	6	16	Og6	+	-	+	CS1 3 21
ETS-263	2000	ヒト	散発		あり	126	12	Og126	-	-	+	CS21
ETS-264	2000	ヒト	散発		なし	25	NM	Og25	-	-	+	CS21
ETS-267	2000	ヒト	散発		あり	126	UT	Og126	-	-	+	CS21 CFA/I

表 1 (つづき)

菌株 ID	分離年	由来	集団・散発	代表株	渡航歴	O type	H type	Og type	lt	stp	sth	CFA
ETS-269	2000	ヒト	散発		あり	126	UT	Og126	-	-	+	CS21
ETS-270	2000	ヒト	散発		あり	167	UT	Og167	+	-	-	CS17
ETS-271	2000	ヒト	散発		あり	6	16	Og6	+	-	+	CS3 21 2
ETS-272	2000	ヒト	散発		あり	167	UT	Og167	+	-	-	CS17
ETS-273	2000	ヒト	散発		あり	153	UT	OgUT	-	-	+	CS21 CFA/I
ETS-274	2000	ヒト	散発		あり	153	45	OgUT	-	-	+	CS21 CFA/I
ETS-276	2000	ヒト	散発		あり	126	UT	Og126	-	-	+	CS21 CFA/I
ETS-277	2000	ヒト	散発		あり	6	16	Og6	+	-	+	CS1 21
ETS-278	2000	ヒト	散発		あり	6	16	Og6	+	-	+	CS3 21 2
ETS-280	2000	ヒト	散発		あり	6	16	Og6	+	-	+	CS1 3 21
ETS-282	2000	ヒト	散発		あり	27	7	Og27	-	+	-	-
ETS-283	2000	ヒト	散発		あり	126	UT	Og126	-	-	+	CS21 CFA/I
ETS-285	2000	ヒト	散発		あり	6	16	Og6	+	-	-	CS1 21
ETS-511	2000	ヒト	情報無し		なし	169		Og169	-	+	-	CS21 6
ETS-122	2001	ヒト	散発		なし	169	41	Og169	-	+	-	CS21 6
ETS-123	2003	ヒト	散発		あり	25	NM	Og25	-	-	+	CS21
ETS-124	2004	ヒト	集団 04a	代表株	なし	169	41	Og169	-	+	-	CS21 6
ETS-128	2004	ヒト	散発		なし	169	41	Og169	+	-	-	-
ETS-129	2004	ヒト	散発		あり	148	28	Og148	-	-	+	CS21
ETS-131	2004	ヒト	散発		あり	159	43	Og159	-	-	+	-
ETS-132	2004	ヒト	集団 04b	代表株	あり	8	21	OgUT	+	-	-	-
ETS-133	2004	ヒト	集団 04b	代表株	あり	169	14	Og169	+	-	-	-
ETS-141	2005	ヒト	集団 05a	代表株	なし	159	20	Og159	-	-	+	-
ETS-149	2005	ヒト	集団 05b	代表株	あり	25	NM	Og25	+	-	-	CS21 6
ETS-150	2005	ヒト	集団 05b	代表株	あり	159	34	Og159	-	-	+	-
ETS-151	2005	ヒト	集団 05b	代表株	あり	159	34	Og159	-	+	-	CS21 6
ETS-152	2005	ヒト	散発		あり	159	34	Og159	-	-	+	-
ETS-153	2006	ヒト	集団 06a	代表株	なし	152	23/10	OgUT	-	-	+	-
ETS-155	2006	ヒト	集団 06b	代表株	あり	167	UT	Og167	+	-	-	CS17
ETS-157	2006	ヒト	散発		あり	169	41	Og169	-	+	-	CS21 6
ETS-158	2006	ヒト	集団 06c	代表株	なし	159	27	Og159	+	-	-	-
ETS-159	2006	ヒト	集団 06c	代表株	なし	8	19	Og8&Og40	-	-	+	CS21
ETS-161	2006	ヒト	集団 06c	代表株	なし	27	7	Og27	-	+	-	CS6
ETS-162	2006	ヒト	集団 06c	代表株	なし	148	28	Og148	-	-	+	CS21 6
ETS-163	2006	ヒト	集団 06c	代表株	なし	15	11	Og15	-	-	+	-

表 1 (つづき)

菌株 ID	分離年	由来	集団・散発	代表株	渡航歴	O type	H type	Og type	lt	stp	sth	CFA
ETS-180	2006	ヒト	集団 06c	代表株	なし	25	NM	Og25	-	-	+	CS21
ETS-181	2006	ヒト	集団 06c	代表株	なし	UT	21	Og64	+	-	-	-
ETS-191	2006	ヒト	集団 06c	代表株	なし	62	12	OgGp14	+	-	-	-
ETS-001	2008	ヒト	集団 08a	代表株	あり	169	NM	Og169	-	+	-	CS6
ETS-002	2008	ヒト	集団 08a	代表株	あり	25	NM	Og25	-	-	+	CS21
ETS-004	2008	ヒト	集団 08a	代表株	あり	20	UT	OgUT	+	-	+	CS21 14
ETS-005	2008	ヒト	集団 08a	代表株	あり	6	NM	Og6	+	-	+	CS3 2
ETS-006	2008	ヒト	集団 08a	代表株	あり	159	34	Og159	-	-	+	-
ETS-014	2008	ヒト	散発		なし	6	16	Og6	+	-	+	CS3 2
ETS-015	2009	ヒト	散発		なし	148	28	Og148	-	-	+	CS21 6
ETS-016	2009	ヒト	散発		あり	178	19	OgGp11	+	-	-	-
ETS-018	2009	ヒト	集団 09a	代表株	なし	25	NM	Og25	+	-	-	CS21 6
ETS-024	2010	ヒト	集団 10a	代表株	あり	25	NM	Og25	-	-	+	CS21
ETS-025	2010	ヒト	集団 10a	代表株	あり	167	41	Og167	-	+	-	CS6
ETS-026	2010	ヒト	集団 10a	代表株	あり	25	NM	Og25	+	-	-	CS21 6
ETS-027	2010	ヒト	集団 10a	代表株	あり	6	UT	Og6	+	-	+	CS3 21 2
ETS-029	2010	ヒト	集団 10a	代表株	あり	169	NM	Og169	-	+	-	CS21 6
ETS-031	2010	ヒト	集団 10b	代表株	なし	UT		Og9	+	-	-	-
ETS-032	2010	ヒト	集団 10b	代表株	なし	159		Og159	-	+	-	CS21 6
ETS-033	2010	ヒト	散発		あり	UT	NM	OgUT	+	-	-	-
ETS-034	2010	ヒト	散発		なし	25	NM	Og25	+	-	-	CS21 6
ETS-035	2011	ヒト	散発		あり	169	41	Og169	-	+	-	CS6
ETS-036	2011	ヒト	集団 11a	代表株	あり	148	28	Og148	-	-	+	CS21 6
ETS-037	2011	ヒト	集団 11a	代表株	あり	25	NM	Og25	+	+	-	CS4 21 6
ETS-038	2011	ヒト	散発		なし	6	NM	Og6	+	-	+	CS3 2
ETS-039	2011	ヒト	散発		なし	169	41	Og169	-	+	-	CS21 6
ETS-510	2011	ヒト	情報無し	代表株	なし	159		Og159	-	-	+	-
ETS-040	2012	ヒト	集団 12a	代表株	なし	169	41	Og169	-	+	-	CS6
ETS-062	2012	ヒト	散発		なし	167	41	Og167	-	+	-	-
ETS-292	2012	ヒト	散発		なし	148	18	Og148	-	+	-	CS2
ETS-063	2013	ヒト	散発		あり	UT	14	OgUT	+	-	-	-
ETS-064	2013	他	動物			49	NM	Og49	-	+	-	-
ETS-065	2013	ヒト	集団 13a	代表株	なし	159	34	Og159	-	-	+	-
ETS-086	2013	ヒト	集団 13b	代表株	なし	159		Og159	-	-	+	-
ETS-094	2013	他	食品			8	19	Og8	-	+	-	-

表 1 (つづき)

菌株 ID	分離年	由来	集団・散発	代表株	渡航歴	O type	H type	Og type	lt	stp	sth	CFA
ETS-095	2014	ヒト	集団 14a	代表株	なし	25	NM	Og25	+	-	-	CS21 6
ETS-098	2014	ヒト	集団 14b	代表株	なし	159	34	Og159	-	-	+	-
ETS-100	2014	ヒト	散発		なし	159	34	Og159	-	-	+	-
ETS-512	2014	ヒト	情報無し		なし	25		Og25	+	-	-	CS21 6
ETS-287	2015	ヒト	散発		あり	15	11	Og15	-	-	+	-
ETS-288	2015	ヒト	集団 15a	代表株	なし	159	34	Og159	-	-	+	-
ETS-293	2015	他	食品			UT	32	OgUT	-	+	-	-
ETS-513	2015	ヒト	情報無し		なし	159	34	Og159	-	-	+	-
ETS-502	情報無し	ヒト	情報無し		あり	8		Og8	-	-	+	CS3 21

図1. エンテロトキシン型の分布

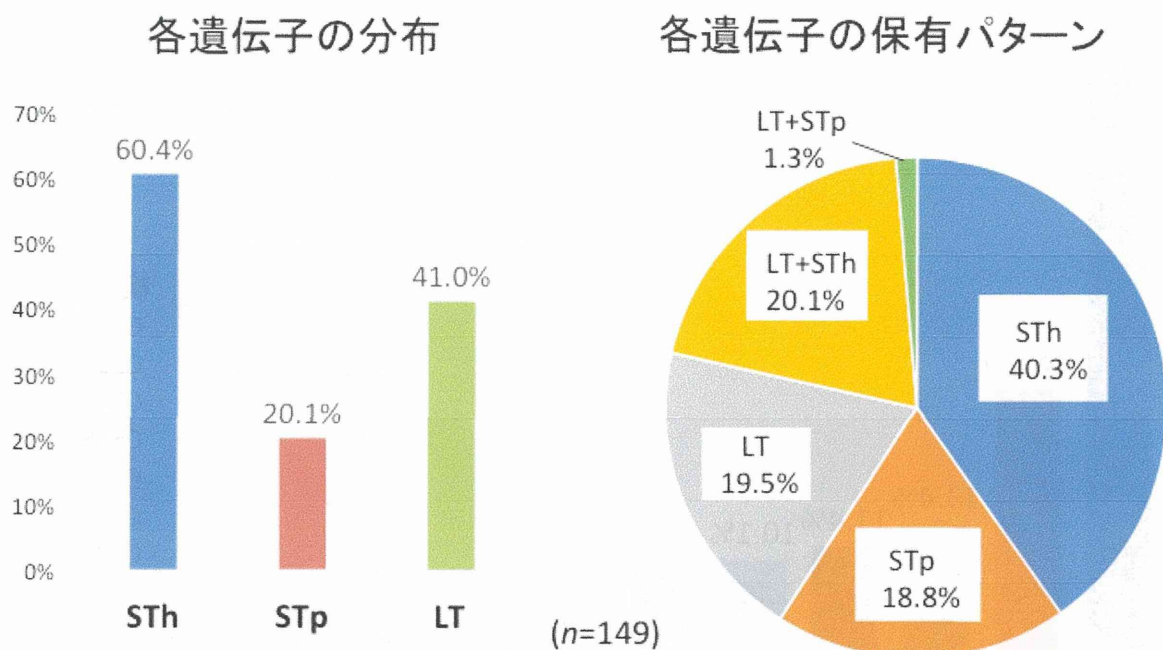


図2. O 群の分布 (PCR 法の結果に基づく)

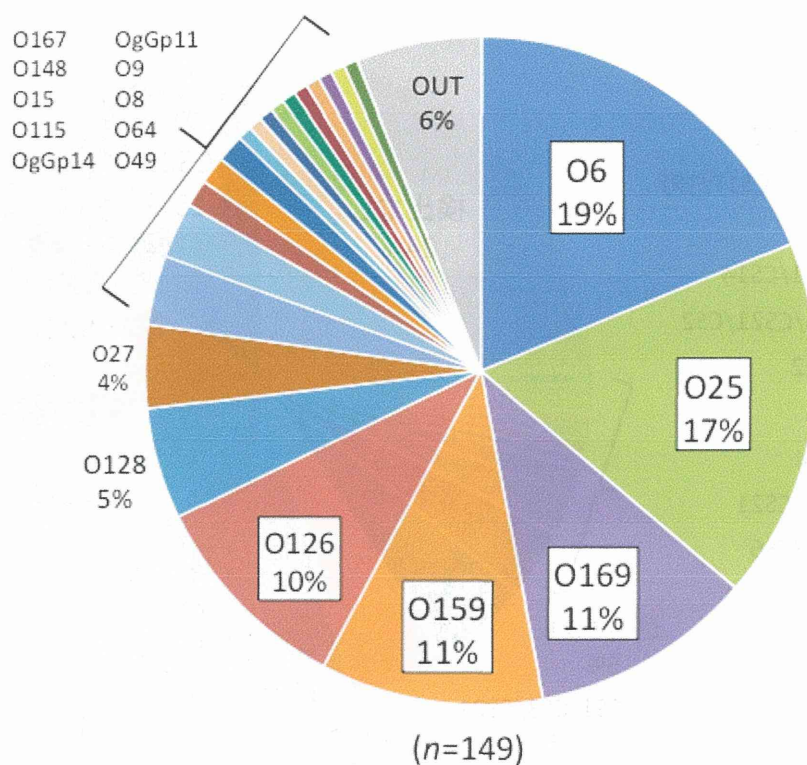


図 3. CF の分布

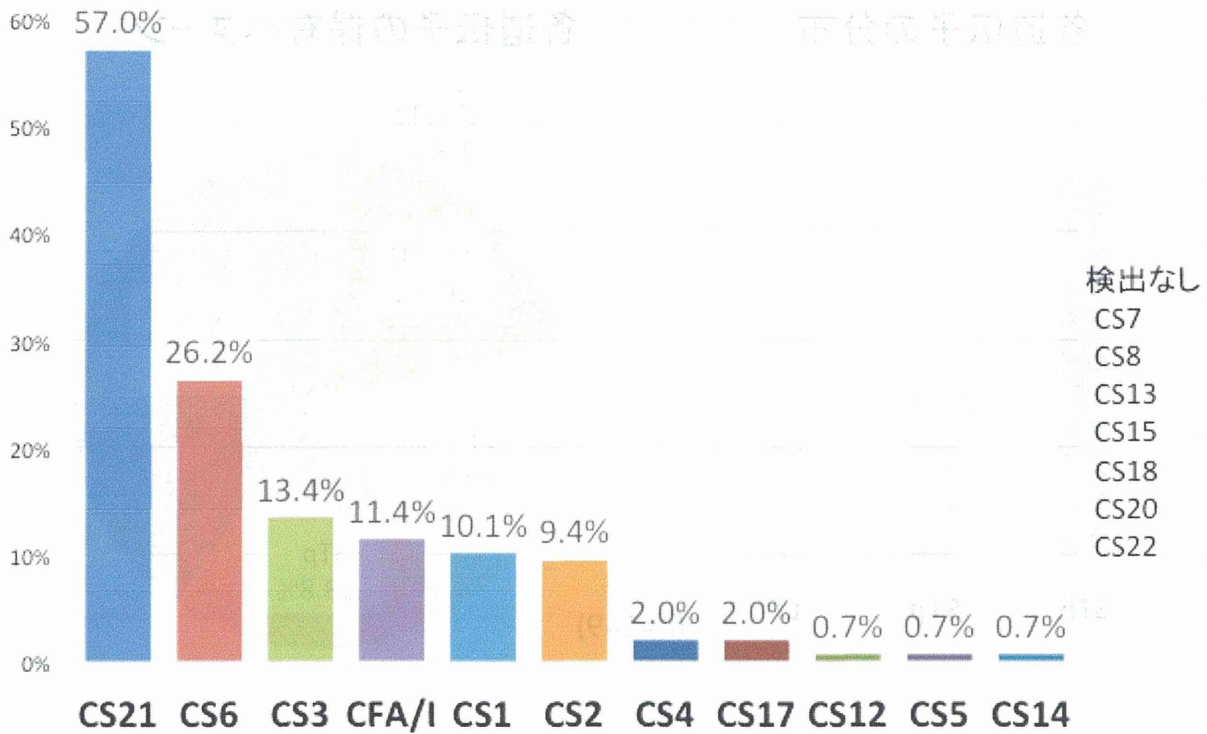


図 4. CF の保有パターン

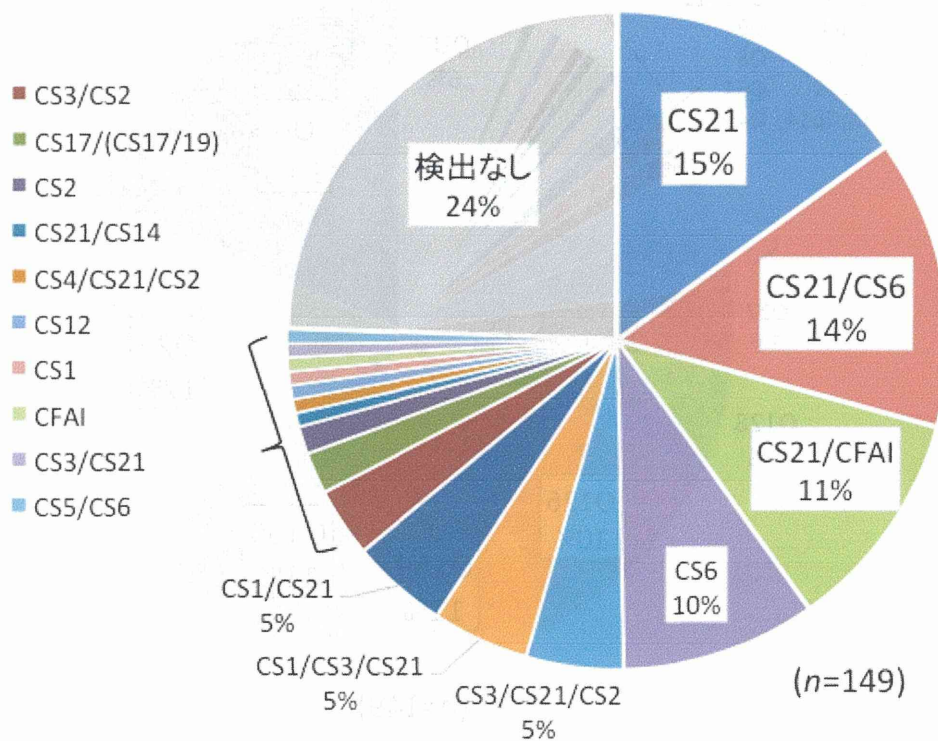


図 5. 薬剤耐性の分布

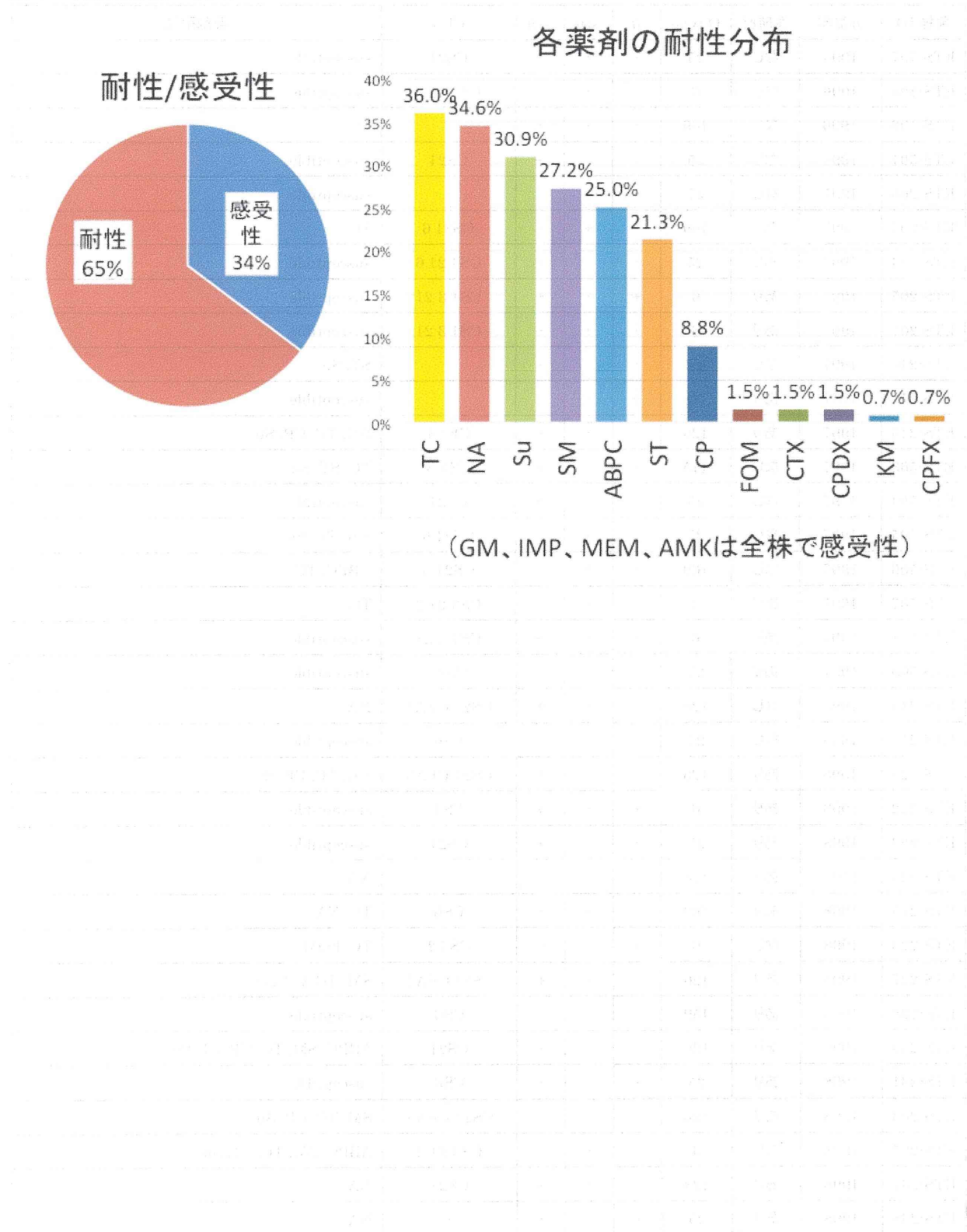


表 2. 薬剤感受性試験の結果

菌株 ID	分離年	渡航歴	O type	<i>It</i>	<i>stp</i>	<i>sth</i>	CFA	薬剤耐性
ETS-197	1995	なし	25	-	-	+	CS21	susceptible
ETS-198	1996	なし	6	+	-	+	CS3 21 2	susceptible
ETS-199	1996	なし	169	-	+	-	-	TC
ETS-501	1996	なし	25	-	-	+	CS21	susceptible
ETS-200	1997	なし	27	-	+	-	-	susceptible
ETS-203	1997	あり	169	-	+	-	CS21 6	TC
ETS-204	1997	あり	25	-	-	+	CS4 21 6	susceptible
ETS-205	1997	あり	6	+	-	+	CS1 3 21	susceptible
ETS-207	1997	あり	6	+	-	+	CS1 3 21	susceptible
ETS-210	1997	なし	115	-	-	+	-	ST, Su
ETS-212	1997	あり	128	+	-	-	-	susceptible
ETS-215	1997	あり	126	-	-	+	CFA/I	SM, TC, CP, Su
ETS-503	1997	なし	115	-	-	+	CS5 6	TC, ST, Su
ETS-504	1997	なし	25	-	-	+	CS21	susceptible
ETS-505	1997	なし	27	-	+	-	CS21 6	SM, TC, Su
ETS-506	1997	なし	169	-	+	-	CS21 6	ABPC, TC
ETS-507	1997	あり	6	+	-	+	CS3 21 2	TC
ETS-508	1997	あり	6	+	-	+	CS1 3 21	susceptible
ETS-509	1997	あり	25	-	-	+	CS21	susceptible
ETS-218	1998	なし	128	-	-	+	CS21 CFA/I	NA
ETS-219	1998	なし	27	-	+	-	CS6	susceptible
ETS-220	1998	あり	126	-	-	+	CS21 CFA/I	SM, TC, CP, Su
ETS-222	1998	あり	6	+	-	+	CS1	susceptible
ETS-223	1998	あり	25	-	-	+	CS21	susceptible
ETS-224	1998	あり	128	-	-	+	-	NA
ETS-225	1998	あり	169	-	+	-	CS6	TC, NA
ETS-226	1998	なし	6	+	-	+	CS3 2	TC, FOM
ETS-227	1998	あり	126	-	-	+	CS21 CFA/I	SM, TC, CP, Su
ETS-228	1998	あり	159	+	-	-	CS6	susceptible
ETS-230	1998	あり	126	-	-	+	CS21	ABPC, SM, TC, CP, ST, Su
ETS-231	1998	あり	25	+	-	-	CS6	susceptible
ETS-233	1998	あり	126	-	-	+	CS21 CFA/I	SM, TC, CP, Su
ETS-235	1998	あり	6	+	-	+	CS3 21 2	ABPC, SM, TC, ST, Su
ETS-237	1998	あり	128	-	-	+	CS21	NA
ETS-238	1998	あり	25	+	-	-	-	NA