

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：薬剤耐性性感染症の分子疫学解析手法の確立と薬剤耐性化機構に関する研究
2. 研究開発代表者：大西 真（国立感染症研究所細菌第一部）
3. 研究開発の成果

性感染症のうち、薬剤耐性に関して喫緊の課題となっているのが淋菌感染症である。そのため、国内で分離される薬剤耐性淋菌の特性を把握し、耐性株の拡散実態を明らかにすることを第一の目的として研究を実施した。さらに、治療推奨薬の現状の妥当性を検証し、かつ新規薬剤の開発・既存薬の効果検証に資する淋菌株パネルの作成基盤を創出すること、ワクチン開発の可能性を検討するために、病原機構、特に宿主内生存機構を明らかにすることを目的とした。

薬剤感受性試験のハーモナイズ：本研究に加わった各ラボの試験法比較を実施した。試験用参照株 8 株を選定し、各レファラン斯拉ボに配布した。各ラボ（安田、三宅、小林、荒川）では、参照株 8 株に対し、平板希釈法あるいは Etest 法を用いて感受性試験を実施し、その結果を研究代表に提示した。研究代表は試験結果を比較解析し、PCG および SPCM に対する MIC が Etest 法では標準法である平板希釈法に比して低値にでる傾向を認めた。しかしながら、臨床的に最も重要な CRO, AZM に対しては両法において大きな差異がない。今後の臨床検査部門での検査法提案のための重要な知見となった。淋菌培養用の委託製造生培地を用いて、適切な感受性試験が実施可能であることが神戸大荒川にて確認された。

レファラン斯拉ボにおける感受性試験の結果を集計：各ラボの分離状況を確認し、3月に2015年株の薬剤感受性試験実施株（618株）の集計を実施し、ホームページ用資料を作成した。岐阜大安田は愛知県、岐阜県、石川県、宮城県、埼玉県2015年分離株272株の感受性試験結果を代表に提示した。東邦大小林は神奈川県2015年分離株33株の感受性試験結果を代表に提示した。九州地域の分離株収集（50株）も進められ（感受性試験は未実施）、H28年度以降の菌株収集のための準備は整った。東京都三宅は、東京都2015年分離株28株の感受性試験結果を代表に提示した。神戸大荒川は兵庫県2015年分離株78株の感受性試験結果を代表に提示した。産業医大濱砂は、北九州等の協力医院の選定を終えた。H28年度における菌株収集体制を稼働する準備を整えた。集計結果の公表は、詳細の確認を実施したのちに実施する予定である。代表大西は、セフトリアキソン耐性株（大阪分離）に関する詳細情報を国際専門誌に投稿し受理された（H28年度発行予定）。安田らは、2014年分離株の中にセフトリアキソン耐性株を見出し、その詳細を解析し国際雑誌に発表した。また、2015年株にセフトリアキソン耐性株が1株分離され、詳細な解析を実施中である。

東邦大学石井、および研究代表大西において、試験用参照株8株を含め106株のゲノム配列を取得した。外膜タンパク質をコードする遺伝子のデータベースをサーバにダウンロードし、比較解析実施のための解析パイプラインを構築した。

神戸市中西は、淋菌の Multi-locus variable-number tandem repeat analysis 法を新規に開発し、MLVA法を用いて、淋菌701株のMLVA型比較解析を実施した。特にMLST1901および7363に属する菌株の詳細な解析が可能となった。NG-MAST1407株についての考察を実施した。

CEACAM1-L, -Sを安定発現させたMDCK細胞の作成:感染細胞内での淋菌・髄膜炎菌の動態を解析するために必要なCEACAM1安定発現細胞の構築のためのベクターを作成した。