

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金

(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名：(日本語) 薬剤耐性菌サーベイランスの強化及びゲノム解析の促進に伴う迅速検査
法開発に関する研究
(英語) Development of new technologies for rapid detection of AMR by
strengthening surveillance and genome analysis

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 細菌第二部 部長 柴山恵吾
所属 役職 氏名：(英語) Keigo Shibayama, Director, Department of Bacteriology II, National
Institute of Infectious Diseases

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要(総括研究報告)

代表者柴山(国立感染症研究所細菌第二部部長)は全体総括を行うとともに、協力者とともに国内外の協力医療機関や研究機関から薬剤耐性菌を収集して耐性遺伝子を解析するとともに、J-GRID のアジア拠点とも連携し耐性遺伝子解析を行なった。また薬剤耐性のサーベイランスの海外展開と薬剤感受性試験の精度管理、抗菌薬販売量の解析を進めた。国内については、国内の協力医療機関で分離された CRE 株を用いて、菌種や耐性遺伝子など分子疫学を調べた。カルバペネマーゼを産生する腸内細菌科細菌(CPE)は *Enterobacter cloacae* が最も多く、次いで *Klebsiella pneumoniae*、*Escherichia coli* などだった。カルバペネマーゼ遺伝子や菌種には地域特性があった。*Acinetobacter baumannii* については、カルバペネム耐性遺伝子 *bla_{OXA-23}* や *bla_{OXA-58}* が伝達性プラスミドを介して海外から流入していることが考えられた。海外については、ベトナム・ハノイで臨床分離された CRE 株のドラフトゲノム配列を解析した結果、*bla_{NDM-1}*、*bla_{KPC}* などのカルバペネマーゼ遺伝子が伝達性プラスミドに媒介され、院内もしくは市内のコミュニティ内で拡散している可能性が示唆された。大阪大学 J-GRID タイ拠点との共同研究では、タイで分離された *K. pneumoniae* 株の完全ゲノム配列を解析し、一部の耐性遺伝子がプラスミドを介してアジア地域に拡散していることを明らかにした。薬剤耐性サーベイランスの海外展開については、インドネシア、ベトナム、モンゴルなどの厚生省、ならびに WHO システム開発者と協議をすすめつつ、日本のシステムを海外医療機関のデータ集計ができるようにプログラムを

作成した。また、現在日本国内で集計されていないサルモネラなど市中感染を起こす菌種についても集計プログラムを作成した。ところで、薬剤耐性菌の出現と拡散には、抗菌薬の使用が大きく関わる。抗菌薬販売量データを解析したところ、日本ではマクロライド、セファロスポリン、フルオロキノロンが非常に多いことが明らかになった。経口薬ではマクロライドが多く、続いてセファロスポリン、フルオロキノロンの順だった。注射薬では、8割をβラクタム薬が占めており、なかでもセファロスポリンが一番多く、しかも増加傾向にあった。カルバペネム系薬剤の使用量は横ばいだった。経口マクロライドの使用量が多いことは、日本において肺炎球菌やマイコプラズマでマクロライド耐性が高いことと関連すると考えられる。精度管理については臨床微生物学会精度管理委員会と連携して、検査室にコントロール菌株を送付し、薬剤感受性試験を実施してもらい、結果を集計するプログラムを開発した。国内の医療施設では精度管理の意味が十分に理解されていないところがあることが明らかになった。今後さらに精度管理を拡充していく必要があると考えられた。

分担者の荒川宜親（名古屋大学大学院医学系研究科教授）は、多剤耐性 *A. baumannii* 流行株が医療現場で広がりやすい原因の一つとして消毒薬に対し抵抗性を獲得していることを明らかにした。また伴侶動物から分離される大腸菌の薬剤耐性遺伝子ならびに遺伝子を持つプラスミドを調査し、耐性遺伝子が人と伴侶動物の間で伝播していることを明らかにした。セフトキシム耐性サルモネラの耐性遺伝子を同定した。その他、臨床的によく用いられる医薬品で *A. baumannii* の増殖やバイオフィルム産生を促進するものがあり、これはチゲサイクリン耐性を上昇させることを明らかにした。

分担者の切替照雄（国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所感染症制御研究部部長）は、全国から分離した 299 株の多剤耐性緑膿菌をイムノクロマトキットで解析し、IMP 産生菌が 134 株（44.5%：134/301）、AAC（6'）-Iae 産生菌が 95 株（31.6%：95/301）、AAC（6'）-Ib 産生株が 119 株（39.5%：119/301）であることを明らかにした。2015 年に分離された臨床分離株と比較すると、IMP 産生株が減少し、AAC（6'）-Ib 産生株が増えていることを明らかにした。

分担者の富田治芳（群馬大学大学院医学系研究科教授）は、国内で分離された新型 VanN 型バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）ならびにバンコマイシン低感受性 VanB 型 VRE 株の解析を行い、それぞれほとんどが同一株由来または同一の起源を持つ株であることを明らかにした。また国内では稀な VanD 型 VRE の解析を行ない、耐性遺伝子の発現機構を明らかにした。その他、特に臨床で問題となる高度バンコマイシン耐性型 VRE 株を迅速に検出、同定するためのマルチプレックス PCR 法を開発した。

分担者の菅井基行（広島大学教授）は、西日本で薬剤耐性腸内細菌科細菌を収集、解析し、ESBL、ならびにカルバペネマーゼ遺伝子の同定、プラスミドの解析を行なった。この中で検査室で特に見逃されやすいタイプをマルチプレックス PCR で簡便に検出する方法を開発した。その他、*Delftia acidovorans* より分離された *bla*_{IMP-34} 保有プラスミド、*Acinetobacter baumannii* から分離された *bla*_{GES-24} 保有プラスミド、大腸菌に検出された *bla*_{NDM-1} プラスミドを解析し、他の地域から分離された耐性株との比較を行なった。

分担者の鈴木里和（国立感染症研究所細菌第二部室長）は、厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）の施設特性別集計手法に関する検討を行い、病床数が病院特性別集計の層別化因子に適していることを明らかにした。また JANIS 参加病院の調査を行った。ほとんどの病院で適切なサーベイランス体制が構築されていること、一方で病院に個別に返している還元情報は必ずしも有効活用されていないことがわかり、今後各病院でどのようにデータを活用していくのが課題であることを明らかにした。その他、JANIS 検査部門および全入院患者部門の MRSA のデータを用いて、MRSA が持ち込まれても院内で封じ込めに成功している医療機関がある一方、院内で拡散させている可能性のある医療機関があることを明らかにした。

分担者の四宮博人（愛媛県立衛生環境研究所所長）は、CRE の中で CPE を迅速に鑑別するカルバペネムおよび ESBL 遺伝子スクリーニング用マルチプレックス PCR キットの評価を行った。

分担者の藤本修平（東海大学教授）は、「感染対策地域連携支援システム（RICSS）」を開発し、実装、

試験稼働（試行）を完了した。厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）検査部門、抗菌薬使用状況調査システム（JACS）のデータの利用も可能とし、JACSについては、JACSのデータ収集集計機能を統合し、事業化においては、JACSを包含したシステムとして稼働させた。

Shibayama and colleagues analyzed carbapenem resistance genes of gram negative bacteria isolated from Japanese hospitals. *Enterobacter cloacae* was predominant, followed by *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* among carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) isolates. The characteristics of resistance genes and plasmids were region-specific. Genome analyses of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* suggested that the carbapenem resistance gene was disseminated among Southeast Asian countries and possibly imported to Japan. CRE was more frequently isolated in Vietnam and Thailand. Comparison of draft genome sequences of Vietnamese CRE isolates suggested that the carbapenem resistance genes *bla_{NDM-1}* or *bla_{KPC}* were carried by plasmid and spread among hospitals in Hanoi. Carbapenem resistant *K. pneumoniae* isolates, collected in Thailand by Osaka University also carried region-specific resistance genes, which were endemic among Southeast Asian countries. Quality assurance is one of the key parts of laboratory capacity. Nation-wide quality assurance program was developed in collaboration with Japanese Society for Clinical Microbiology. Japanese national surveillance program of antimicrobial resistance was updated and opened to Asian countries. For now Indonesia, Vietnam and Mongolia are interested in introducing the system. Emergence and spread of antimicrobial resistance is largely influenced by antimicrobial use. Sales volume of antimicrobials was investigated. In Japan, macrolides are the biggest sellers, followed by cephalosporins and fluoroquinolones, which may reflect current state of antimicrobial resistance in Japan.

Arakawa and colleagues revealed that multidrug resistant *A. baumannii* international epidemic clone is less susceptible to disinfectants, leading to its dissemination among clinical settings. *E. coli* strains of human and accompanying animals shared common plasmid carrying ESBL genes. Cefotaxime resistance gene was identified in *Salmonella*.

Kirikae and colleagues collected 299 multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Japan. Compared to the clinical isolates collected in 2015, the number of the IMP producers decreased whereas that of the AAC(6')-Ib producers increased for 2016.

Tomita and colleagues investigated vancomycin resistant *Enterococci* (VRE). It was revealed that Japanese VanN VRE isolates were clonally related. Mechanism of regulation of VanB gene expression was explored. Multiplex PCR method to detect clinically important VRE was developed.

Sugai and colleagues collected CRE from west part of Japan. A new multiplex PCR method to detect clinically important *Enterobacteriaceae* carrying ESBL or carbapenemase genes was developed.

Suzuki and colleagues explored stratification of data of Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS). The number of bed could be an indicator to be used. Survey was performed properly in most hospitals, but the feedback reports sent from JANIS were not utilized effectively.

Shinomiya and colleagues developed a new method to detect and discriminate CPE and ESBL producers.

Fujimoto and colleagues developed Regional Infection Control Support System (RICSS). RICSS supports regional infection control networks which are supported by Health Care Insurance System of Japan. The system was finally successfully implemented and after the new fiscal year started, the system started to work as entrusted undertaking of Ministry of Health, Labour and Welfare

of Japan at National Center for Global Health and Medicine (Tokyo, Japan).

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 6 件）

1. Tran DN, Tran HH, Matsui M, Suzuki M, Suzuki S, Shibayama K, Pham TD, Van Phuong TT, Dang DA, Trinh HS, Loan CT, Nga LT, van Doorn HR, Wertheim HF. Emergence of New Delhi metallo-beta-lactamase 1 and other carbapenemase-producing *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex among patients in hospitals in Ha Noi, Viet Nam. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Feb;36(2):219-225.
2. Segawa T, Matsui M, Suzuki M, Tsutsui A, Kuroda M, Shibayama K, Suzuki S. Utilizing the Carba NP test as an indicator of expression level of carbapenemase genes in Enterobacteriaceae. *J Microbiol Methods*. 2017 133:35-39.
3. Hayashi M, Kawamura K, Matsui M, Suzuki M, Suzuki S, Shibayama K, Arakawa Y. Reduction in chlorhexidine efficacy against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* international clone II. *J Hosp Infect*. 2017 95(3):318-323
4. Suzuki M, Shibayama K, Yahara K. A genome-wide association study identifies a horizontally-transferred bacterial surface adhesin gene associated with antimicrobial resistant strains. *Sci Rep*. 2016 6:37811.
5. Oinuma KI, Suzuki M, Sato K, Nakaie K, Niki M, Takizawa E, Niki M, Shibayama K, Yamada K, Kakeya H, Kaneko Y. Genome Sequence of an *Acinetobacter baumannii* Strain Carrying Three Acquired Carbapenemase Genes. *Genome Announc*. 2016 4(6):e01290-16.
6. Uchiyama J, Suzuki M, Nishifuji K, Kato S, Miyata R, Nasukawa T, Yamaguchi K, Takemura-Uchiyama I, Ujihara T, Shimakura H, Murakami H, Okamoto N, Sakaguchi Y, Shibayama K, Sakaguchi M, Matsuzaki S. Analyses of Short-Term Antagonistic Evolution of *Pseudomonas aeruginosa* Strain PAO1 and Phage KPP22 (Myoviridae Family, PB1-Like Virus Genus). *Appl Environ Microbiol*. 2016 82(15):4482-91.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌等多剤耐性菌の状況、口頭、柴山恵吾、第90回日本感染症学会総会教育講演、仙台、4月16日
2. Importance of robust surveillance system across Asia, 口頭、Keigo Shibayama, WHO 主催 Bi-regional Technical Consultation on Antimicrobial Resistance in Asia, 東京, 15 April, 2016.
3. アジア地域での薬剤耐性サーベイランス体制構築と薬剤耐性菌研究について、口頭、柴山恵吾、新興再興事業・J-GRID 合同シンポジウム、東京、平成 29 年 3 月 16 日
4. 厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)事業の現状と今後の展望、口頭、柴山恵吾、第29回日本外科感染症学会総会、東京、平成 28 年 12 月 1 日
5. 日本における薬剤耐性サーベイランス JANIS について、口頭、柴山恵吾、第75回日本公衆衛生学会総会、大阪、平成 28 年 10 月 28 日
6. アシネトバクテリ属の分子疫学と薬剤耐性、口頭、松井真理, 鈴木里和, 鈴木仁人, 柴山恵吾, 第99回日本細菌学会関東支部総会, 2016/10/7, 国内
7. 国内 78 医療機関より収集したカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) の分子疫学解析, 口

- 頭, 松井真理, 鈴木里和, 林美智子, 瀬川孝耶, 島綾香, 川上小夜子, 柴山恵吾, 第 28 回日本臨床微生物学会総会・学術集会, 2017/1/20, 国内
8. 薬剤耐性プラスミドの接合伝達における細菌間競合の影響 吉田 真歩、平林 亜希、荒川 宜親、柴山 恵吾、鈴木 仁人 第 90 回日本細菌学会総会 仙台国際医療センター展示棟 (宮城県仙台市) 2017 年 3 月 19-21 日 ポスター
 9. コリスチン耐性菌に対するコリスチンと承認薬の併用効果 平林 亜希、柴山 恵吾、鈴木 仁人 第 90 回日本細菌学会総会 仙台国際医療センター展示棟 (宮城県仙台市) 2017 年 3 月 19-21 日 ポスター
 10. タイで分離された CRE のゲノム解析と薬剤耐性遺伝子搭載プラスミドの解析 坂本 典子、明田 幸宏、竹内 壇、菅原 庸、山本 倫久、鈴木 仁人、柴山 恵吾、朝野 和典、浜田 茂幸 第 90 回日本細菌学会総会 仙台国際医療センター展示棟 (宮城県仙台市) 2017 年 3 月 19-21 日 ポスター
 11. アジア地域での薬剤耐性サーベイランス体制構築と薬剤耐性菌研究について 柴山 恵吾、鈴木 仁人 新興・再興感染症制御プロジェクト 新興再興事業・J-GRID 合同シンポジウム「感染症研究連携のフロンティア」 国立感染症研究所 (東京都新宿区) 2017 年 3 月 16 日 口頭
 12. Nanopore sequencer を用いた *Mycoplasma amphoriforme* ゲノムの解析 佐々木 裕子、鈴木 仁人、矢原 耕史、平林 亜希、見理 剛、勝川 千尋、高橋 和郎、柴山 恵吾 第 11 回日本ゲノム微生物学会年会 慶應義塾大学湘南藤沢キャンパス (神奈川県藤沢市) 2017 年 3 月 2-4 日 ポスター
 13. POT 法および MLST 法によるアシネトバクター属臨床分離株の遺伝子型解析 老沼 研一、鈴木 仁人、佐藤 佳奈子、中家 清隆、滝沢 恵津子、仁木 誠、仁木 満美子、山田 康一、柴山 恵吾、掛屋 弘、金子 幸弘 第 51 回緑膿菌感染症研究会 レンブラントホテル大分 (大分県大分市) 2017 年 2 月 10-11 日 口頭
 14. アシネトバクター属菌に拡散している TMB 型メタロ- β -ラクタマーゼ遺伝子の解析 鈴木 仁人、松井 真理、鈴木 里和、瀬川 孝耶、矢原 耕史、鹿山 鎮男、菅井 基行、柴山 恵吾 第 51 回緑膿菌感染症研究会 レンブラントホテル大分 (大分県大分市) 2017 年 2 月 10-11 日 口頭
 15. アシネトバクター属臨床分離株の薬剤感受性試験と分子疫学解析 老沼 研一、佐藤 佳奈子、鈴木 仁人、柴山 恵吾、滝沢 恵津子、仁木 誠、中家 清隆、仁木 満美子、山田 康一、掛屋 弘、金子 幸弘 第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 沖縄コンベンションセンター (沖縄県沖縄市) 2016 年 11 月 24-26 日 口頭
 16. アシネトバクター属菌に拡散している巨大な薬剤耐性プラスミドの解析 鈴木 仁人、松井 真理、鈴木 里和、瀬川 孝耶、矢原 耕史、鹿山 鎮男、菅井 基行、柴山 恵吾 第 45 回薬剤耐性菌研究会 安芸グランドホテル (広島県広島市) 2016 年 10 月 21-22 日 口頭
 17. *Acinetobacter baumannii* の種内多数ゲノム比較による水平伝達に由来しカルバペネム耐性に関連する細胞表面接着因子の遺伝子の発見 矢原 耕史、鈴木 仁人、柴山 恵吾 第 45 回薬剤耐性菌研究会 安芸グランドホテル (広島県広島市) 2016 年 10 月 21-22 日 口頭
 18. 新規 PB1 様ファージ KPP22 と緑膿菌 PAO1 株を利用した前適応ファージ KPP22M 作製過程の遺伝的解析 那須川 忠弥、内山 淳平、鈴木 仁人、西藤 公司、加藤 伸一郎、内山 伊代、氏原 隆子、島倉 秀勝、村上 裕信、岡本 憲明、阪口 義彦、柴山 恵吾、阪口 雅弘、松崎 茂展 日本微生物生態学会ファージ・環境ウイルス研究合同シンポジウム JAMSTEC 横浜本部 (神奈川県横須賀市) 2016 年 10 月 21-22 日 ポスター
 19. 致死性菌血症を惹起するセレウス菌の系統解析 赤松 玲子、鈴木 仁人、沖中 敬二、大西 なおみ、鈴木 里和、馬場 尚志、江崎 孝行、柴山 恵吾、東 秀明 第 83 回細菌学会北海

道支部学術総会 北海道大学大学院歯学研究科・歯学部講堂（北海道札幌市）平成 28 年 9 月 17 日 口頭

20. Novel sequence variations in the cytoadherence-related orf6 gene of *Mycoplasma pneumoniae* Tsuyoshi Kenri, Tsuyoshi Sekizuka, Masato Suzuki, Atsuko Horino, Hiroyuki Fujii, Toru Hashimoto, Hiroshi Nakajima, Hitomi Ohya, Makoto Kuroda, Keigo Shibayama IOM 2016 (21st Congress of the International Organization for Mycoplasmaology) QUT Gardens Point Campus (Brisbane, Australia) 2016 年 6 月 3-7 日 口頭ポスター
21. Diversity And Distribution Of Type VI Secretion Substrates In Epidemic Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates Masato Suzuki, Mari Matsui, Satowa Suzuki, Keigo Shibayama ASM Microbe 2016 Boston Convention and Exhibition Center (Boston, USA) 2016 年 6 月 16-20 日 ポスター
22. Evolution and dissemination of TMB-type metallo- β -lactamase Masato Suzuki, Mari Matsui, Ryuichiro Hirayama, Takaya Segawa, Satowa Suzuki, Keigo Shibayama ECCMID 2016 (26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) RAI Amsterdam (Amsterdam, Nederland) 2016 年 4 月 9-12 日 口頭ポスター
23. 本邦の *Acinetobacter* 属菌及び肺炎桿菌のコリスチン耐性率及び感受性測定法の比較 島 綾香、鈴木 里和、松井 真理、鈴木 仁人、柴山 恵吾 第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会 仙台国際センター展示棟（宮城県仙台市）2016 年 4 月 15-16 日 ポスター
24. 筒井敦子、柴山恵吾. シンポジウム 13 「AMR 対策アクションプラン 目標 2 へ向けて～調査と監視の現状と展望～」厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）. 第 32 回日本環境感染学会総会・学術集会 2017 口頭
25. 筒井敦子、鈴木里和、矢原耕史、柴山恵吾. 厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）事業 検査部門・全入院患者部門における病院特性別集計の検討. 第 32 回日本環境感染学会総会・学術集会 2017 口頭
26. 矢原耕史、鈴木仁人、川上小夜子、柴山恵吾 *Acinetobacter baumannii* の種内多数ゲノム比較による水平伝達に由来しカルバペネム耐性株に広く保存された細胞表面接着因子の遺伝子の発見第 45 回薬剤耐性菌研究会 口頭

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 柴山恵吾、長崎大学主催第 6 回研修課程リフレッシャー講座にて、医師、看護師、検査技師等医療従事者向けに「薬剤耐性サーベイランスについて」の講演を行った。12 月 10 日
2. 柴山恵吾、第 36 回 SCANIC 学術研究会において、医師、看護師、検査技師等医療従事者向けに「薬剤耐性 (AMR) アクションプランと薬剤耐性サーベイランス (JANIS) について」の講演を行った。11 月 19 日
3. 柴山恵吾、SRL フォーラムにて、医師、検査技師等医療従事者向けに日本における薬剤耐性菌サーベイランスについて講演を行なった。12 月 10 日
4. 柴山恵吾、日本化学療法学会主催耐性菌シンポジウム 2016 にて、医師、看護師、検査技師等医療従事者向けに「人：院内感染対策サーベイランスから見えてくる事実」の講演を行った。12 月 24 日
5. 柴山恵吾、JICA 研修にて外国人向けに National Surveillance of Antimicrobial Resistance in Japan の講演を行った。7 月 28 日、11 月 17 日
6. 柴山恵吾、カンボジア University of Pushisastra で、学生向けに日本の薬剤耐性のサーベイランスに関する講演を行った。1 月 31 日

(4) 特許出願
該当なし

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名 : (日本語) 薬剤耐性菌サーベイランスの強化及びゲノム解析の促進に伴う迅速検査法開発に関する研究

(英語) Development of new technologies for rapid detection of

> AMR by strengthening surveillance and genome analysis

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター 室長 鈴木里和
所属 役職 氏名 : (英語) Antimicrobial Resistance Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Chief, Satowa Suzuki

実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究課題名 : (日本語)

(英語)

補助事業分担者 (日本語)

所属 役職 氏名 : (英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者：国立感染症研究所 細菌第 2 部 柴山恵吾 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

（１）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Tanihara S, Suzuki S. Estimation of the incidence of MRSA patients: evaluation of a surveillance system using health insurance claim data. *Epidemiol. Infect.* 2016 144(11):2260-7

（２）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)事業の検査部門・全入院患者部門における病院特性別集計の検討. 筒井敦子、鈴木里和、矢原耕史、柴山恵吾. 第 32 回日本環境感染学会総会、神戸、2017 年 2 月
2. JANIS 全入院患者部門のデータ収集状況からみる参加医療機関に起因する精度管理上の問題点. ポスター、岡森景子、渋谷智恵、網中眞由美、小西直子、残間 由美子、谷村 久美、細田 清美、山根 一和、筒井 敦子、鈴木 里和. 第 32 回日本環境感染学会総会、神戸、2017 年 2 月
3. JANIS SSI サーベイランス参加施設の訪問調査からみえてきた SSI 判定に関わる諸問題. 口頭. 渋谷智恵、岡森景子、細田清美、残間 由美子、谷村 久美、網中眞由美、小西直子、山根 一和、筒井 敦子、鈴木 里和. 第 29 回日本外科感染症学会、東京、2016 年 11 月
4. 術後創部管理の変化に伴う SSI 判定の現状とサーベイランス上の問題点. 口頭. 残間 由美子、岡森景子、谷村 久美、細田清美. 第 38 回日本手術医学会総会. 2016 年 11 月
5. Interdisciplinary approach to healthcare-associated infections surveillance in Japan. ポスター. Mayumi Aminaka, Keiko Okamori, Kiyomi Hosoda, Naoko Konishi, Chie Shibuya, Hisami Tanimura, Atsuko Tsutsui, Yumiko Zamma, Kunikazu Yamane, Satowa Suzuki. Infection Prevention Society conference 2016. 英国. 2016 年 9 月

（３）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

（４）特許出願
該当なし

平成 29 年 5 月 29 日

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) 薬剤耐性菌サーベイランスの強化及びゲノム解析の促進に伴う迅速検査法
開発に関する研究
(英語) Development of new technologies for rapid detection of AMR by
strengthening surveillance and genome analysis

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 研究所感染症制御研究部・
部長・切替 照雄

所属 役職 氏名：(英語) Teruo Kirikae, Director, Department of Infectious Diseases, Research
Institute, National Center for Global Health and Medicine

実施期間：平成28年 4 月 1 日 ～ 平成29年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 多剤耐性緑膿菌等のゲノム疫学解析及び迅速診断法の開発
開発課題名：(英語) Development of rapid diagnosis and genome analysis of multidrug-
resistant *Pseudomonas aeruginosa*

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 研究所感染症制御研究
部・部長・切替 照雄

所属 役職 氏名：(英語) Teruo Kirikae, Director, Department of Infectious Diseases, Research
Institute, National Center for Global Health and Medicine

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立感染症研究所 細菌第二部・部長 柴山恵吾 総括研究報告を参照。

2016 年度は 25 都道府県 115 医療施設から 299 株の多剤耐性菌を分離した。299 株を多剤耐性緑膿菌検出用のイムノクロマトキットで解析した結果、IMP 産生菌が 134 株(44.5%: 134/301)、AAC(6')-Iae 産生菌が 95 株(31.6%: 95/301)、AAC(6')-Ib 産生株が 119 株(39.5%: 119/301)であった。IMP 産生菌における IMP のタイピングを行ったところ、IMP-1 産生菌 58 株、IMP-6 産生株 9 株、IMP-7 産生株 33 株、IMP-10 産生株 30 株、IMP-43 産生株 4 株、IMP-44 産生株 1 株であった。その他のアミノグリコシド修飾酵素を解析した結果、AACA1 産生株 9 株、AACA7 産生株 13 株、AACA8 産生株 22 株、AAC(6')-31 産生株 14 株であった。2015 年に分離された臨床分離株と比較すると、IMP 産生株が減少し、AAC(6')-Ib 産生株が増えていることが明らかとなった。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 3 件）

1. Tada T, Shrestha S, Shimada K, Ohara H, Sherchand JB, Pokhrel BM, Kirikae T: PER-8, a Novel Extended-Spectrum β -Lactamase PER Variant, from an *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolate in Nepal. **Antimicrob Agents Chemother.** 2017 Feb 23;61(3). pii: e02300-16.
2. Tada T, Nhung PH, Miyoshi-Akiyama T, Shimada K, Tsuchiya M, Phuong DM, Anh NQ, Ohmagari N, Kirikae T: Multidrug-Resistant Sequence Type 235 *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates Producing IMP-26 with Increased Carbapenem-Hydrolyzing Activities in Vietnam. **Antimicrob Agents Chemother.** 2016 Oct 21;60(11):6853-6858
3. Tada T, Miyoshi-Akiyama T, Shimada K, Shiroma A, Nakano K, Teruya K, Satou K, Hirano T, Shimojima M, Kirikae T: A Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolate Harboring Two Copies of *bla*_{IMP-34} Encoding a Metallo- β -Lactamase. **PLoS One.** 2016 Apr 7;11(4):e0149385

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) 西日本地域のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の調査と検査開発
(英語) Surveillance of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in West Japan
and study on screening methods

研究開発担当者 (日本語) 菅井 基行

所属 役職 氏名：(英語) Hiroshima University Graduate School of Biomedical&Health Sciences
Professor Motoyuki Sugai

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語)

開発課題名：(英語)

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

A. 西日本におけるカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌の解析

i) 西日本における薬剤耐性腸内細菌科細菌の収集

広島県内における菌株の収集：広島大学と医療圏を共有する地域における耐性菌の動向調査とデータベース化を行うために、県内の主要大規模病院 20 施設と臨床検査センター 1 施設より ESBL 菌株, MRSA を収集し保存・管理した。

ii) 収集された菌における ESBL 保有状況の調査

収集された菌株について ESBL 保有状況について CTX-M-1、CTX-M-2、CTX-M-8、CTX-M-9、TEM、SHV が検出可能なプライマーを用いて PCR 法にて行った。*bla*_{IMP} 型酵素の保有状況について *bla*_{IMP} が検出可能なプライマーを用いて PCR 法にて行い、PCR にて IMP 陽性株に対し、ARMS-PCR 法（Kayama S *et al.* 2012, *J Microbiol Methods* 88:182-184）を用いて *bla*_{IMP-1} と *bla*_{IMP-6} を判別した。

iii) 収集された菌における *bla*IMP 型酵素の保有状況の調査

iv) *bla*_{IMP} 型酵素を保有するプラスミドの分子学的特性の解析

*bla*_{IMP-6} を保有すると思われる菌株に対して、次世代シーケンサー MiSeq を用いて全ゲノム塩基配列決定を行った。これによって得られた配列データを用いて、菌種同定、MLST、薬剤耐性遺伝子の特定、プラスミドの配列解析を行った。

pKPI6 の配列解析の結果、CTX-M-2 遺伝子周辺に、高い頻度で変化しやすい領域があることがわかった。

呉で分離された 2 株の IMP-6 産生肺炎桿菌が IPM, MEPM 両者に感受性を示し、CLSI 基準あるいは感染症法基準いずれにおいても CRE と判定できないことが明らかにされた。

B. ステルス型薬剤耐性菌の効率的な検出に関する検討

*bla*_{IMP-1}, *bla*_{IMP-6}, *bla*_{IMP-34} は塩基配列上 1 塩基の違いを示すが遺伝子産物は異なる酵素活性を示す。またサーベイランスにおける分子疫学解析のためには従来、*bla*_{IMP} の全塩基配列を決定しなければならなかった。そこで ARMS-PCR 法を利用して 3 者をマルチプレックス PCR によって判別する方法を開発した（*J. Microbiol. Methods* in press 2017）。

関東化学（株）と共同でカルバペネマーゼ遺伝子判別キットを開発した。

現在、市中検査室で使用されている各種全自動細菌同定薬剤感受性検査装置を用いて、各種ステルス型カルバペネム耐性菌の評価を以下の機種を用いて行った。

Microscan（Beckman Coulter）

RAISUS（日水製薬）

BD フェニックス（Becton Dickinson）

DPS-MIC192（栄研化学）

IA40 MIC-i（栄研化学）

VITEK2 ブルー（SYSMEX bioMérieux）

KB ディスク（栄研化学）

C. *Delftia acidovorans* より分離された *bla*IMP-34 保有プラスミドの解析

大腸菌形質転換株よりプラスミドを分離し、S1 Nuclease を用いた PFGE にて精製後、次世代シーケンサー MiSeq にて塩基配列の解読を行い、国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センターで開発された Global Plasmidome Analyzing Tool（GPAT）を用いて解析を行った。その結果、プラスミドは約 42kb で、*bla*_{IMP-34}、*bla*_{OXA-10-like}、*aac*（6'）*Ib-cr* をインテグロンとして、それ以外に *bla*_{OXA-119} を

保有していることが明らかとなった。*bla_{OXA-10}*-like 遺伝子産物は OXA-10 と比較して、2 アミノ酸異なる新規の β -ラクタマーゼであることが判明し、OXA-454 と名付けた。プラスミド由来の contig は 7 個に絞られており、現在 gap close を行っている。

D. *Acinetobacter baumannii* から分離された *bla_{GES-24}* 保有プラスミドの解析

bla_{GES-24} は *bla_{IMP-1}*、aminoglycoside (6)' -*N*-acetyltransferase 遺伝子とともにインテグロン上に存在していることが明らかにされた。このプラスミドはマレーシアで分離された *Acinetobacter pittii* AP_882 株が保有する二つのプラスミド pNDM-1 と pOXA-58 が融合した配列であることが明らかになった。プラスミド由来 contig は 10 個であり、現在、ナノポアヲを用いて再シークエンスを行っている。

E. *Escherichia coli* より分離された *bla_{NDM-1}* プラスミドの解析

pNDM-HU01 は 163,753 bp の IncA/C プラスミドであった。同じく NDM-1 陽性 IncA/C プラスミドである獨協医大株保有プラスミド pNDM-1_Dok01 と比較した結果、プラスミド全体の構造は相溶性が高かったが、pNDM-HU01 の NDM-1 の 3'側には *ISCR1* が挿入されており、NDM-1 周辺の相溶性は低いことが判明した。また、pNDM-1_Dok01 は、NDM-1 が *IS903* に挟まれたコンポジットトランスポゾンに乗っているが、pNDM-HU01 は *IS903* そのものを保有していないことが分かった。その他に、pNDM-HU01 はインテグロンを保有し、そのインテグロン上にはリファンピシン耐性遺伝子 *arr-2*、クロラムフェニコール耐性遺伝子 *cmlA*、OXA-10 様遺伝子、*aadA* を保有することが分かった。また、広島 NDM-1 株は大腸菌 ST648 だったが、獨協医大 NDM-1 株は大腸菌 ST38 であることから、菌株の由来は異なることが分かった。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

1. Shizuo Kayama, Hiroki Ohge, Motoyuki Sugai. Rapid discrimination of *bla_{IMP-1}*, *bla_{IMP-6}* and *bla_{IMP-34}* using a multiplex PCR. Journal of Microbiol. Methods. 135: 8-10, 2017.
2. Norimitsu Shimada, Shizuo Kayama, Norifumi Shigemoto, Junzo Hisatsune, Ryuichi Kuwahara, Hisaaki Nishio, Katsutoshi Yamasaki, Yasunao Wada, Taijiro Sueda, Hiroki Ohge, Motoyuki Sugai. Complete nucleotide sequence of pKOI-34, an IncL/M plasmid carrying *bla_{IMP-34}* in *Klebsiella oxytoca* isolated in Japan. Antimicrob. Agents Chemother. 60:3156-3162, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 鹿山鎮男, 矢野雷太, 久恒順三, 山下明史, 黒田誠, 柴山恵吾, 大毛宏喜, 菅井基行. 多剤耐性 *Acinetobacter* が保有する GES-24 プラスミドの解析. 第 91 回日本感染症学会総会・学術講演会 第 65 回日本化学療法学会学術集会 合同学会, 2017/04/06, 国内.
2. 菅井基行. 海外から持ち込まれた薬剤耐性菌の自験例と国内の現状. 第 91 回日本感染症学会総会・学術講演会 第 65 回日本化学療法学会学術集会 合同学会 シンポジウム, 2017/04/06, 国内.
3. 菅井基行. 院内感染関連微生物の国内外での情報. 一般社団法人日本感染症学会主催 平成 28 年度院内感染対策講習会. 2017/01/12, 国内.
4. 佐藤大地, 佐野卓磨, 小林崇良, 鹿山鎮男, 菅井基行. 5 種類のカルバペネマーゼ遺伝子型を迅速に検出するマルチプレックス PCR 法の開発. 第 28 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 2017/01/20,

国内.

5. 田寺加代子, 鹿山鎮男, 原稔典, 小野寺一, 桑原隆一, 檜山誠也, 今村誠志, 奥原俊彦, 横崎典哉, 大毛宏喜, 菅井基行. *bla*_{IMP-6} 保有ステルス型 CPE によって浮き彫りとなった薬剤感受性自動測定装置の問題点 (市販) 薬剤感受性自動測定装置は *bla*_{IMP-6} 保有ステルス型 CPE を正しく検出できるか. 第 28 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 2017/01/20, 国内.
6. 長岡里枝, 小野寺一, 木場由美子, 原稔典, 城市由美子, 梶原俊毅, 繁本憲文, 鹿山鎮男, 横崎典哉, 菅井基行, 大毛宏喜. カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌における検出法の比較検討, 第 29 回日本外科感染症学会, 2016/11/30, 国内
7. 鹿山鎮男, 田寺加代子, 今村誠志, 奥原俊彦, 桑原隆一, 檜山誠也, 木場由美子, 原稔典, 小野寺一, 横崎典哉, 大毛宏喜, 菅井基行. 西日本の広範な地域から収集された *bla*_{IMP-6} 保有ステルス型 CPE が保有するプラスミドの比較解析. 第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会, 2016/11/24, 国内.
8. 池田光泰, 桑原隆一, 鹿山鎮男, 菅井 基行. 広島県における ESBL 産生菌サーベイランス (第 7 期調査). 第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会, 2016/11/24, 国内.
9. 田寺加代子, 鹿山鎮男, 久恒順三, 増田加奈子, 木場由美子, 小野寺一, 横崎典哉, 大毛宏喜, 菅井基行. 広島県を拠点とする臨床検査センターの西日本各支社から分離されたステルス型 CPE の検出状況とその特徴. 第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会, 2016/11/24, 国内.
10. 矢野雷太, 鹿山鎮男, 久恒順三, 鈴木里和, 山下明史, 黒田誠, 柴山恵吾, 大毛宏喜, 菅井基行. 多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* が保有する新規カルバペネマーゼ GES-24 の解析. 第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会, 2016/11/24, 国内.
11. 増田加奈子, 久恒順三, 大毛宏喜, 菅井基行. 西日本における皮膚感染症由来 *Staphylococcus aureus* の分子疫学. 第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会, 2016/11/24, 国内.
12. 菅井基行. 新たな耐性菌の時代. 衛生微生物技術協議会第 37 回研究会 教育講演. 2016/07/21, 国内.
13. 鹿山鎮男, 桑原隆一, 繁本憲文, 小野寺一, 横崎典哉, 大毛宏喜, 菅井基行. 西日本において初めて分離された *bla*_{NDM-1} 保有プラスミド pNDM-HU01 の解析. 第 64 回日本化学療法学会総会, 2016/06/09, 国内.
14. 長岡里枝, 小野寺一, 木場由美子, 原稔典, 古霜麻紀, 梶原俊毅, 繁本憲文, 鹿山鎮男, 横崎典哉, 菅井基行, 大毛宏喜. カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌検出における Carba NP test の有用性. 第 64 回日本化学療法学会総会, 2016/06/09, 国内.
田寺加代子, 鹿山鎮男, 今村誠志, 奥原俊彦, 木場由美子, 小野寺一, 横崎典哉, 大毛宏喜, 菅井基行. 臨床検査センターにて CRE スクリーニングを免れたステルス型 CPE の解析. 第 64 回日本化学療法学会総会, 2016/06/09, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名： (日本語) 薬剤耐性菌サーベイランスの強化及びゲノム解析の促進に伴う迅検査法開発に関する研究
(英語) Development of new technologies for rapid detection of AMR by strengthening surveillance and genome analysis

研究開発担当者 (日本語) 荒川宜親、名古屋大学大学院医学系研究科 教授
所属 役職 氏名： (英語) Yoshichika Arakawa, Professor, Nagoya University Graduate School of Medicine

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語)
開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 国立感染症研究所・細菌第二部・柴山恵吾の総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

（１）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 4 件）

1. Kawamura K, Sugawara T, Matsuo N, Hayashi K, Norizuki C, Tamai K, Kondo T, Arakawa Y. Spread of CTX-type extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolates of epidemic clone B2-O25-ST131 among dogs and cats in Japan. Microb Drug Resist. 2017 Apr 5. doi: 10.1089/mdr.2016.0246.
2. Hayashi M, Kawamura K, Matsui M, Suzuki M, Suzuki S, Shibayama K, Arakawa Y. Reduction in chlorhexidine efficacy against multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* international clone II. J Hosp Infect. 2017 Mar;95(3):318-323.
3. Inaba M, Matsuda N, Banno H, Jin W, Wachino JI, Yamada K, Kimura K, Arakawa Y. In vitro reduction of antibacterial activity of tigecycline against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with host stress hormone norepinephrine. Int J Antimicrob Agents. 2016 Dec;48(6):680-689.
4. Saito S, Koori Y, Ohsaki Y, Osaka S, Oana K, Nagano Y, Arakawa Y, Nagano N. Third-generation cephalosporin-resistant non-typhoidal *Salmonella* isolated from human feces in Japan. Jpn J Infect Dis. 2016 Aug 31.

（２）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 小さいコロニーを形成し低溶血性の PRGBS の解析、ポスター発表、坂野弘嗣、木村幸司、田中洋輔、関塚剛史、黒田誠、金万春、山田景子、和知野純一、柴山恵吾、荒川宜親、第 90 回日本細菌学会総会、2017/3/19-21、仙台、国内
2. ストレスホルモンによる多剤耐性アシネトバクターバウマニに対するチゲサイクリンの抗菌活性低下機構、ポスター発表、稲葉正人、松田直之、坂野弘嗣、金万春、和知野純一、木村幸司、荒川宜親、第 90 回日本細菌学会総会、2017/3/19-21、仙台、国内（ポスター発表賞を受賞）
3. Novel Insertion in Penicillin-Binding-Protein 3 of Carbapenem-Resistant *Haemophilus influenzae*、ポスター発表、北岡一樹、木村幸司、坂野弘嗣、金万春、和知野純一、荒川宜親、第 90 回日本細菌学会総会、2017/3/19-21、仙台、国内

（３）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 特記すべきものなし

（４）特許出願

特記すべきものなし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) 薬剤耐性菌サーベイランスの強化及びゲノム解析の促進に伴う迅速検査法開発に関する研究
(英語) Development of new technologies for rapid detection of AMR by strengthening surveillance and genome analysis

研究開発担当者 (日本語) 国立感染症研究所 細菌第一部、部長、柴山恵吾
所属 役職 氏名：(英語) National Institute of Infectious Diseases (NIID) Bacteria II, Chief, Shibayama Keigo

実施期間：平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 新型バンコマイシン耐性腸球菌の解析と検査法の開発
開発課題名：(英語) Analyses and development of new technologies for rapid detection of new type VRE.

研究開発分担者 (日本語) 群馬大学大学院医学系研究科 教授 富田治芳
所属 役職 氏名：(英語) Gunma University Graduate School of Medicine, Professor, Tomita Haruyoshi

II. 成果の概要(総括研究報告)

研究開発代表者：国立感染症研究所 細菌第一部、部長、柴山恵吾 総括研究報告を参照。

① 新規 VanN 型 VRE の解析

世界的にも稀である新型の VanN 型 VRE が国内でも分離されたことからこの解析を行なった。VanN 型 VRE は我々が 2011 年に収集した国内産鶏肉から分離し、これまで継続的に国内産鶏肉から分離されている。これまで分離した VanN 型 VRE (*E. faecium*) 株について PFGE 解析を行ったところ、一株を除き、全て類似の PFGE パターンを示し、多くは同一由来であることが示された。

② 低感受性 VanB 型 VRE の解析

国内の医療施設から分離された低感受性 VanB 型 VRE 株 (MIC 値) を収集し、解析を行なった。臨床分離株の宿主遺伝子型を決定し、これらが同一の起源を持つ株であることを明らかにした。また耐性遺伝子がプラスミド上に存在すること、および低度耐性に関わる耐性遺伝子内の変異について明らかにした。またこれらの株が実験室内で耐性復帰すること、およびその復帰株の多くに VanS 遺伝子の変異が関与することを明らかにした。

③ VanD 型 VRE の解析

国内の患者から分離された稀な VanD 型 VRE の解析を行なった。VanD 型耐性遺伝子は我々が以前に報告した pMG1 型高頻度接合伝達性プラスミド内に存在していた。また染色体上の *ddl* 遺伝子に欠失変異を認めることから、プラスミド上の VanD 型の高度バンコマイシン耐性遺伝子が恒常的に発現していることが推定された。

④ 各種 Van 型 VRE 検出法の開発

各種 VRE 型を迅速かつ正確に判別、診断するための検査法、あるいは検出法として、マルチプレックス PCR 法の開発、改良を行なった。特に臨床で問題となる高度バンコマイシン耐性型 VRE 株を迅速に検出、同定するためのマルチプレックス PCR 法の開発を行なった。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 2 件、国際誌 1 件)

1. Kurushima J, Ike Y, Tomita H. Partial Diversity Generates Effector Immunity Specificity of the Bac41-Like Bacteriocins of *Enterococcus faecalis* Clinical Strains. *Journal of Bacteriology*. 2016, 198, 2379-2390.
2. 富田治芳、谷本弘一、久留島潤、千葉菜穂子、野村隆浩. バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) . 薬剤耐性菌制御のための教育セミナー資料集 (群馬大学). 2016, 108-121 .
「http://yakutai.dept.med.gunma-u.ac.jp/project/5th_KyouikuSeminar.pdf」
3. 富田治芳. 薬剤耐性菌の動向と対策. *Mebio*. 2016, 33, 47-60.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 腸球菌の VanB 型バンコマイシン耐性に関する研究. ポスター、橋本佑輔、久留島潤、野村隆浩、谷本弘一、富田治芳. 第 10 回細菌学若手コロッセウム. 2016/8/1、国内.
2. *Enterococcus faecalis* プラスミドにコードされるバクテリオシン Bac41 の多様性と免疫特異性. ポスター、久留島潤、富田治芳. 第 10 回細菌学若手コロッセウム. 2016/8/1、国内.
3. VanB 型バンコマイシン耐性遺伝子群を保持したバンコマイシン感受性腸球菌に関する研究. ポスター、橋本佑輔、野村隆浩、久留島潤、谷本弘一、富田治芳. 第 90 回日本細菌学会総会 2016/3/20、国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) 薬剤耐性菌サーベイランスの強化及びゲノム解析の促進に伴う迅速検査法
発に関する研究
(英語) Development of new technologies for rapid detection of AMR by
strengthening surveillance and genome analysis

研究開発担当者 (日本語) 愛媛県立衛生環境研究所 所長 四宮博人
所属 役職 氏名：(英語) Ehime Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science,
Director, Hiroto Shinomiya

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語)
開発課題名：(英語)

研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立感染症研究所・細菌第二部・柴山恵吾 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

（１）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 １件、国際誌 ０件）

1. 菅 美樹, 四宮 博人, 北尾孝司. 市販鶏レバーおよび臨床材料から分離した基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生 *Escherichia coli* および *Klebsiella pneumoniae* が保有する *bla*CTX-M 型別に関する検討. 日本感染症学雑誌, 2016, 90, 305-309.

（２）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 愛媛県患者から分離されたペニシリン耐性肺炎球菌株の血清型及び薬剤耐性遺伝子について、口頭、園部祥代、仙波敬子、木村俊也、井上 智、四宮博人、第 69 回日本細菌学会中国・四国支部総会、2016/10/15、国内
2. 医療施設で分離された GES-24 β -ラクタマーゼ産生菌株由来プラスミドのゲノム情報解析、口頭、仙波敬子、松井真理、鈴木里和、柴山恵吾、四宮博人、第 28 回日本臨床微生物学会学術集会、2017/1/21、国内
3. 医療施設で分離されたカルバペネマーゼ GES-24 産生複数菌種由来プラスミドのゲノム情報解析、口頭、仙波敬子、松井真理、鈴木里和、柴山恵吾、黒田 誠、四宮博人、第 91 日本感染症学会学術集会、2017/4/7、国内

（３）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 公衆衛生における衛生環境研究所の役割について（本研究班の内容を含む）、四宮博人、社会医学実習、2016/6/23、国内

（４）特許出願

該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) 薬剤耐性菌サーベイランスの強化及びゲノム解析の促進に伴う迅速検査法
開発に関する研究
(英語) Development of new technologies for rapid detection of AMR
by strengthening surveillance and genome analysis

研究開発担当者 (日本語) 藤本 修平

所属 役職 氏名：(英語) Tokai University School of Medicine, Professor

実施期間：平成 28 年 7 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 「感染対策の地域連携支援システム (RICSS)」の開発

開発課題名：(英語) Development and Implementation of Regional Infection Control Support
System (RICSS)

研究開発分担者 (日本語) 藤本 修平

所属 役職 氏名：(英語) Tokai University School of Medicine, Professor

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 国立感染症研究所・細菌第2部 柴山恵吾 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

（1）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

（なし）

（2）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 感染対策の地域連携支援システム(RICSS)構想とその実現、ポスター、第75回日本公衆衛生学会総会、藤本修平、田辺正樹、村上啓雄、2016/10/27、国内
2. JANIS 検査部門データ活用の現状と今後：2DCM-web と RICSS で AMR と戦う、口頭、第29回日本外科感染症学会総会、藤本修平、村上啓雄、柴山恵吾、八木哲也、荒川宜親、2016/12/1、国内
3. 感染対策の地域連携支援システム (RICSS) について、口頭、第28回日本臨床微生物学会総会、藤本修平、太田浩敏、柴山恵吾、八木哲也、石黒信久、飯沼由嗣、田辺正樹、大島利夫、静野健一、荻野毅史、八束眞一、村上啓雄、2017/1/21、国内
4. 感染対策の地域連携支援システム (RICSS) の開発、ポスター、第32回日本環境感染学会総会、藤本修平、土屋麻由美、丹羽隆、太田浩敏、柴山恵吾、八木哲也、石黒信久、飯沼由嗣、田辺正樹、村木優一、八束眞一、村上啓雄、2017/2/25
5. 耐性菌と戦うサーベイランスシステム：日本の耐性菌対策を支える JANIS, JACS, RICSS の現状と将来、第90回日本細菌学会総会、藤本修平、村上啓雄、村木優一、八木哲也、柴山恵吾、荒川宜親、2017/3/19・20

（3）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

（なし）

（4）特許出願

（なし）