

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2021

課題番号：17K09183

研究課題名（和文）国内におけるESBL産生腸管出血性大腸菌の実態把握と耐性機構の解析

研究課題名（英文）Grasp of actual situation and analyzing the resistance mechanism of ESBL-producing enterohemorrhagic Escherichia coli in Japan

研究代表者

石原 朋子（Ishihara, Tomoko）

国立感染症研究所・研究企画調整センター・室長

研究者番号：30450555

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、全国的な規模におけるESBL産生EHECの分布状況ならびに細菌学的特徴の実態把握を行った。これまでの研究で健康者47万人以上を調べ、EHEC保菌者（398名）の発生は10万人あたり約84.2人であることを示した。本研究では、これら健康保菌者由来EHEC 398株中において2株のESBL産生株が確認され、日本におけるCTX耐性EHECの健康保菌者の割合は約0.5%となった。当該株の細菌学的特徴およびESBL型を調べた結果、CTX-M8 groupに属するEHEC O25:H28 vtx2a vtx2d株、CTX-M2 groupに属するEHEC O15:H16vtx2g株であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、全国的な規模において健康者が保有する薬剤耐性下痢原性大腸菌、特にESBL産生 EHECの分布や特徴を評価することができた。これにより、国内における薬剤耐性下痢原性大腸菌の実態が明らかとなった。本研究成果は、健康保菌者由来EHECにおける国内におけるESBL産生EHECの拡散状況ならびにその細菌学的特徴の実態を明らかにするための科学的基盤の構築に寄与することが期待される。また、薬剤耐性の対策に取組む国内外の研究者ならびに関係機関に、今後の方針・あらゆる対策の基盤となる科学的データを提示し、日本における薬剤耐性の対策に貢献し得るものである。

研究成果の概要（英文）：In this study, we grasped the distribution of ESBL-producing enterohemorrhagic Escherichia coli EHEC and the actual condition of bacteriological characteristics on a nationwide scale. Previous studies have examined more than 470,000 healthy individuals and have shown that the incidence of EHEC carriers (398) is approximately 84.2 per 100,000. In this study, two ESBL-producing EHECs were confirmed among these healthy carrier-derived EHEC 398 strains, suggesting that the proportion of healthy carriers of CTX-resistant EHEC in Japan is about 0.5%. As a result of examining the bacteriological characteristics and ESBL type of the strain, it was EHEC O25: H28 vtx2a vtx2d strain belonging to the CTX-M8 group and EHEC O15: H16 vtx2g strain belonging to the CTX-M2 group.

研究分野：細菌学

キーワード：薬剤耐性 ESBL産生菌 腸管出血性大腸菌 EHEC

1. 研究開始当初の背景

抗菌薬の不適切な使用を背景として、現在、薬剤耐性菌の出現・増加が国際社会において大きな問題となっている。このような現状から、世界保健機関 WHO は、薬剤耐性に関してワンヘルス・アプローチ(分野横断的な連携ならびに取組み)に基づく世界的な取組みを国際社会に推進している。日本国内においては、普及啓発・教育、動向調査・監視、感染予防・管理、抗微生物剤の適正使用、研究開発・創薬、国際協力の6分野に関する対策が盛り込まれた「薬剤耐性対策アクションプラン(2016-2020)」が関係省庁・機関等により取りまとめられた。

以前から問題となっているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 MRSA やバンコマイシン耐性腸球菌 VRE など従来型の耐性菌に加え、現在、特に高度な耐性を有するために治療困難な状況に陥りやすいカルバペネム耐性大腸菌や肺炎桿菌の世界な広がりが注目を集めている。すでに、カルバペネム耐性を示す基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ(ESBL)産生菌の流行に伴う多剤耐性化やニューデリーメタロ- β -ラクタマーゼ 1 (NDM-1)産生菌の出現などの問題が国際的に深刻化している。ESBL および NDM-1 産生遺伝子の多くは菌種を越えて伝達可能なプラスミド上に存在する。そのため、ESBL/NDM-1 産生遺伝子は、腸内細菌科を中心としたグラム陰性桿菌の間で伝播・拡散していく危険性を持つ。現実には、2011年にドイツを中心としたヨーロッパ各国で発生した腸管出血性大腸菌(EHEC) O104:H4 による大規模なアウトブレイクにおいて、原因となった EHEC が ESBL 産生菌であった(1)。国内においては、薬剤耐性大腸菌は、従来、主に医療関連感染の原因菌として問題となっていたが、近年、薬剤耐性大腸菌による尿路感染症など市中感染症が増加傾向にある。これに伴い、今後、ESBL/NDM-1 産生遺伝子の伝播・拡散による下痢原性大腸菌の薬剤耐性化が懸念されている。加えて、抗菌薬は、今や動物に対しても疾病の治療・予防目的で使用されており、薬剤耐性菌が畜産物等の動物を介してヒトに伝播して蔓延する可能性も指摘される。

我々はこれまでに、様々な食中毒起因細菌について菌株の解析を行ってきた。特に、3類感染症の起因菌として指定される EHEC、赤痢菌などについては、病原因子の同定と機能解析、病原性の分子生物学的解析、遺伝学的疫学解析、ゲノム解析等を行い、検査および治療、予防対策に応用しているところである。我々が所属する国立感染症研究所には国内で発生したこれらの3類感染症関連株のほとんどが送付されることから、2011年にヨーロッパで発生した EHEC O104:H4 アウトブレイクにおいては、日本での発生を監視する目的で、国内の EHEC O104:H4 の分離状況の把握と病原因子遺伝子の有無を調べた。この EHEC O104:H4 アウトブレイク株は、EHEC と腸管凝集性大腸菌のハイブリッドタイプの ESBL 産生菌であったため、EHEC と腸管凝集性大腸菌それぞれに特有の病原因子の遺伝子を調べるとともに、薬剤感受性パターンならびに ESBL 産生遺伝子の有無を調べることが必要であった。幸いにも日本への上陸はなかったが、このアウトブレイクを発端に ESBL 産生性の EHEC の存在が広く認知され、その後、国内外で ESBL 産生 EHEC の分離が多数報告されるようになった。2016年時点において、国内で、ESBL 産生 EHEC によるアウトブレイク発生の報告はない。EHEC 感染者の散発事例においては、耐性機構の解析を含むいくつかの論文や報告がみられるのだが(2、3)、国内全体における ESBL 産生 EHEC の拡散状況や細菌学的特徴を把握するための科学的データは十分でない。以上の背景から、EHEC をはじめ下痢原性大腸菌の薬剤耐性に関する今後の対策のためには、全国的な規模における分布・拡散状況の把握ならびに細菌学的特徴の詳細な解析が重要な科学的根拠となると考えられる。

最近、我々は、一般社会において EHEC の健康保菌者がどの程度存在するのか、そして、どのような細菌学的特徴を持った EHEC がヒトに病気を引き起こさず保菌されているのかを調べた。健康者 47 万人以上を調べた結果、EHEC 保菌者(398名)の発生は 10 万人あたり約 84.2 人であった(4)。これらの EHEC の細菌学的特徴(血清型、ベロ毒素型等)は、感染症状を呈する患者由来の EHEC とは大きく異なっていたが、動物由来 EHEC や尿路感染症由来 EHEC に類似した特徴が多数確認された(4)。これら健康保菌者由来 EHEC について、薬剤耐性、特に ESBL 産生に係る解析を行うことにより、国内における ESBL 産生 EHEC の拡散状況ならびにその細菌学的特徴の実態を明らかにすることが可能となる。これらの知見は、今後どのような細菌学的特徴を持つ EHEC に ESBL 産生遺伝子が伝播・拡散しやすく、動向に注視が必要であるかを示唆するだろう。

国立感染症研究所では、毎年、日本全国で分離された下痢原性大腸菌(主に EHEC: 約 3,000 株)が収集される。現在のところ、流行株や広域アウトブレイク株の探知を目的として、血清型・ベロ毒素型などの細菌学的特徴の解析や分子疫学解析を実施しているが、薬剤耐性株に関するモニタリングの実施には至っていない。また、院内感染症対策サーベイランス JANIS においては、参加医療機関による第三世代セファロsporin・フルオロキノロン・カルバペネム耐性大腸菌の検出報告までとなっている。本研究では、患者由来下痢原性大腸菌(特に EHEC)および患者関連株の菌株解析の前段階として、健康保菌者由来 EHEC の ESBL 産生株を中心とした薬剤耐性に関する菌株解析を進め、薬剤耐性下痢原性大腸菌の実態解明ならびに動向把握を目指

す。

2. 研究の目的

近年、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌の流行に伴う多剤耐性化やニューデリーメタロ- β -ラクタマーゼ 1 (NDM-1) 産生菌の出現などの問題が国際的に深刻化している。プラスミド上に存在する ESBL/NDM-1 産生遺伝子は、食中毒起因細菌である下痢原性大腸菌の間で伝播・拡散していく危険性を持つ。しかしながら、現在のところ、国内の ESBL/NDM-1 産生下痢原性大腸菌に関する実態・全体像は不明な点が多い。本研究では、全国的な規模における ESBL 産生腸管出血性大腸菌 EHEC の分布・拡散状況ならびに細菌学的特徴の実態把握と耐性機構の詳細な解析を行い、薬剤耐性病原性大腸菌について、今後の方針ならびに対策の基盤となる科学的データを提示する。

3. 研究の方法

(1) **ESBL 産生株のスクリーニング** セフトキシム (CTX) 1 mg/L および 4mg/L を添加した寒天培地に健常者由来 EHEC 399 菌株を塗抹・培養し、発育した菌株について、薬剤感受性試験および ESBL 産生 EHEC の解析対象株とした。

(2) **PCR 法を用いた ESBL 型別** 健常者由来 EHEC 399 菌株について、CTX-M-1 group、CTX-M-2 group、CTX-M-8 group および CTX-M-9 group の各遺伝子 6 種類に対する特異的なプライマーを用いて、PCR 法により β -ラクタマーゼ遺伝子を検出した (表 1)。

表1 *bla*CTX-M の検出に使用した PCR プライマーセット

CTX-M 型	primer name	primer sequence
CTX-M-1 型 ^a	CTX-M-1-F	5 -GCT GTT GTT AGG AAG TGT GC-3
	CTX-M-1-R	5 -CCA TTG CCC GAG GTG AAG-3
CTX-M-2 型 ^b	CTX-M-2-F	5 -ACG CTA CCC CTG CTA TTT-3
	CTX-M-2-R	5 -CCT TTC CGC CTT CTG CTC-3
CTX-M-8 型	CTX-M-8-F	5 -CGG ATG ATG CTA ATG ACA AC-3
	CTX-M-8-R	5 -GTC AGA TTG CGA AGC GTC-3
CTX-M-9 型 ^c	CTX-M-9-F	5 -GCA GAT AAT ACG CAG GTG-3
	CTX-M-9-R	5 -CGG CGT GGT GGT GTC TCT-3

^aThe PCR primers used can detect genes for CTX-M-1 and several variants, such as CTX-M-3 and CTX-M-15.

^bThe PCR primers used can detect genes for CTX-M-2 and several variants, such as CTX-M-20 and CTX-M-31.

^cThe PCR primers used can detect genes for CTX-M-9 and several variants, such as CTX-M-14 and CTX-M-16.

(3) **薬剤感受性試験** 薬剤耐性表現型を特定するため、Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) に準拠したディスク法により試験を実施し、MIC を測定した。供試薬剤は、アンピシリン (ABPC)、ストレプトマイシン (SM)、テトラサイクリン (TC)、シプロフロキサシン (CPFX)、カナマイシン (KM)、セフトキシム (CTX)、クロラムフェニコール (CP)、ST 合剤 (スルファメトキサゾール/トリメトプリム) (ST)、セフトジジム (CAZ)、ゲンタマイシン (GM)、ナリジクス酸 (NA)、セファロチン (CET)、ホスホマイシン (FOM)、アジスロマイシン (AZM)、セフォキシチン (CFX)、アミカシン (AN)、イミペネム (IPM)、メロペネム (MEPM) の 18 薬剤とした。

(4) **細菌学的特徴の解析** 健常者由来 EHEC の血清型、ペロ毒素型 (*stx1 type*, *stx2 type*, *stx1 stx2 type*)、主要な接着因子 (*eae*, *saa*, *Eib*) の保有については、以前の研究結果において解析した (4)。さらに詳細な細菌学的特徴を付加するため *stx1 stx2* のサブタイピングおよび病原因子 subtilase cytotoxin (*subA*)、enteroaggregative heat-stable toxin I (*astA*)、hemolysin (*hlyA*) 等の解析を実施した。

- i. ***stx1 stx2* 遺伝子のサブタイピング** *stx1 stx2* 遺伝子のサブタイプには *stx1a*, *stx1c*, *stx1d*, *stx2a*, *stx2b*, *stx2c*, *stx2d*, *stx2e*, *stx2f*, *stx2g* が存在し、ヒト由来 EHEC において比較的検出されるサブタイプは *stx1a*, *stx2a*, *stx2c* であることから、デンマークの Statens Serum Institut (SSI) によってデザインされたそれぞれの検出プライマーを用いた PCR を実施し、サブタイプを決定した。
- ii. **病原因子の解析** 先行の研究において、病原因子 *eae*, *saa*, *Eib*, *agg* の保有の有無を調べており、本研究においては Rsubtilase cytotoxin (*subA*) の特異的プライマーを用いて PCR を実施し保有の有無を調べた (4)。

(5) **全ゲノム解析** ESBL 産生 EHEC 解析のための対象株について、ゲノム DNA 抽出を行い、Nextera XT DNA Library Prep Kit (illumina) または QIAseq FX DNALibraryKit (QIAGEN) を用いてライブラリー調製を行った。作製したライブラリーを使用して、MiSeq (illumina) によってペアエンドシーケンシング (150-mer x 2) を行った。得られた全ゲノム情報 (ショートリード) を用いて、in silico による細菌学的な特性評価 (血清型、phylogroup、病原性因子、薬剤耐性遺伝子の検出及び決定) を実施した。

4. 研究成果

(1) 健康者由来の EHEC399 株について ESBL 産生株のスクリーニングを行った結果、2 株 (EHEC No.97 及び No.1158) が CTX 1 µg/mL ならびに 4µg/mL を添加した培地における発育が認められた (表 2)。

表 2 ESBL 産生株のスクリーニング及び PCR 法を用いた ESBL 型別の結果

No.	<i>vtx</i> variants	O-group (anti-serum)	<i>subA</i>	CTX-M-1 group	CTX-M-9 group	CTX-M-2 group	CTX-M-8 group	Growth with CTX-1	Growth with CTX-4
97	<i>vtx2a vtx2d</i>	O25	-	-	-	-	+	+	+
1158	<i>vtx2g</i>	O15	-	-	-	+	-	+	+

(2) PCR 法を用いた ESBL 型別を実施した結果、CTX-M-1 group で 1 株 (No.549) CTX-M-2 group で 1 株 (No.1158) CTX-M-8 group で 1 株 (No.97) がそれぞれ PCR 陽性となった (表 2)。したがって、培養法および PCR 法を用いたスクリーニングで検出された 2 株 (No.97 及び No.1158) を薬剤感受性試験および ESBL 産生 EHEC の解析対象株とした。

(3) 薬剤感受性試験の結果を表 3 に示した。EHEC No.97 は AMPC、CTX、CET 耐性、EHEC No.1158 は AMPC、SM、TC、CTX、CET 耐性であった。

表 3 分離された EHEC の薬剤感受性

薬剤感受性ディスク	No.97	No.1158
ABPC	R	R
SM	S	R
TC	S	R
CPFX	S	S
KM	S	S
CTX	R	R
CP	S	S
ST	S	S
CAZ	S	S
GM	S	S
NA	S	S
CET	R	R
FOM	S	S
AZM	S	S
CFX	S	S
AN	S	S
IPM	S	S
MEPM	S	S

(4) 細菌学的特徴を解析した結果、EHEC No.97 は血清群 O25、*vtx* サブタイプ *vtx2a vtx2d*、EHEC No.1158 は血清群 O15、*vtx* サブタイプ *vtx2g* であり、既知の 5 種類の病原因子の保有は認められなかった (表 2)。

(5) 全ゲノム解析

得られた全ゲノム情報をもとに, Center for Genomic Epidemiology (<http://www.genomicepidemiology.org/>) の解析ツールである SerotypeFinder-2.0、VirulenceFinder-2.0、ResFinder-3.1により、in silico 血清型別、病原因子検索、薬剤耐性因子検索を行った。ゲノム情報から推定される血清型は、EHEC No.97 O8:H28、EHEC No.1158 O15:H16であった。薬剤耐性因子検索の結果を表4に示した。

表4 Identification of acquired antimicrobial resistance genes in the genome of EHEC No.97 and No.1158

EHEC	Resistance gene	Class	Phenotype
No. 97	<i>blaCTX-M-8</i>	Beta-Lactamase	Ampicillin, Cephalosporin, Ceftiofur, Cefotaxime, Ceftazidime, Cephalosporin, Monobactam, Penicillin, Ceftriaxone
	<i>sul1</i>	Sulphonamide	Sulfamethoxazole
No. 1158	<i>blaCTX-M-2</i>	Beta-Lactamase	Ampicillin, Cephalosporin, Ceftiofur, Cefotaxime, Ceftazidime, Cephalosporin, Monobactam, Penicillin, Ceftriaxone
	<i>aadA2</i>	Aminoglycoside	Spectinomycin, Streptomycin
	<i>tet(A)</i>	Tetracycline	Tetracycline

これまでに一般社会における EHEC の健康保菌者の割合を明らかにするため、健常者 47 万人以上を調べ、EHEC 保菌者 (398 名) の発生は 10 万人あたり約 84.2 人であることを示した (4)。本研究では、これら健康保菌者由来 EHEC 398 株中において 2 株の ESBL 産生 EHEC が確認されたことから、日本において健常者が CTX 耐性 EHEC を保菌する割合は約 0.5% であることが示唆された。当該株の細菌学的特徴 (血清型、ベロ毒素型、保有する病原因子の種類等) および ESBL 型を調べた結果、CTX-M8 group に属する EHEC O25 (Genomic Serotype O8:H28) *vtx2a vtx2d* 株、CTX-M2 group に属する EHEC O15 (Genomic Serotype O25:H16) *vtx2g* 株であることが明らかとなった。EHEC O15 (もしくは O8) および O25 は、EHEC の無症状保菌者において稀に検出される血清群であり、他の下痢起因性大腸菌や泌尿器疾患等由来大腸菌として検出されることが多い。当該株はそれぞれ VT2 遺伝子を保有するが、他の *vtx* サブタイプと比較すると病原性が低い *vtx2a vtx2d* 及び *vtx2g* であった。これらの知見は、健康保菌者由来 EHEC における国内における ESBL 産生 EHEC の拡散状況ならびにその細菌学的特徴の実態を明らかにするための科学的基盤の構築に寄与することが期待される。

< 引用文献 >

- (1) Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, an der Heiden M, Bernard H, Fruth A, Prager R, Spode A, Wadl M, Zoufaly A, Jordan S, Kemper MJ, Follin P, Müller L, King LA, Rosner B, Buchholz U, Stark K, Krause G; HUS Investigation Team. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med*. 365:1771-80. 2011
- (2) 大塚昌信, 吉田美江子, 井澤雅子, 宇野拓, 山口之利, 四宮範明, 石井良和, 山口恵三, 橋詰直孝. Vero 毒素と基質特異性拡張型 -ラクタマーゼ(ESBL)を同時に産生する *Escherichia coli* O26 の 1 症例. *臨床微生物*. 15:15-19. 2005.
- (3) 山口友美, 木村葉子, 矢崎知子, 後藤郁男, 畠山敬, 沖村容子. 基質特異性拡張型 -ラクタマーゼを産生する 腸管出血性大腸菌 O15 の遺伝子解析. *宮城県保健環境センター年報*. 30:27-30. 2012.
- (4) Morita-Ishihara T, Iyoda S, Iguchi A, Ohnishi M. Secondary Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infection, Japan, 2010-2012. *Emerging Infectious Diseases*. 22:2181-2184. 2016.
- (5) 泉谷秀昌, 李謙一, 伊豫田淳, 明田幸宏. 2021 年に分離された腸管出血性大腸菌の MLVA 法による解析. *IASR*. 43:108-109. 2022.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Arimizu Y, Kirino Y, Sato MP, Uno K, Sato T, Gotoh Y, Auvray F, Brugere H, Oswald E, Mainil JG, Anklam KS, Dopfer D, Yoshino S, Ooka T, Tanizawa Y, Nakamura Y, Iguchi A, Morita-Ishihara T, Ohnishi M, Akashi K, Hayashi T, Ogura Y	4. 巻 29
2. 論文標題 Large-scale genome analysis of bovine commensal Escherichia coli reveals that bovine-adapted E. coli lineages are serving as evolutionary sources of the emergence of human intestinal pathogenic strains.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genome Research	6. 最初と最後の頁 1495-1505
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/gr.249268.119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Matsukawa M., Igarashi M., Watanabe H., Qin L., Ohnishi M., Terajima J., Iyoda S., Morita-Ishihara T., Tateda K., Ishii Y., Saga T., Aoki K., Bonomo R. A.	4. 巻 147
2. 論文標題 Epidemiology and genotypic characterisation of dissemination patterns of uropathogenic Escherichia coli in a community	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Epidemiology and Infection	6. 最初と最後の頁 e148
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1017/S0950268819000426	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Lee KI, Morita-Ishihara T, Iyoda S, Ogura Y, Hayashi T, Sekizuka T, Kuroda M, Ohnishi M; EHEC Working Group in Japan	4. 巻 8
2. 論文標題 A Geographically Widespread Outbreak Investigation and Development of a Rapid Screening Method Using Whole Genome Sequences of Enterohemorrhagic Escherichia coli O121.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 701 (1-9)
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fmicb.2017.00701.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kabeya H, Sato S, Oda S, Kawamura M, Nagasaka M, Kuranaga M, Yokoyama E, Hirai S, Iguchi A, Ishihara T, Kuroki T, Morita-Ishihara T, Iyoda S, Terajima J, Ohnishi M, Maruyama S	4. 巻 79
2. 論文標題 Characterization of Shiga toxin-producing Escherichia coli from feces of sika deer (Cervus nippon) in Japan using PCR binary typing analysis to evaluate their potential human pathogenicity.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 834-841
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.16-0568.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Lee KI, Morita-Ishihara T, Izumiya H, Iyoda S, Ohnishi M	4. 巻 33
2. 論文標題 Molecular epidemiological analyses using whole genome sequencing of enterohemorrhagic Escherichia coli	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 化学療法の領域	6. 最初と最後の頁 137-141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Tomoko Morita-Ishihara, Sunao Iyoda, Jun Terajima, Hidemasa Izumiya, Makoto Ohnishi, EHEC Working group
2. 発表標題 The increased incidence and epidemic strain of Shiga toxin-producing Escherichia coli O146 infection in Japan
3. 学会等名 10th International Symposium on Shiga Toxin (Verocytotoxin) Producing Escherichia coli Infections agnosticians (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------