

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08818

研究課題名（和文）髄膜炎菌における薬剤感受性データの構築及びペニシリン耐性化機構の解明

研究課題名（英文）Antimicrobial susceptibility and penicillin resistance mechanism in the Japanese clinical isolates of *Neisseria meningitidis*

研究代表者

齋藤 良一（SAITO, Ryoichi）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：00581969

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）は重症度が高く、集団感染事例も多いため公衆衛生的に注視される疾病である。しかし、本邦ではその原因菌である髄膜炎菌の薬剤耐性に関する実態把握は遅れている。また本菌のペニシリン系薬剤耐性化機構は未解明な部分も多い。本研究により、全国で収集されたIMD由来87株において、ペニシリン非感受性株は約47%を占めるが、セフトリアキソンは全て感受性であることが確認された。またペニシリン耐性化は、penA9やpenA33など特定のpenAモザイク配列に起因すると示唆された。更に、主要な6血清群の迅速測定系を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、本邦IMD症例に対する治療・予防に関する指針改定の情報基盤となる。また本研究成果により、抗菌薬適正使用が推進・強化されることで、ペニシリン系抗菌薬（PC）耐性を含む薬剤耐性の発生・拡散抑止に繋がるほか、PC耐性化機構の解明を通して耐性機構を回避する新規薬剤開発や菌株疫学調査の一層の迅速簡便化に貢献すると期待できる。

研究成果の概要（英文）：Invasive meningococcal disease (IMD) is a disease that involves high public health concerns due to its high mortality and outbreaks. However, in Japan, understanding the status of antimicrobial resistance among the causative meningococci has been delayed. Furthermore, the mechanism of penicillin resistance remains largely unknown. Among the 87 IMD-derived strains collected nationwide, penicillin-nonsusceptible strains were approximately 50%, but no ceftriaxone-nonsusceptible strain was detected. Penicillin resistance was suggested to be due to specific penA mosaic sequences such as penA9 and penA33. Furthermore, a rapid assay system for the major six serogrouping was established.

研究分野：細菌学、感染症学

キーワード：髄膜炎菌 侵襲性髄膜炎菌感染症 ペニシリン系抗菌薬 薬剤感受性 ペニシリン結合タンパク質 血清群別 Sequence type

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

侵襲性髄膜炎感染症 (IMD) は重症度が高く、海外では大学構内などでヒト - ヒト感染による集団感染事例が多く発生しているため、常に公衆衛生的な注視を余儀なくされている。一方、本邦では年間 40 例ほどの希少感染症であるが、2011 年や 2015 年に集団感染事例が発生しているため、IMD は決して軽視できる疾病ではない。

IMD に対する適切な抗菌薬治療は、症状の早期軽減や死亡率の減少に関わる。その治療では、ペニシリン系抗菌薬 (PC) や、第三世代セファロスポリン系抗菌薬 (3GC) が推奨されるが、近年、海外では IMD 患者由来の髄膜炎菌において、PC に対する耐性化が確認された。加えて、2017 年仏国で世界初の 3GC に対する感受性低下株 (非感性株) も分離されている。本邦では、本質的に希少疾患のため大規模な菌株数による解析が出来ておらず、PC や 3GC 耐性化が生じているか等、依然として実態把握が不十分である。しかし、本邦でも既に PC 耐性株が少数確認され、PC 耐性化が進行している可能性も否定できない。そのため、本邦由来株の PC や 3GC 感受性成績のデータ整備は IMD の経験的治療にも資するため推進すべき課題である。

一方、髄膜炎菌の PC 耐性は、これまでペニシリン結合タンパク質をコードする *penA* 遺伝子点変異に起因する機構が知られている。また、不活化酵素による PC 耐性化も報告されているが、依然として髄膜炎菌の PC や 3GC 耐性化機構は未解明な部分も多い。

### 2. 研究の目的

以上の背景から、本研究では、本邦初となる大規模な IMD 由来髄膜炎菌の PC 及び 3GC 薬剤感受性データを構築することを目的とする。更に、全ゲノム解析による PC 耐性株の細菌学的・遺伝学的特徴や PC 耐性化に関わる分子機構を明らかにする。また、当初の研究計画を進展させるため、髄膜炎菌の主要血清群を識別可能な迅速測定系を構築する。

### 3. 研究の方法

#### (1) PC、3GC 等の経年的薬剤感受性データの構築

国立感染症研究所細菌第一部 (第五室 高橋英之博士) より分与された IMD 患者由来髄膜炎菌 (1998 年 ~ 2018 年分離 87 株) に対し、E-test 法により薬剤感受性試験を実施し、欧米の臨床検査標準化機関が定める耐性ブレイクポイントをもとに、PC 及び 3GC の感性・耐性率の経年的変化を解析した。また、フルオロキノロン系やマクロライド系等の他のクラス抗菌薬に対する薬剤感受性成績も解析し、交差耐性の有無を検証した。

#### (2) PC 耐性株の全ゲノム配列取得と遺伝的特徴解析

PC 耐性株から高分子 DNA を抽出後、MiSeq シーケンサーによりそれらの全ゲノム配列を取得した。一部の PC 耐性株では、MinION シーケンサーも併用し、完全長ゲノム配列を決定した。また、本邦由来 PC 耐性株の遺伝的特徴を明確化するため、薬剤耐性や病原性に関わる情報学的解析のほか、NCBI 等の公共データベースに登録された全世界の髄膜炎菌ゲノム配列と共に分子系統解析を実施した。

#### (3) PC 耐性化に関わる分子機構の解析

PC 耐性株由来全ゲノム配列から *penA* 遺伝子配列を抽出後、PC 感性株の *penA* 遺伝子配列を決定し、双方の配列を比較することで特定の *penA* 遺伝子点変異が PC 耐性化に関与するか解析した。また、既知の PC 不活化酵素の有無も解析した。

#### (4) 髄膜炎菌の迅速血清群別法の構築

髄膜炎菌において血清群別の迅速化は IMD の治療・予防戦略において重要な役割を担う。本研究課題を更に発展させるため、国内で流行する PEN・CIP 同時耐性株が莢膜非産生であることに着目し、それらの迅速識別が可能な血清群別測定系の構築を進めるため、主要血清群 (A、B、C、W、Y および X) が識別可能な PCR-dipstick DNA chromatography (PCR-dipstick) 測定系の開発を試みた。

#### 4. 研究成果

##### (1) PC、3GC 等の経年的薬剤感受性成績

全 87 株について薬剤感受性試験を行った結果、治療で使用されるペニシリン (PEN) の耐性率は 4.6% と低値を示した。しかし、近年海外で増加している低感受性 (中間) 株も含めると 47.1% が非感性株であり海外の報告と比して高い傾向が確認された。IMD 発端者との濃厚接触者に対し予防内服に使用されるシプロフロキサシン (CIP) やアジスロマイシンの非感性株は、それぞれ 9.2% (耐性株は 5.7%) および 3.4% を占めた。一方、細菌性髄膜炎の経験的治療を含め臨床で使用頻度が高いセフトリアキソンやメロペネム、濃厚接触者の予防内服に使用されるリファンピシンでは、全株が感性を示し、これらの薬剤は未だ IMD の治療や予防に有用性が高いと考えられた。加えて、上記抗菌薬の経年的変動を MIC 幾何平均値で解析したところ、PEN でのみ経年的に上昇傾向を示したため、この抗菌薬の耐性化が進んでいると示唆された。

##### (2) PEN 耐性株の遺伝的特徴

本研究で同定した PEN 耐性株 4 株 (NIID576, NIID614, NIID620 および NIID669) の PEN MIC は 0.38-0.5 mg/L であり、そのうち NIID576, NIID614 および NIID620 株は CIP 耐性を示した (MIC = 0.094-0.125 mg/L)。全ゲノム解析の結果、NIID669 株 (血清型 W、2017 年分離) は ST-11 clonal complex に属し、PEN 耐性化に関わるとされる PEN 結合蛋白 2 遺伝子 (*penA*) モザイク配列 *penA9* を有していた。また比較ゲノム解析により、この株はニュージーランド由来株群と同じクラスターに分類された。近年、血清型 W、ST-11 clonal complex に属する系統は世界的に流行しており、既に日本に侵入していたことを初めて見出した。一方、PEN・CIP 耐性株 NIID576, NIID614 及び NIID620 (莢膜非産生、2014-2016 年分離) は、ST-32 clonal complex に属し、PEN 耐性化に関わるとされるが NIID669 株とは異なる *penA* モザイク配列 (*penA33*) を有し、更に CIP 耐性化に関わる DNA gyrase A アミノ酸変異 (T91I 置換等を含む) を有していた。比較ゲノム解析の結果、現時点でこれらの株は日本でのみ認められる系統であるが、マルタやニュージーランド由来の血清型 B に属する PEN 耐性 CIP 感性株群と近い遺伝的特徴を示すことが明らかとなった。

##### (3) PEN 耐性化に関わる分子機構

pubMLST データベースを利用して、PEN 非感性株 (中間耐性と耐性) が有する *penA* プロファイルを解析した。PEN 非感性株 (MIC > 0.25 mg/L) で *penA* が同定済み 132 株において、37 種のアレルパターンが同定され、それらは大きく 3 クレードに分類されることを見出した。また本研究で同定した PEN 耐性株 (4 株) は *penA9* および *penA33* に属したのに対し、PEN 中間耐性株 (37 株) では *penA22* (29 株) が最も多く、次いで *penA1* (6 株) に属した。一部の *PenA* では A510V、I515V H541N、I556V など、PEN 耐性化と関わる既知アミノ酸置換を有することが確認された。一方、海外で注視される ROB-1 ペニシリナーゼは同定されないため、本邦の PEN 耐性化は特定の *penA* モザイク配列に起因すると示唆された。

(1) ~ (3) の一部の成果は Microbiology Spectrum 誌で報告した (DOI:

<https://doi.org/10.1128/spectrum.00627-22>)

##### (4) PCR-dipstick 測定系による髄膜炎菌の血清群別

本研究を当初計画より発展させるため、主要血清群（A、B、C、W、YおよびX）が識別可能な PCR-dipstick 測定系を構築後、血清群が既知である髄膜炎菌 116 株（莢膜非産生株を含む）を用いて PCR-dipstick 測定系による血清群別を行った。その結果、PCR-dipstick 測定系による結果は既知データと一致した。また、髄膜炎菌以外のナイセリア属菌種および細菌性髄膜炎の原因菌種（29 株）を用いて特異性を検証した結果、いずれも陽性バンドも認めなかった。一方、髄膜炎菌由来 DNA や菌液を用いて最低検出感度を確認したところ、既報で示された multiplex PCR 法等の性能とほぼ同等の成績を示した。以上より、本研究で構築した PCR-dipstick 測定系は迅速簡便に主要血清群を識別できる性能をもつと示唆された。今後は論文化を進めると共に、臨床検体を用いて本測定系を検証し、西アフリカなど医療資源が乏しい IMD 高流行地域での実装を目指す。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Saito Ryoichi, Nakajima Jun, Prah Isaac, Morita Masatomo, Mahazu Samiratu, Ota Yusuke, Kobayashi Ayuka, Tohda Shuji, Kamiya Hajime, Takahashi Hideyuki, Ohnishi Makoto	4. 巻 10
2. 論文標題 Penicillin- and Ciprofloxacin-Resistant Invasive Neisseria meningitidis Isolates from Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microbiology Spectrum	6. 最初と最後の頁 e0062722
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/spectrum.00627-22	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 Ota Yusuke, Prah Isaac, Nukui Yoko, Koike Ryuji, Saito Ryoichi	4. 巻 88
2. 論文標題 blaKPC-2-Encoding IncP-6 Plasmids in Citrobacter freundii and Klebsiella variicola Strains from Hospital Sewage in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Applied and Environmental Microbiology	6. 最初と最後の頁 e0001922
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/aem.00019-22	査読の有無 有
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 -
1. 著者名 Prah Isaac, Nukui Yoko, Yamaoka Shoji, Saito Ryoichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Emergence of a High-Risk Klebsiella michiganensis Clone Disseminating Carbapenemase Genes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 880248
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fmicb.2022.880248	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 Ota Yusuke, Sassa Chihiro Tani, Kashiwagi Masayo, Okawara Chikako, Tohda Shuji, Saito Ryoichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Complete Genome Sequence of an Enterobacter roggenkampii Strain with Reduced Carbapenem Susceptibility Isolated from a Home-Visit Nursing Agency	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microbiology Resource Announcements	6. 最初と最後の頁 e0035322
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/mra.00353-22	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 Ota Yusuke, Okada Reina, Takahashi Hideyuki, Saito Ryoichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Molecular detection of fluoroquinolone-resistant <i>Neisseria meningitidis</i> by using mismatched PCR-restriction fragment length polymorphism technique	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 911911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2022.911911	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 Mahazu Samiratu, Prah Isaac, Ota Yusuke, Hayashi Takaya, Nukui Yoko, Suzuki Masato, Hoshino Yoshihiko, Akeda Yukihiro, Suzuki Toshihiko, Ishino Tomoko, Ablordey Anthony, Saito Ryoichi	4. 巻 10
2. 論文標題 <i>Klebsiella</i> Species and <i>Enterobacter cloacae</i> Isolates Harboring <i>bla</i> <sub>OXA-181</sub> and <i>bla</i> <sub>OXA-48</sub> : Resistome, Fitness Cost, and Plasmid Stability	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microbiology Spectrum	6. 最初と最後の頁 e0332022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/spectrum.03320-22	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 Ota Yusuke, Hongou Natsune, Nukui Yoko, Koike Ryuji, Tohda Shuji, Saito Ryoichi	4. 巻 72
2. 論文標題 Evaluation of polymerase chain reaction-based open reading frame typing method for the clonality investigation of <i>Clostridioides difficile</i> isolates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anaerobe	6. 最初と最後の頁 102462 ~ 102462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anaerobe.2021.102462	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Mahazu Samiratu, Prah Isaac, Ayibieke Alafate, Sato Wakana, Hayashi Takaya, Suzuki Toshihiko, Iwanaga Shiroh, Ablordey Anthony, Saito Ryoichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Possible Dissemination of <i>Escherichia coli</i> Sequence Type 410 Closely Related to B4/H24RxC in Ghana	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 770130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2021.770130	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 Prah Isaac, Ayibieke Alafate, Mahazu Samiratu, Sassa Chihiro Tani, Hayashi Takaya, Yamaoka Shoji, Suzuki Toshihiko, Iwanaga Shiroh, Ablordey Anthony, Saito Ryoichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Emergence of oxacillinase-181 carbapenemase-producing diarrheagenic <i>Escherichia coli</i> in Ghana	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Emerging Microbes & Infections	6. 最初と最後の頁 865 ~ 873
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/22221751.2021.1920342	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 Mahazu Samiratu, Sato Wakana, Ayibieke Alafate, Prah Isaac, Hayashi Takaya, Suzuki Toshihiko, Iwanaga Shiroh, Ablordey Anthony, Saito Ryoichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Insights and genetic features of extended-spectrum beta-lactamase producing <i>Escherichia coli</i> isolates from two hospitals in Ghana	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-05869-6	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 Takahashi Hideyuki, Nakamura Masaki, Matsumoto Yuko, Yoshino Shuji, Kakita Tetsuya, Shimuta Ken, Kamiya Hajime, Saito Ryoichi, Ohnishi Makoto	4. 巻 27
2. 論文標題 Development of a simple and cost-effective gel-based duplex PCR method to identify both encapsulated and unencapsulated <i>Neisseria meningitidis</i> applicable under resource-limited conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 773 ~ 777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2021.01.013	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 小林亜由香, 中島 淳, 大塚 武, 飯草正実, 酒井雄一郎, 佐多 章, 大城健哉, 菊地孝司, 菊池 俊, 松本裕子, 宮原聖奈, 宮平勝人, 神谷 元, 高橋英之, 東田修二, 齋藤良一	4. 巻 31
2. 論文標題 市販輸送培地における <i>Neisseria meningitidis</i> 生菌数の経時的変動	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本臨床微生物学会雑誌	6. 最初と最後の頁 108 ~ 112
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 有
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 -

1. 著者名 Ayibieke Alafate, Kobayashi Ayumi, Suzuki Masato, Sato Wakana, Mahazu Samiratu, Prah Isaac, Mizoguchi Miyuki, Moriya Kyoji, Hayashi Takaya, Suzuki Toshihiko, Iwanaga Shiroh, Ablordey Anthony, Saito Ryoichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Prevalence and Characterization of Carbapenem-Hydrolyzing Class D $\beta$ -Lactamase-Producing Acinetobacter Isolates From Ghana	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 587398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2020.587398	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 Prah Isaac, Ayibieke Alafate, Nguyen Thi Thu Huong, Iguchi Atsushi, Mahazu Samiratu, Sato Wakana, Hayashi Takaya, Yamaoka Shoji, Suzuki Toshihiko, Iwanaga Shiroh, Ablordey Anthony, Saito Ryoichi	4. 巻 74
2. 論文標題 Virulence Profiles of Diarrheagenic Escherichia coli Isolated from the Western Region of Ghana	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 115 ~ 121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2020.356	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Okamoto Koh, Ayibieke Alafate, Saito Ryoichi, Ogura Kenichi, Magara Yuki, Ueda Reiko, Ogawa Hina, Hatakeyama Shuji	4. 巻 26
2. 論文標題 A nosocomial cluster of Roseomonas mucosa bacteremia possibly linked to contaminated hospital environment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 802 ~ 806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.03.007	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Mizoguchi Miyuki, Matsumoto Yoshimi, Saito Ryoichi, Sato Tomoaki, Moriya Kyoji	4. 巻 26
2. 論文標題 Direct antibiotic susceptibility testing of blood cultures of gram-negative bacilli using the Drug Susceptibility Testing Microfluidic (DSTM) device	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 554 ~ 562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.01.014	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Okada Yuta, Okugawa Shu, Ikeda Mahoko, Kobayashi Tatsuya, Saito Ryoichi, Higurashi Yoshimi, Moriya Kyoji	4. 巻 2
2. 論文標題 Genetic diversity and epidemiology of accessory gene regulator loci in <i>Clostridioides difficile</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Access Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/acmi.0.000134	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 Ota Yusuke, Okada Reina, Takahashi Hideyuki, Saito Ryoichi	4. 巻 29
2. 論文標題 A mismatch amplification mutation assay for specific detection of ciprofloxacin-resistant <i>Neisseria meningitidis</i>	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 562 ~ 564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2023.02.004	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Ota Yusuke, Prah Isaac, Mahazu Samiratu, Gu Yoshiaki, Nukui Yoko, Koike Ryuji, Saito Ryoichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Novel insights into genetic characteristics of blaGES-encoding plasmids from hospital sewage	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 1209195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2023.1209195	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 Takahashi Hideyuki, Morita Masatomo, Kamiya Hajime, Fukusumi Munehisa, Yasuda Mitsuru, Sunagawa Masatomi, Nakamura-Miwa Haruna, Ohama Yuki, Shimuta Ken, Ohnishi Makoto, Saito Ryoichi, Akeda Yukihiko	4. 巻 67
2. 論文標題 Emergence of ciprofloxacin- and penicillin-resistant <i>Neisseria meningitidis</i> isolates in Japan between 2003 and 2020 and its genetic features	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 e00744-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/aac.00744-23	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Kawamura Taira, Prah Isaac, Mahazu Samiratu, Ablordey Anthony, Saito Ryoichi	4. 巻 89
2. 論文標題 Types A and F Clostridium perfringens in healthcare wastewater from Ghana	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Applied and Environmental Microbiology	6. 最初と最後の頁 e0161923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/aem.01619-23	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Yamazaki Azusa, Nukui Yoko, Kameda Takahiro, Saito Ryoichi, Koda Yuki, Ichimura Naoya, Tohda Shuji, Ohkawa Ryunosuke	4. 巻 13
2. 論文標題 Variation in presepsin and thrombomodulin levels for predicting COVID-19 mortality	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-48633-0	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 -

[学会発表] 計42件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 Yikeshan Yalikun, Isaac Prah, Samiratu Mahazu, Yusuke Ota, Anthony Ablordey, Ryoichi Saito
2. 発表標題 Characterization of extended-spectrum $\beta$ -lactamase producing Klebsiella pneumoniae from Ghana
3. 学会等名 The 17th Congress of Asian Society for Clinical Pathology and Laboratory Medicine (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kayo Yamada, Alafate Ayibieke, Samiratu Mahazu, Isaac Prah, Yusuke Ota, Yoko Nukui, Ryuji Koike, Shuji Tohda, Ryoichi Saito
2. 発表標題 Genetic and phenotypic features of Staphylococcus epidermidis ST2 bloodstream isolates from Tokyo
3. 学会等名 The 17th Congress of Asian Society for Clinical Pathology and Laboratory Medicine (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taira Kawamura, Akari Samejima, Yukino Usui, Issac Prah, Samiratu Mahazu, Yusuke Ota, Ryoichi Saito
2. 発表標題 Role of cyclic-di-AMP phosphodiesterase on vancomycin susceptibility and growth in <i>Clostridioides difficile</i>
3. 学会等名 The 17th Congress of Asian Society for Clinical Pathology and Laboratory Medicine (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yusuke Ota, Reina Okada, Hideyuki Takahashi, Ryoichi Saito
2. 発表標題 Rapid and simple PCR-RFLP assay for detecting a mutation at codon 91 of <i>gyrA</i> in <i>Neisseria meningitidis</i>
3. 学会等名 The 17th Congress of Asian Society for Clinical Pathology and Laboratory Medicine (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Samiratu Mahazu, Isaac Prah, Yusuke Ota, Takaya Hayashi, Yoko Nukui, Masato Suzuki, Yoshihiko Hoshino, Yukihiro Akeda, Toshihiko Suzuki, Tomoko Ishino, Anthony Ablordey, Ryoichi Saito
2. 発表標題 <i>Klebsiella</i> species and <i>Enterobacter cloacae</i> isolates harbouring blaOXA-181 and blaOXA-48: resistome, fitness cost, and plasmid stability
3. 学会等名 The 17th Congress of Asian Society for Clinical Pathology and Laboratory Medicine (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yikeshan Yalikun, Isaac Prah, Samiratu Mahazu, Yusuke Ota, Ryoichi Saito
2. 発表標題 Genomic and population insight of ESBL-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> from Ghana
3. 学会等名 第34回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Samiratu Mahazu, Isaac Prah, Yusuke Ota, Takaya Hayashi, Yoko Nukui, Masato Suzuki, Yoshihiko Hoshino, Yukihiro Akeda, Toshihiko Suzuki, Tomoko Ishino, Anthony Ablordey, Ryoichi Saito
2. 発表標題 Genetic analysis of carbapenemase-producing <i>Enterobacter cloacae</i> and <i>Klebsiella</i> species
3. 学会等名 第34回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Isaac Prah, Ayaha Suzuki, Samiratu Mahazu, Yusuke Ota, Anthony Ablordy, Ryoichi Saito
2. 発表標題 Molecular characterization of carbapenem resistant isolates from hospital sewage samples in Ghana
3. 学会等名 第34回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松葉美帆、太田悠介、齋藤良一
2. 発表標題 迅速簡便な <i>Neisseria meningitidis</i> の同定および血清群別測定系の開発
3. 学会等名 第34回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山田華代, Alafate Ayibieke, Samiratu Mahazu, Isaac Prah, 山田景土, 荻原真二, 太田悠介, 貫井陽子, 東田修二, 齋藤良一
2. 発表標題 世界的流行系統のメチシリン耐性 <i>S. epidermidis</i> における薬剤耐性および病原性の解析
3. 学会等名 第34回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安永慶、太田悠介、齋藤良一
2. 発表標題 MiniSeqシステムによる16S rRNA V4領域を標的とした菌叢解析の有用性評価
3. 学会等名 第34回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河村 平、鮫島朱里、臼井雪乃、Isaac Prah, Samiratu Mahazu,太田悠介、齋藤良一
2. 発表標題 Clostridioides difficileのバンコマイシン耐性化機序に関する研究
3. 学会等名 第34回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 太田悠介、齋藤良一
2. 発表標題 ミスマッチPCR法を用いたNeisseria meningitidisのciprofloxacin耐性に関わるgyrA変異検出法の構築
3. 学会等名 第34回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 太田悠介、佐々(谷)千尋、東田修二、齋藤良一
2. 発表標題 訪問看護事業所の流し台より分離されたイミペネム低感受性Enterobacter roggenkampiiの全ゲノム解析
3. 学会等名 第34回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 古屋瑠菜、小川道永、齋藤良一、明田幸宏
2. 発表標題 肺炎球菌感染における糖鎖結合タンパクの機能解析
3. 学会等名 第96回日本細菌学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Samiratu Mahazu, Wakana Sato, Alafate Ayibieke, Isaac Prah, Takaya Hayashi, Toshihiko Suzuki, Shiroh Iwanaga, Anthony Ablordey, Ryoichi Saito
2. 発表標題 Genetic Features of Extended-spectrum Beta-lactamase Producing Escherichia coli from Two Hospitals in Ghana
3. 学会等名 World Microbe Forum 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Isaac Prah, Alafate Ayibieke, Samiratu Mahazu, Chihiro Tani Sassa, Takaya Hayashi, Toshihiko Suzuki, Shiroh Iwanaga, Shoji Yamaoka, Anthony Ablordey, Ryoichi Saito
2. 発表標題 Emergence of Oxacillinase-181Carbapenemase-producing Diarrheagenic Escherichia coli in Ghana
3. 学会等名 World Microbe Forum 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤良一、中島淳、小林亜由香、神谷 元、東田修二、高橋英之
2. 発表標題 侵襲性髄膜炎菌感染症患者由来髄膜炎菌の薬剤感受性成績
3. 学会等名 第95回日本感染症学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田華代、太田悠介、山田景土、荻原真二、貫井陽子、小池竜司、東田修二、齋藤良一
2. 発表標題 血流感染症患者由来メチシリン耐性 <i>S. epidermidis</i> におけるゲノム解析
3. 学会等名 第70回日本感染症学会東日本地方会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 太田悠介、本郷夏音、貫井陽子、小池竜司、東田修二、齋藤良一
2. 発表標題 PCR-based ORF Typing法を用いた <i>Clostridioides difficile</i> の分子疫学解析の検討
3. 学会等名 第70回日本感染症学会東日本地方会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤良一
2. 発表標題 SCCmec型分類に資するメチシリン耐性表皮ブドウ球菌のゲノミクス研究
3. 学会等名 第68回日本臨床検査医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大戸美穂、池町真実、山本 剛、二村絢子、池成拓哉、竹川啓史、太田悠介、齋藤良一
2. 発表標題 血液培養から <i>Moraxella catarrhalis</i> が検出された急性中耳炎患児の1症例
3. 学会等名 第33回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 太田悠介、貫井陽子、東田修二、齋藤良一
2. 発表標題 Clostridioides difficileの分子疫学解析におけるPCR-based ORF Typing法の有用性の検討
3. 学会等名 第33回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本庄優子、小川道永、古屋瑠菜、齋藤良一、明田幸宏、竹山春子、大西 真
2. 発表標題 肺炎球菌が産生するH2O2と宿主との相互作用に関する解析
3. 学会等名 第95回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Isaac Prah, Alafate Ayibieke, Samiratu Mahazu, Chihiro Tani Sassa, Takaya Hayashi, Toshihiko Suzuki, Shiroh Iwanaga, Shoji Yamaoka, Anthony Ablordey, Ryoichi Saito
2. 発表標題 Whole-genome characterization of OXA-181 carbapenemase producing Escherichia coli from diarrheic patients in Ghana
3. 学会等名 第32回日本臨床微生物学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Alafate Ayibieke, Kayo Yamada, Kageto Yamada, Shinji Ogihara, Yoshibumi Aiso, Yoshiro Hadano, Yoko Nukui, Ryuji Koike, Shuji Tohda, Ryoichi Saito
2. 発表標題 Molecular characterization of S. epidermidis bloodstream isolates from two hospitals in Tokyo
3. 学会等名 第32回日本臨床微生物学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 貫井陽子, 齋藤良一, 相曽啓史, 井上健斗, 羽田野義郎, 東田修二, 小池竜司
2. 発表標題 NDM-5メタロ ラクタマーゼ・OXA-1同時産生 <i>Klebsiella oxytoca</i> 検出事例
3. 学会等名 第94回日本感染症学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuta Okada, Shu Okugawa, Mahoko Ikeda, Tatsuya Kobayashi, Ryoichi Saito, Yoshimi Higurashi, Kyoji Moriya
2. 発表標題 Genetic diversity and Epidemiology of Accessory Gene Regulator Loci in the Clinical Isolates of <i>Clostridioides difficile</i>
3. 学会等名 ASM Microbe 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Y. Nukui, R. Saito, K. Aoki, Y. Ishii, Y. Aiso, M. Shima, K. Sonobe, S. Tohda, R. Koike
2. 発表標題 Molecular Epidemiological Analysis of Multidrug-Resistant <i>Achromobacter xylosoxidans</i> that Caused an Outbreak in Japan
3. 学会等名 ASM Microbe 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miho Matsuba, Yusuke Ota, Samiratu Mahazu, Isaac Prah, Hideyuki Takahashi, Ryoichi Saito
2. 発表標題 Development of a rapid and simple assay for identification and serotyping of <i>Neisseria meningitidis</i>
3. 学会等名 The 33rd European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yusuke Ota, Isaac Prah, Samiratu Mahazu, Yoshiaki Gu, Ryuji Koike, Ryoichi Saito
2. 発表標題 Molecular characterization of blaGES-encoding plasmids from hospital sewage in Japan
3. 学会等名 The 33rd European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases ( 国際学会 )
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Taira Kawamura, Akari Samejima, Yukino Usui, Isaac Prah, Samiratu Mahazu, Yusuke Ota, Ryoichi Saito
2. 発表標題 Loss of GdpP function leads to reduced vancomycin susceptibility in <i>Clostridioides difficile</i>
3. 学会等名 The 33rd European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases ( 国際学会 )
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Samiratu Mahazu, Isaac Prah, Yusuke Ota, Takaya Hayashi, Masato Suzuki, Yoshihiko Hoshino, Yukihiro Akeda, Toshihiko Suzuki, Tomoko Ishino, Anthony Ablordey, Ryoichi Saito
2. 発表標題 Chromosomal mcr-3-related lipid A phosphoethanolamine transferases conferring colistin resistance in <i>Aeromonas</i> species from river water samples
3. 学会等名 The 33rd European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases ( 国際学会 )
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Y Nukui, C Yamamoto, T Inaba, Y Aiso, J Nakajima, S Kanehira, K Sonobe, S Tohda, Y Ota, and R Saito
2. 発表標題 Genetic Analysis of Antimicrobial Resistant Enterobacteriaceae in Travelers and Patients Who Were Treated Overseas
3. 学会等名 AMS Microbe 2023 ( 国際学会 )
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 園屋陽平、福田修、太田悠介、齋藤良一、金子幸弘
2. 発表標題 血液培養陽性時のグラム染色による推定菌種報告が初期抗菌薬選択の一助となった <i>Lactocaseibacillus paracasei</i> による感染性心内膜炎の1例
3. 学会等名 第34回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河村 平、鮫島朱里、臼井雪乃、Isaac Prah, Samiratu Mahazu, 太田悠介、齋藤良一
2. 発表標題 <i>Clostridioides difficile</i> のバンコマイシン感受性と増殖能に対するc-di-AMP加水分解酵素の役割
3. 学会等名 第52回日本嫌気性菌感染症学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 酒井幸首、Isaac Prah、太田悠介、Samiratu Mahazu、具 芳明、東田修二、齋藤良一
2. 発表標題 渡航歴無し入院患者由来NDM- 5型カルバペネマーゼ <i>Citrobacter koseri</i> のゲノム疫学解析
3. 学会等名 第17回日本臨床検査学教育学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 陳 菲、太田 悠介、具 芳明、小池 竜司、齋藤 良一
2. 発表標題 病院排水から分離されたGES型及びIMP型カルバペネマーゼ産生菌の全ゲノム解析
3. 学会等名 第17回日本臨床検査学教育学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 南菜々子、太田悠介、齋藤良一
2. 発表標題 Neisseria meningitidisのciprofloxacin耐性化に関わる分子機構
3. 学会等名 第70回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 太田悠介、齋藤良一
2. 発表標題 16S rRNAアンプリコン解析におけるショート及びロングリード解析パイプラインの比較評価
3. 学会等名 第70回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 貫井陽子、山本千恵、古川恵太郎、稲葉 亨、園部一成、東田修二、 太田悠介、齋藤良一
2. 発表標題 海外渡航・治療歴のある患者から入院時スクリーニングで分離された薬剤耐性グラム陰性桿菌の分子疫学解析
3. 学会等名 第70回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鈴木彩葉、Issac Prah、Samiratu Mahazu、太田悠介、齋藤良一
2. 発表標題 ガーナの医療排水由来カルバペネマーゼ産生菌の細菌学的及び遺伝的特性解析
3. 学会等名 第70回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京医科歯科大学国際交流ウェブサイト、ガーナ（野口記念医学研究所共同研究センター）  
[https://www.tmd.ac.jp/international/globalization/tmd\\_international\\_collaboration\\_centers/ghana/ghana.html](https://www.tmd.ac.jp/international/globalization/tmd_international_collaboration_centers/ghana/ghana.html)

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		
ガーナ	ガーナ大学野口記念医学研究所	Ghana Health Service	