

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860773

研究課題名(和文) 臨床および家畜における薬剤耐性菌の実態解明とその関連性の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the prevalence and relevance of drug-resistant bacteria in human and livestock

研究代表者

中野 竜一 (NAKANO, RYUICHI)

奈良県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：80433712

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では臨床などで蔓延する薬剤耐性菌の出現背景を包括的に解明すべく、ヒトならびに家畜(牛・豚)から分離される大腸菌を対象に解析を行った。ヒトと家畜とも臨床現場で頻用されるセフェム系薬に耐性を示すCTX-M型産生株が多く検出されたが、遺伝学的背景が異なり関連性が薄いことが判明した。さらに臨床現場で問題となっているカルバペナーゼ産生菌の迅速検出法の開発を行った。日本で開発されたLAMP法を応用することでKPC型産生菌ならびにOXA-51型産生アシネトバクターを迅速に検出することが可能となった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to evaluate the prevalence and genetic characteristics of CTX-M-producing *Escherichia coli* in fecal samples of livestock (bovine and pigs) and compare the relationship to gain insight into transmission routes. Many CTX-M-producing *E. coli* were isolated from 3rd-generation cephalosporin resistant isolates. The genetic characteristics of the isolates were identified by analyzing genotypic diversity and plasmid incompatibility type. Molecular analysis indicated that the genetic characteristics of the isolates were clearly different and the relevance between human and livestock (healthy bovine and pigs) was low. Furthermore, I have developed a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method for rapid detection of carbapenemase producers, KPC producing *Enterobacteriaceae* and OXA-51 producing *Acinetobacter*, which is problematic in clinical settings. It may be routinely applied for detection of carbapenemase producers in the clinical laboratory.

研究分野：薬剤耐性菌

キーワード：薬剤耐性菌 LAMP法 臨床分離耐性菌 家畜由来耐性菌 セフェム系薬耐性大腸菌 CTX-M型 -ラクタマーゼ

1. 研究開始当初の背景

医療現場では感染症原因菌の多剤耐性化と高度耐性化により、難治化や院内感染など生命や健康が脅かされる状況にある。これら薬剤耐性菌は医療現場のみならず、健常者からも多く分離されている。食品(肉、魚介類、農産物)や家畜、環境などからも検出されることから、知らない間に保菌者となっていることがその一因と考えられる(図1)。ヒトおよび食品(農水産物)のグローバルな流通拡大に伴い、これら耐性菌は国境を越えて拡散している状況にある。

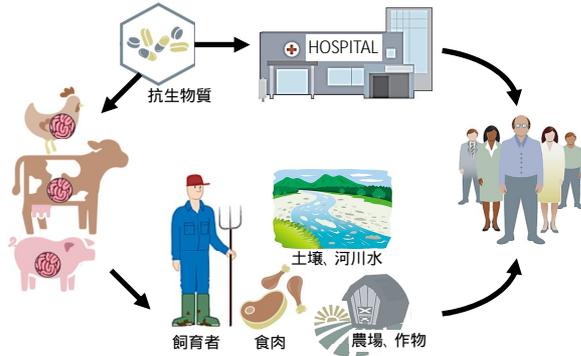


図1. 耐性菌の伝播モデル

耐性菌は家畜や病院を通じてヒトに伝播されていると想定される。

その背景には医療に限らず畜水産における抗生物質の乱用による耐性菌の出現と蔓延が指摘されている。欧米ではWHOなどの提言により、家畜に対して成長促進剤としての抗生物質の使用を禁止しており、耐性菌制御を目的とした積極的なサーベイランスとリスク管理が行われている。しかし日本は未だ抗生物質が乱用されている状況であり、将来強い耐性菌が出現する可能性を秘めている。これら耐性菌が蔓延する具体的な因果関係を解明するためにも、ヒト、家畜、環境における耐性菌の関連性を包括的に解析する必要がある。

2. 研究の目的

本研究では耐性菌が蔓延する要因を包括的に解明すべく、次の4つの研究課題に取り組む。

課題1. 家畜とその周辺における耐性菌の実態解明

家畜とその飼育者(農家)、医療現場における耐性菌の実態調査を行う。耐性率、耐性遺伝子の詳細を解析することで、それぞれの特徴が明らかになる。問題となる耐性菌がどのような経路で蔓延しているのか、注意すべき耐性菌が判明される。ここでは特に大腸菌などグラム陰性桿菌を対象とする。

課題2. セフェム系薬耐性菌の耐性因子とその出現背景の解明

セフェム系薬耐性腸内細菌科の耐性遺伝子は、通常接合伝達可能なプラスミド上にコードされており、同菌種のみならず異菌種にも水平伝播などで拡散する。家畜、農家、医療現場から分離されたセフェム系薬耐性菌

について、耐性遺伝子やゲノム型などを明らかにし、その出現背景について解明する。臨床現場でも問題となっている腸内細菌科(大腸菌など)やアシネトバクターを対象とする。
課題3. MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)の耐性因子とその出現背景の解明

臨床現場で分離されるMRSAについては多くの研究がされているが、国内における家畜関連MRSA(LA-MRSA)については実態が不明である。そこで、家畜からMRSAの分離を試み、その耐性動向と遺伝学的背景を明らかにする。MRSAの耐性遺伝子(*mecA*)の型別とゲノム情報を解析することで、ヒトと家畜、また海外との関連性を明らかにする。
課題4. カルバペネマーゼ産生菌の迅速検出法の開発

臨床現場で特に問題となっているカルバペネム耐性腸内細菌科は世界中でその対策を必要としている。中でもその耐性因子であるカルバペネマーゼの迅速な検出は感染対策の上でも重要である。そこで、感染症法の5類感染症に分類されているカルバペネム耐性腸内細菌科ならびに薬剤耐性アシネトバクターについて、遺伝子増幅技術を用いた迅速検出法の開発を試みる。

3. 研究の方法

課題1. 家畜とその周辺における耐性菌の実態解明

- ・家畜について、鹿児島県の農場ならびに自治体の協力を得て検体を収集した。畜舎78棟(牛と豚)より、肥育ステージ(子牛、肥育牛、繁殖牛など)別に330頭を対象とし、糞便を収集した。同時に家畜農家の糞便検体も収集した。
- ・臨床検体について、国内医療機関(帝京大学附属病院、奈良県立医科大学附属病院、東北大学病院など)の協力を得て、院内患者と外来患者から65株のCTX-M型-ラクタマーゼ産生大腸菌を収集した。
- ・家畜糞便からグラム陰性桿菌を、DHL寒天培地を用いて選択培養し、質量分析装置(TOF-MS)ならびに16S rRNAの解析により菌種同定を行った。
- ・薬剤感受性試験はCLSIに準拠した寒天平板希釈法に従って行った。

課題2. セフェム系薬耐性菌の耐性因子とその出現背景の解明

- ・家畜、家畜農家ならびに患者より分離されたセフェム系薬耐性大腸菌を対象とした。
- ・耐性遺伝子について、-ラクタマーゼ遺伝子の有無をPCRならびにDNAシーケンシングにより決定した。
- ・CTX-M型産生大腸菌については、ゲノム型別(MLST解析、PFGE解析など)ならびにプラスミド型別(不和合性)を遺伝学的手法により決定した。
- ・CTX-M型遺伝子をコードした耐性プラスミドについて、大腸菌J53を受容菌とした接合伝達実験を行った。

課題 3. MRSA の耐性因子とその出現背景の解明

- ・対象は家畜（豚と牛）家畜農家の鼻拭い液より分離された MRSA を対象とする。選択培地には、マンニット寒天培地を用いた。
- ・耐性遺伝子 (*mecA*) と病原遺伝子 (PVL など) の遺伝子型別を行う。
- ・ゲノム情報を MLST 解析により決定し、相互の関連性を明らかにする。また ST398 の存在も明らかにし、日本における耐性菌蔓延の状況を解明する。

課題 4. カルバペネマーゼ産生菌の迅速検出法の開発

- ・遺伝学的手法による迅速検出法として、日本で開発された遺伝子増幅技術である Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法を応用してカルバペネマーゼ遺伝子の検出法の開発を行う。
- ・カルバペネム耐性腸内細菌科について、米国などで蔓延している KPC 型 β -ラクタマーゼを対象とした。
- ・薬剤耐性アシネトバクターについて、日本での検出例が多い OXA-51 型 β -ラクタマーゼを対象とした。

4. 研究成果

課題 1. 家畜とその周辺における耐性菌の実態解明

1. 家畜糞便から多く検出されるグラム陰性桿菌は大腸菌であり、検体のほとんどから検出された。続いて *Pseudomonas* 属、*Enterobacter* 属が検出された。
2. 家畜由来大腸菌 285 株について、薬剤感受性試験を行ったところ各薬剤に対する耐性率は次の通りになった。第 3 世代セフェム系薬 18.6%、テトラサイクリン 97.9%、アミノグリコシド 37.5%、フルオロキノロン 30.2%。テトラサイクリンに対してはほとんどが耐性を示すことが判った。
3. 家畜ならびに農家から分離された大腸菌の第 3 世代セフェム系薬に対する耐性率はそれぞれ次の通りになった。牛 21.0%、豚 14.1%、牛農家 25.5%、豚農家 14.3%。これまで報告されている国内家畜の耐性率よりも高い値を示しており、特に牛の耐性率が高いことが判った。また今回農家の耐性率も初めて明らかにしたが、臨床分離大腸菌の耐性率 (10 数%) よりも高いことが判った。

課題 2. セフェム系薬耐性菌の耐性因子とその出現背景の解明

1. 家畜由来第 3 世代セフェム系薬耐性大腸菌について、耐性遺伝子を解析したところその多くが CTX-M 型遺伝子を保有していることが判った。その他にはプラスミド性 AmpC β -ラクタマーゼも検出された。
2. 家畜由来大腸菌 34 株ならびに臨床分離大腸菌 65 株から検出された CTX-M 型遺伝子について、その遺伝子型別を行ったところ図 2 に示すようになった。いずれも

CTX-M-14 が最も多く検出された。臨床分離株について、院内患者と外来患者では耐性遺伝子の型別は同様の傾向を示した。

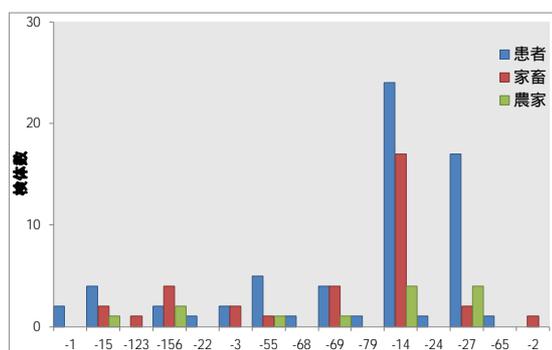


図 2. 臨床分離大腸菌と家畜由来大腸菌の保有する CTX-M 型遺伝子の型別

3. CTX-M 型産生家畜由来大腸菌と CTX-M 型産生臨床分離大腸菌のゲノム型別 (ST) を行ったところ、共通性は認められず、それぞれ特有の ST に属していることが判った。またプラスミドの型別 (Inc) も行ったが、これも同様に共通性は認められず、それぞれ特有の Inc を保有していることが判った。
4. 接合伝達実験を行ったが、家畜由来大腸菌と臨床分離大腸菌ともに平均値は同等であった。
5. 以上のデータより CTX-M 型産生臨床分離大腸菌と CTX-M 型産生家畜由来大腸菌は CTX-M-14 が多数を占める共通性があったものの、ゲノム型やプラスミド型が大きく異なり関連性を認めることができなかった。しかし、家畜由来大腸菌と農家分離大腸菌においては一部共通した菌株も確認することができ、この間においては耐性株の授受の可能性が認められた。

課題 3. MRSA の耐性因子とその出現背景の解明

1. 家畜の鼻拭い液よりマンニット寒天培地を用いて黄色ブドウ球菌の分離培養を試みた。しかし 330 頭から検出されたのはわずか 3 株のみであり、多くがコアグラーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) であった。MRSA を分離できなかったため、耐性遺伝子を検出できなかった。
2. 今回、家畜より MRSA の検出を試みたが検出されず国内における LA-MRSA の出現を認めることができなかった。検出方法も含め、今後も引き続き解析する必要があると思われる。

課題 4. カルバペネマーゼ産生菌の迅速検出法の開発

1. カルバペネム耐性腸内細菌科について、カルバペネマーゼ遺伝子の一つである KPC 型 β -ラクタマーゼを対象とした LAMP 法による迅速検出法の開発を試みた。KPC 型遺伝子を最速 15 分で検出可能であり、またわずか 1 個の菌数であっても検出可能であった (図 3)。KPC-2 ~ KPC-17 の共

通した領域にプライマーを設計しており、幅広く検出できる利点がある。様々なカルバペネマーゼ遺伝子に対して本法を試したところ、高感度に検出することが可能であった(表1)。

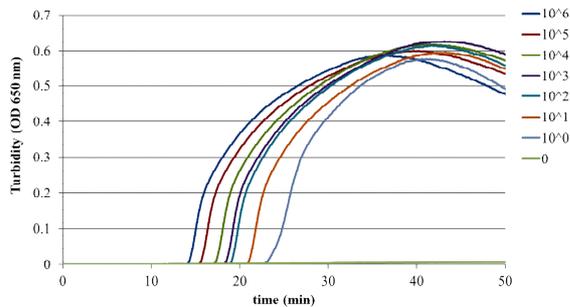


図3. LAMP法によるKPC型遺伝子検出の検出感度

表1. LAMP法によるKPC型遺伝子の検出

Species	β-lactamases	Enzyme family (Molecular class)	Detection of <i>bla</i> _{KPC} by:	
			LAMP	PCR
<i>K. pneumoniae</i>	KPC-2	Carbapenemase (A)	+	+
<i>A. baumannii</i>	KPC-2	Carbapenemase (A)	+	+
<i>E. coli</i>	KPC-2	Carbapenemase (A)	+	+
<i>E. coli</i>	KPC-3	Carbapenemase (A)	+	+
<i>S. marcescens</i>	SME-1	Carbapenemase (A)	-	-
<i>E. coli</i>	NMC-A	Carbapenemase (A)	-	-
<i>E. coli</i>	NDM-1	Carbapenemase (B)	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	IMP-1	Carbapenemase (B)	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	VIM-2	Carbapenemase (B)	-	-
<i>A. baumannii</i>	OXA-23	Carbapenemase (D)	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	OXA-48	Carbapenemase (D)	-	-
<i>A. baumannii</i>	OXA-24/40	Carbapenemase (D)	-	-
<i>A. baumannii</i>	OXA-51	Carbapenemase (D)	-	-
<i>E. coli</i>	CTX-M-15	Cephalosporinase (A)	-	-
<i>P. mirabilis</i>	CTX-M-2	Cephalosporinase (A)	-	-
<i>E. coli</i>	CTX-M-8	Cephalosporinase (A)	-	-
<i>E. coli</i>	CTX-M-9	Cephalosporinase (A)	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	DHA-1	Cephalosporinase (C)	-	-
<i>E. coli</i>	CFE-1	Cephalosporinase (C)	-	-
<i>E. coli</i>	MOX-1	Cephalosporinase (C)	-	-
<i>E. coli</i>	CMY-4	Cephalosporinase (C)	-	-
<i>E. coli</i>	OXA-10	Oxacillinase (D)	-	-
<i>E. coli</i>	TEM-1	Penicillinase (A)	-	-
<i>E. coli</i>	SHV-1	Penicillinase (A)	-	-

2. 薬剤耐性アシネトバクターの耐性機構の一つであるカルバペネム耐性について、耐性遺伝子 OXA-51 型 β-ラクタマーゼを対象とした LAMP 法による迅速検出法の開発を試みた。OXA-51 型 β-ラクタマーゼ遺伝子の調節遺伝子である *ISAbal* も同時に検出することで耐性株を検出可能にした(表2)。本法も同様に迅速かつ高感度に検出可能であった。

表2. LAMP法によるOXA-51型産生アシネトバクターの検出

Strains	PCR		<i>ISAbal</i> - <i>bla</i> _{OXA-51-like}	LAMP <i>ISAbal</i> - <i>bla</i> _{OXA-51-like}	MIC of Imipenem (μg/ml)
	<i>bla</i> _{OXA-51-like}	<i>ISAbal</i>			
ATCC19606	+	-	-	-	0.25
15	+	-	-	-	0.25 - 4
9	+	+	-	-	0.25 - 4
36	+	+	+	+	8 - 64

- KPC 型遺伝子、OXA-51 型遺伝子それぞれに対する LAMP 法は、感度、特異度ともに高く、臨床検体からも直接検出できる利点がある。迅速性が高く、臨床分離株においてもその有効性が確認されたため、臨床現場で十分活用できるものと期待できた。
- カルバペネマーゼ産生菌について、新規検出法の一つ Carbapenemase Inactivation Method (CIM 法) を用いて国内臨床分離株に対する評価を行った。IMP 型など様々なカルバペネマーゼ産生菌を試験したところ、そのほとんどを検出可能であり、有用性が非常に高いことが判った。また本法を用いることでカルバペネマーゼ非産生カルバペネム耐性菌も識別することが可能であることが判った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 5 件)

K Saito, R Nakano, Y Suzuki, A Nakano, Y Ogawa, S Yonekawa, S Endo, F Mizuno, K Kasahara, K Mikasa, M Kaku, H Yano. Suitability of the Carbapenem Inactivation Method (CIM) to Detect IMP Metallo-β-lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology*. 55:1220-1222, 2017
DOI: 10.1128/JCM.02275-16

中野竜一「カルバペネム耐性腸内細菌科(CRE)における薬剤耐性機序の実態解明と耐性獲得機構の解明」*The Japanese Journal of Antibiotics* 69:81-89, 2016.

R Nakano, X Mu, A Nakano, T Ubagai, T Kikuchi-Ueda, S Tansho-Nagakawa, H Kikuchi, G Kamoshida, S Endo, H Yano, Y Ono. Loop-mediated isothermal amplification: rapid and sensitive detection of the antibiotic resistance gene *ISAbal*-*bla*_{OXA-51-like} in *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Microbiological Methods*. 121: 36-40, 2016.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mimet.2015.12.011>

R Nakano, A Nakano, Y Ishii, T Kikuchi-Ueda, T Ubagai, H Kikuchi, S Tansho-Nagakawa, G Kamoshida, X Mu, Y Ono. Rapid Detection of the *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) Gene by Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Method. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 21: 202-206, 2015.
DOI: 10.1016/j.jiac.2014.11.010

R Nakano, A Nakano, K Hikosaka, S Kawakami, N Matsunaga, M Asahara, S Ishigaki, T Furukawa, M Suzuki, K Shibayama, Y Ono. First Report of Metallo-β-Lactamase NDM-5 Producing

Escherichia coli in Japan. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 58: 7611-7612, 2014.
DOI: 10.1128/AAC.04265-14

[学会発表](計 23 件)

中野竜一 「薬剤耐性菌、その問題点と識別について」平成 29 年度第 1 回感染制御部門研修会(盛岡) 2017 年 6 月

R Nakano, A Nakano, R Nishisouzu, Y Ono, H Yano. "Prevalence and characterization of extended spectrum β -Lactamase-producing *Escherichia coli* in faecal samples of healthy bovine and farmers" ECCMID2017, April 22-25, Vienna, Austria

中野竜一、中野章代、笠原敬、斧康雄、矢野寿一 「家畜、農家、臨床から分離された CTX-M 型産生大腸菌の遺伝学的背景の解明」第 65 回日本化学療法学会学術集会(東京) 2017 年 4 月

中野竜一、彦坂健児、中野章代、遠藤史郎、笠原敬、斧康雄、矢野寿一 「本邦で分離された CTX-M 型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌の遺伝学的背景の解析」第 28 回日本臨床微生物学会総会・学術集会(長崎) 2017 年 1 月

中野竜一、中野章代、斧康雄、矢野寿一 「家畜由来耐性菌のヒトへの伝播の可能性について」第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会合同学会(沖縄) 2016 年 11 月

中野竜一 「LAMP 法によるカルバペネマーゼ産生アシネトバクター迅速検出法の開発」第 10 回日本化学療法学会西日本支部 支部奨励賞(基礎)受賞講演 第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会合同学会(沖縄) 2016 年 11 月

中野竜一、彦坂健児、中野章代、笠原敬、斧康雄、矢野寿一 「本邦で分離された ESBL 産生大腸菌の分子疫学的解析」第 12 回奈良感染症サーベイランス(奈良) 2016 年 10 月

R Nakano, K Hikosaka, A Nakano, S Endo, K Kasahara, Y Ono, H Yano. "Molecular Characteristics of CTX-M β -lactamase-Producing Clinical Isolates of *Escherichia coli* in Japan" ASM Microbe 2016, June 16-20, Boston, USA

中野竜一 「微生物検査の進歩と課題 迅速検査」第 8 回 J 感染制御ネットワークフォーラム(仙台) 2016 年 8 月

中野竜一、矢野寿一、水野文子、遠藤史郎 「本邦で分離されたカルバペネマーゼ産生大腸菌の分子疫学的解析」第 36 回近畿腸管微生物研究会(大阪) 2016 年 6 月

中野竜一、中野章代、彦坂健児、笠原敬、遠藤史郎、斧康雄、矢野寿一 「ヒトおよび家畜から分離された CTX-M 型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌の性状解析」第 64 回日本化学療法学会総会(神戸) 2016 年 6 月

中野竜一、彦坂健児、中野章代、鴨志田剛、上田たかね、永川茂、祖母井庸之、浅原美和、古川泰司、笠原敬、矢野寿一、斧康雄 「本邦における CTX-M 型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌の性状解析」第 90 回日本感染症学会総会(仙台) 2016 年 4 月

中野竜一 「アウトブレイク時に行う分子疫学解析」第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術集会(仙台) 2016 年 1 月

中野竜一、中野章代、Xiaoqin Mu、鴨志田剛、祖母井庸之、永川茂、上田たかね、遠藤史郎、矢野寿一、斧康雄 「LAMP 法を用いたカルバペネム耐性アシネトバクターの迅速検出法の開発」第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術集会(仙台) 2016 年 1 月

中野竜一 「新規薬剤耐性菌検出情報国内で分離された NDM-1 と NDM-5 産生菌」第 20 回関東甲信越地区マイクروسキャン研究会(東京) 2015 年 10 月

中野竜一、中野章代、祖母井庸之、永川茂、上田たかね、遠藤史郎、矢野寿一、斧康雄 「LAMP 法によるカルバペネマーゼ産生アシネトバクター迅速検出法の開発」第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会(奈良) 2015 年 10 月

中野竜一 「カルバペネム耐性腸内細菌科(CRE)における薬剤耐性機序の実態解明と耐性獲得機構の解明」メディカル・サイエンス セミナー 日本感染症医薬品協会奨励賞授賞式(東京) 2015 年 10 月

R Nakano, A Nakano, K Hikosaka, S Kawakami, N Matsunaga, M Asahara, S Ishigaki, T Furukawa, M Suzuki, K Shibayama, Y Ono. "Identification and molecular characterization of New Delhi Metallo- β -Lactamase-producing

Enterobacteriaceae strains isolated in Japan" ECCMID2015, April 25-28, Copenhagen, Denmark

中野竜一、中野章代、彦坂健児、川上小夜子、松永直久、浅原美和、石垣しのぶ、古川泰司、鈴木仁人、柴山恵吾、斧康雄 「日本で分離された NDM \square 5 産生菌と NDM \square 1 産生菌の特性について」第 89 回日本感染症学会学術講演会(京都) 2015 年 4 月

R Nakano "Development of a rapid molecular method for the detection of carbapenemase-producing bacteria" The 8th ADC International Symposium (Tokyo), March 14, 2015

⑲ 中野竜一、中野章代、彦坂健児、川上小夜子、松永直久、浅原美和、石垣しのぶ、古川泰司、鈴木仁人、柴山恵吾、斧康雄 「日本において初めて分離された NDM \square 5 産生菌の性状解析」第 26 回日本臨床微生物学会総会・学術集会(東京) 2015 年 1 月

⑳ 中野竜一、浅原美和、古川泰司、彦坂健

児、鴨志田剛、祖母井庸之、永川茂、上田たかね、斧康雄「カルバペネマーゼ産生アシネトバクターを検出する新規LAMP法の開発」第63回日本感染症学会東日本地方会学術集会合同学会（東京）2014年10月

- ⑳ 中野竜一、中野章代、斧康雄「臨床、家畜、飼育者から分離されたセフェム系薬耐性菌の特性」第62回日本化学療法学会総会（福岡）2014年6月

〔図書〕（計 3 件）

矢野寿一、中野竜一、中野章代：薬剤感受性検査の読み方～ESBL, CREを中心に～、特集、肺炎への最新アプローチ、ジェネラリストの立場とスペシャリストの立場から、medicina 54: 44-46, 2017

中野竜一：編集；藤田次郎、竹末芳生、舘田一博、「感染症 最新の治療 2016-2018」基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）産生菌、303-4、南江堂、2016年4月

矢野寿一、中野竜一、中野章代、水野文子「【β-ラクタマーゼから考える細菌の進化】クラスAβ-ラクタマーゼ」臨床と微生物 42 巻 4 号 311-316 2015 年 7 月

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

中野 竜一 (NAKANO, Ryuichi)
奈良県立医科大学・医学部・講師
研究者番号：80433712

(2)連携研究者

中野 章代 (NAKANO, Akiyo)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号：10707441

矢野 寿一 (YANO, Hisakazu)
奈良県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：20374944

斧康雄 (ONO, Yasuo)
帝京大学・医学部・教授
研究者番号：10177272

(3)研究協力者

西寒水隆治 (NISHISOUZU, Ryuji)
鹿児島県立末吉高等学校