

令和元年6月10日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09581

研究課題名(和文) 難治性MRSA感染症をコントロールする緊縮制御ネットワークの総括的解明と臨床応用

研究課題名(英文) Elucidation and clinical application of stringent response controlling an MRSA infectious disease

研究代表者

片山 由紀 (KATAYAMA, YUKI)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：60365591

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)：本研究は、菌血症や院内感染の起因菌第一位の「難治性MRSA感染症」の克服を目的とした。VCM耐性菌の検出法を改良した結果、世界で初めて1)新規表現型の「slow-VISA(バンコマイシン中間耐性黄色ブドウ球菌)」を見だし2)それがMRSA感染症再燃機構に関与していることを証明3)メタボローム解析等より既存のVISAの耐性化機構と異なったため5)さらに検出方法を確立し(特許申請)6)国内18施設における血液培養由来MRSA958株から高頻度でslow-VISAを検出した。またMALDI-TOF MSによる迅速/簡易なhVISA自動判別プログラムを開発しそのソフトウェアをwebに公開した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Antimicrobial Resistance;AMRによる死亡者数は2050年にガンによる死亡者数を越えると想定されている(G7 OECD report,2015)。そこでWHOや主要国首脳会議から抗菌薬使用制限が提言され、本邦も2020年までに「数十%の抗菌薬耐性菌の減少」の成果指標を設定した(感染症対策閣僚会議,2016)。特に本邦におけるMRSAのヒトにおける検出の割合は、他国と比較して高い(WHO 2014)。本研究では、新規高度薬剤耐性の国際基準を確立し、耐性化機構の解明、検出方法、実用化に向けた治療戦略の臨床開発を遂行し AMRアクションプランの成果指標に貢献した。

研究成果の概要(英文)：The slow-vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus (VISA) strains can be difficult to detect because prolonged incubation is required and the phenotype is unstable. We found that mupirocin induced stable expression of vancomycin resistance. On the basis of these results, we developed a method for detection of slow-VISA using by mupirocin 0.032 ug/ml (Patent Application No. PCT/JP2017/008975 filed on March 7, 2017). Using this method, we detected 53 (15.6%) slow-VISA isolates among clinical MRSA isolates. In contrast, the VISA phenotype was detected in fewer than 1% of isolates. Moreover, we revealed that slow-VISA strains survive in small numbers among hVISA isolates according to deep-sequencing analysis, and when the cells are incubated again in the presence of vancomycin. The existence of this slow-VISA parent population may result in a recurrent MRSA infection. These findings may account in part for the recurrence and persistence of slow-VISA in MRSA infection.

研究分野：感染症学 微生物学

キーワード：MRSA Vancomycin slow-VISA stringent response Infectious Disease rpoB staphylococcus

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本申請補助金の研究により、黄色ブドウ球菌感染症の薬剤耐性と病原性を分子レベルで解明する。細菌には潜在的に機能を発現するシステム“緊縮応答”があるが、その機能は未だ分からない。しかし今年、申請者らは、この緊縮応答が黄色ブドウ球菌の種々の薬剤耐性化に関与する「変異遺伝子」を初めて見出し、そのメカニズムを推測した。さらに、世界で初めて難治性 MRSA 感染症が再燃する原因の1つを見つけ、“緊縮応答”に関連した新規表現型のバンコマイシン耐性株も報告した。しかし緊縮応答による病原性・薬剤耐性化機構について、まだ経路がはっきりしていない。そこで、この緊縮応答を含む緊縮制御ネットワーク機構を明らかにすれば、黄色ブドウ球菌の化学療法と感染制御に新しい概念が生まれ、将来必ず感染治療学に貢献できるので申請した。

2. 研究の目的

薬剤耐性菌(Antimicrobial Resistance; AMR)が増加し WHO や主要国首脳会議から抗菌薬使用制限が提言され、本邦でも国家行動計画 AMR 対策アクションプラン「不要な抗菌薬投与の削減」「2020 年までに数十%の抗菌薬耐性菌の減少」を策定した。本研究は、AMR の中でも全ての疾病に関わり最も検出頻度の高い“難治性メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症”に焦点をあて、その再燃や蔓延に関与する新規高度薬剤耐性化機構の解明から検出・判定方法の世界基準を確立し、実用化に向けた治療戦略の臨床開発を遂行し、国家計画 AMR 対策アクションプランの成果指標に貢献する。

3. 研究の方法

①JST の支援により検出方法とソフトウェア等の開発 (国際特許出願 PCT/JP2017/008975)、②1細胞計測技術を用いた抗菌薬感受性の迅速同定、③バイオフィーム活性測定 of 皮膚組織基質の開発、④新規高度薬剤耐性の国際基準を確立している。将来、実測実験データ、マルチオミクス解析と症例の臨床情報の包括的データ収集を行い、数理モデリングによる薬剤耐性菌出現予測や再燃制御機構のバイオシミュレーション解析を実施し、治療効果を検証していく。

4. 研究成果

難治性 MRSA 感染症は人類の脅威である。治療には大きな問題

1)バンコマイシン(VCM)が奏功しているにもかかわらず、患者から VISA (VCM 中等度耐性) 株が検出されない。

2)再燃・持続感染症を起こしやすい機序が明らかになっていない、がある。これらの問題を検討したところ、新規表現型の VCM 耐性 slow-VISA の関与を見出した。Slow-VISA の特徴は、

1) 増殖が遅い、2) 不安定な表現増殖速度、耐性度)、3) 既存の VISA のイシン耐性度より高い、4) *rpoB* 遺伝子変異の頻度が高い。

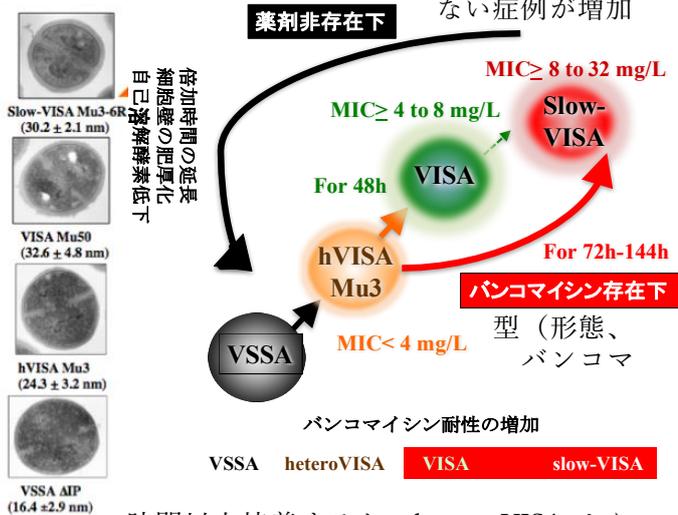
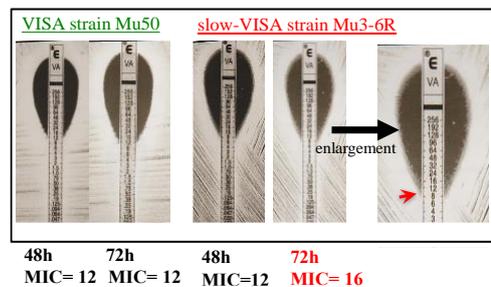


図1. 段階的なバンコマイシン耐性化機構。バンコマイシン存在下で、72時間以上培養すると、hetero-VISA から slow-VISA が80%以上の検出頻度で出現することを見出した。各々の代表細胞のTEM電子顕微鏡写真。括弧内は細胞壁の厚さを示し、バンコマイシン耐性化とともに肥厚化している。これらより、slow-VISA はMRSAの再燃感染症と、バンコマイシン治療失敗症例に関与している可能性が示唆された。

図2 slow-VISA は増殖が遅く、VISA 臨床分離株より高いバンコマイシン耐性度を示す。

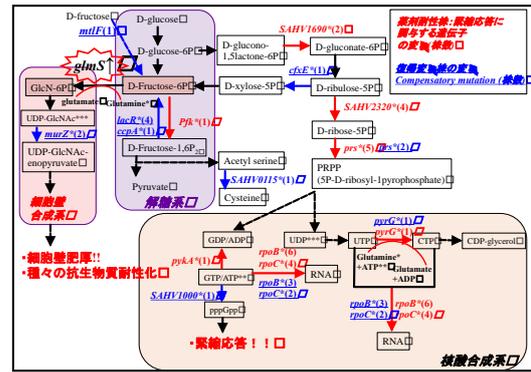
しかし、既存の方法では検出できない。そこで本研究では新規薬剤耐性菌 slow-VISA の耐性機序の全貌を明らかにし、耐性機序に基づいた迅速簡便な検出方法を開発し、疫学調査を行う。

軽度耐性菌の hetero-VISA の検出方法についても同様に開発し、そして薬剤耐性菌の出現予測、効果的な治療、薬剤開発、予防法等の治療戦略の開発、薬剤耐性菌の蔓延を制御する。



Strain	Phenotype	Vancomycin MIC evaluated by E-test after varied hours of incubation (mg/L)				
		48	72	96	120	144
Mu3	hVISA	3	3	3	3	3
Mu3-6R	slow-VISA	12	16	16	16	16
Mu50	VISA	12	12	12	12	12

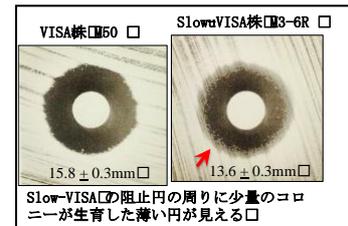
右図 SNPs 解析で検出した slow-VISA とその復帰変異株の変異および代謝経路模式図。



1) 26 株の slow-VISA または、薬剤非存在下で slow-VISA を培養して得られた耐性度の低下した 24 株の hetero-VISA に見いだされた遺伝子の変異をそれぞれ赤と青に分類し代謝経路図に示した。左のエリアから右下にかけ、細胞壁合成経路、解糖系、ペントースリン酸回路、pyrimidine/purine 代謝経路、緊縮応答系 (KEGG のデータを参照) を示した。

右図バンコマイシン拡散ディスク法による slow-VISA の検出方法の確立。

2) 臨床分離株から 29% の slow-growth VISA を検出したが、nonslow-growth VISA は 8%であった (下図)。医療施設ごとに比較すると、VISA は検出されていないにもかかわらず slow-VISA が高頻度で検出されている施設があった (次頁図)。



人工関節置換術の症例では、抗 MRSA 薬投与前かつ再燃前に VISA や hVISA が検出され、再燃後に slow-VISA が出現していた。さらに slow-VISA 臨床分離株は実験株と同じ遺伝型と表現型の特徴を示した。

Hospitals	Strain no.	no. of each phenotype strains					Ratio in total			
		VSSA	hVISA	VISA	shVISA	sVISA	VISA	shVISA	sVISA	sVISA and shVISA
A	20	6	4	2	7	1	10.0%	35.0%	5.0%	40.0%
B	20	11	4	0	5	0	0.0%	25.0%	0.0%	25.0%
C	19	13	2	0	4	0	0.0%	21.1%	0.0%	21.1%
F	88	26	16	10	32	4	11.4%	36.4%	4.5%	40.9%
E	20	8	6	0	6	0	0.0%	30.0%	0.0%	30.0%
F	20	11	4	3	2	0	15.0%	10.0%	0.0%	10.0%
G	23	7	6	5	3	2	21.7%	13.0%	8.7%	21.7%
H	19	13	1	1	4	0	5.3%	21.1%	0.0%	21.1%
I	19	15	2	0	2	0	0.0%	10.5%	0.0%	10.5%
Total	248	110	45	21	65	7	8.5%	26.2%	2.8%	29.0%

Nonslow-growth Slow-growth

<その他>

- slow-VISA は、薬剤を使用しないと軽度耐性型の hVISA 表現型 の集団にマイナー集団として残るが、一度バンコマイシンを使用すると、slow-VISA 表現型が母集団に変換されて高度耐性を示すことを、deep sequencing により証明した。
- 後ろ向き cohort 研究で分離した臨床分離 slow-VISA 株と実験株を比較したところ、同様の表現型を示した。rpoB または rpoC 遺伝子の変異が 37.5% にみられた。現在、その rpoB とその耐性化機序について検討している。
- 他、人工関節置換術 (2 症例)、菌血症 (2 症例) の再燃感染症において、抗 MRSA 薬使用前後で比べると、使用后かつ再燃感染症後に slow-VISA が出現していたことが判明した。

<まとめ> これまで耐性菌が分離されなかったのは、slow-VISA の存在が見出されず検出されていなかっただけであり、実際は slow-VISA が医療施設に蔓延していたことが判明した。slow-VISA の検出頻度は、医療施設によって違い、各施設ごとの対策等によって異なる可能性が考えられる。また再燃感染症に slow-VISA が関与している可能性が示唆された。Slow-VISA は薬剤非存在下では hVISA として存在し、VCM に暴露すると slow-VISA に変換され高度耐性を示すことが判った。

5. 主な発表論文等

- Yuki Katayama***, Takuya Azechi, Motoyasu Miyamoto, Tohru Takata, Miwa Sekine, Hidehito Matsui, Hideaki Hanaki, Koji Yahara, Hiroshi Sasano, Kota Asakura, Tomoiku Takaku, Tomonori Ochiai, Norio Komatsu and Henry F. Chambers. Prevalence of slow-growth vancomycin non-susceptibility in Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 61(11), e00452-17 (2017). *Corresponding Author.
- Kota Asakura, Takuya Azechi, Hiroshi Sasano, Hidehito Matsui, Miwa Sekine, Matsui, Tomoiku Takaku, Tomonori Ochiai, Norio Komatsu, Tohru Takata, Hideaki, Hanaki, Keigo Shibayama, **Yuki Katayama*#** and Koji Yahara*#. Rapid detection of low-level of resistance to vancomycin in *Staphylococcus aureus* by matrix-associated laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. PLOS ONE, 13 (3), e0194212 (2018). #These authors contributed equally to this study. *Corresponding Author. DOI: 10.1371/journal.pone.0194212
- Yuki Katayama***, Miwa Sekine, Tomomi Hishinuma, Yoshifumi Aiba and Keiichi Hiramatsu. Complete reconstitution of the VISA phenotype of Mu50 in Vancomycin-Susceptible

Staphylococcus aureus. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 60(6), 3730-3743 (2016).

***Corresponding Author.**

〔雑誌論文〕 (計 10 件)

1. Kota Asakura, Takuya Azechi, Hiroshi Sasano, Hidehito Matsui, Miwa Sekine, Matsui, Tomoiku Takaku, Tomonori Ochiai, Norio Komatsu, Tohru Takata, Hideaki, Hanaki, Keigo Shibayama, **Yuki Katayama*#** and Koji Yahara*#. Rapid detection of low-level of resistance to vancomycin in *Staphylococcus aureus* by matrix-associated laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. PLOS ONE, 13 (3), e0194212 (2018). **#These authors contributed equally to this study.** ***Corresponding Author.** DOI: 10.1371/journal.pone.0194212
2. Takuya Azechi#, **Yuki Katayama*#**, Motoyasu Miyamoto, Koji Yahara, Masato Suzuki, Sasano Hiroshi, Kota Asakura, Keisuke Okamura, Hidenori Uratani Yukie Komiya, Tohru Takata, Miwa Sekine, Hidehito Matsui Keigo Shibayama, and Hideaki Hanaki. Characterization of a slow-growth vancomycin non-susceptibility in *Staphylococcus aureus* clinical isolates. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. *In revised* (2018). ***Corresponding Author. #These authors contributed equally to this study.**
3. **Yuki Katayama***, Takuya Azechi, Motoyasu Miyamoto, Tohru Takata, Miwa Sekine, Hidehito Matsui, Hideaki Hanaki, Koji Yahara, Hiroshi Sasano, Kota Asakura, Tomoiku Takaku, Tomonori Ochiai, Norio Komatsu and Henry F. Chambers. Prevalence of slow-growth vancomycin non-susceptibility in Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 61(11), e00452-17 (2017). ***Corresponding Author.** DOI: 10.1128/AAC.00452-17
4. **片山 由紀**. 抗菌薬耐性菌の出現と蔓延を抑制する微生物診断法の臨床開発。実験医学 11月号 p3106. (2017)。
5. **片山 由紀**. 東京バイオマーカーイノベーション優秀賞。抗菌薬耐性菌の出現と蔓延を抑制する微生物診断法の臨床開発。実験医学 9月号 (2017)。
6. **Yuki Katayama***, Miwa Sekine, Tomomi Hishinuma, Yoshifumi Aiba and Keiichi Hiramatsu. Complete reconstitution of the VISA phenotype of Mu50 in Vancomycin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 60(6), 3730-3743 (2016). ***Corresponding Author.**
7. **片山 由紀**. 難治性 MRSA 感染症はなぜ再燃するのか (細胞壁合成および核酸代謝関連遺伝子変異による薬剤耐性化)。日本生化学会雑誌第 88 巻第 3 号(2016)。
8. 平松啓一、森本ゆふ、馬場理、佐々木崇、菱沼知美、**片山由紀**、松尾美記、桑原京子、上原由紀、五十嵐雅之. バンコマイシン中間耐性 MRSA (VISA) の耐性機構と復帰抗生物質。Japanese Journal of Chemotherapy. Vol.64(3) 503-512, 2016.
9. Tomomi Hishinuma, **Yuki Katayama***, Miki Matsuo, Takashi Sasaki, and Keiichi Hiramatsu. Complete Genome Sequence of a Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Strain MI (HIP5827), Genome Announcements, April,4(2)e00123-16 (2016). ***Corresponding Author.**
10. Miki Matsuo, Tomomi Hishinuma, **Yuki Katayama**, and Keiichi Hiramatsu. A mutation of RNA polymerase β' subunit (RpoC) converts heterogeneously vancomycin-intermediate *S. aureus* (hVISA) into 'slow-VISA' (sVISA) Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 59(7):4215-4225 (2015).

〔学会発表〕 (計 31 件)

招聘：

1. **Guest Speaker: Yuki Katayama, Clinicalmicrobiology 2017.** The mechanism of resistance to vancomycin in slow-growth VISA possibly responsible for recurrent MRSA infection. International Conference on Clinical and Pharmaceutical Microbiology. Roma, Italy. Oct.18-20. (2017).
2. **Chair & Guest Speaker: Yuki Katayama,** 17th ISSSI (International Symposium on Staphylococci and Staphylococcal Infection), Potential Pitfall in Vancomycin Therapy against MRSA infection by slow-VISA. Seoul, Korea. Aug.30-Sep.2 (2016) .
3. **Workshop: Yuki Katayama,** The Mechanism of Resistance to Vancomycin in slow-VISA Possibly Responsible for Recurrent MRSA Infection. ASM Microb. and ICAAC 2016, Session of George McCracken Infectious Disease Fellow. MA, USA. June.16-21 (2016) .
4. **Seminar: Yuki Katayama,** University of California San Francisco (UCSF), Division of Infectious Diseases meeting 'Detection of high-level resistance to vancomycin 'slow VISA' among clinical isolates. CA, USA. June.22 (2016).
5. シンポジスト：**Yuki Katayama,** 第 17 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム。「難治性 MRSA 感染症の克服」9月3日(2016) (東京)。

6. **Workshop: Yuki Katayama,** The Mechanism of Resistance to Vancomycin in 'slow-VISA' possibly responsible for Recurrent MRSA Infection. 第 8 9 回日本細菌学会。3 月 23-25 日(2016) (大阪)
7. シンポジスト: **片山由紀**、「難治性 MRSA 感染症の克服」、第 6 0 回ブドウ球菌研究会 9 月 19 日(2015) (東京)。
8. セミナー: **片山由紀**、「難治 MRSA 感染症の再燃と薬剤耐性化のメカニズムについて」**福岡大学 医学部 腫瘍血液感染症内科主催セミナー**8 月 18 日(2015) (福岡)。

国内学会:

1. ○**片山由紀**、畦地拓哉、宮崎元康、矢原耕史、鈴木仁人、仲村佳彦、松井秀仁、朝倉 一、笹野央、高田徹、柴山恵吾、花木秀明。血液培養液由来 slow-growth vancomycin non-susceptible *S.aureus* のバンコマイシン耐性化機構について。MRSA フォーラム 2018。2018.7.7 (東京)。
2. ○畦地拓哉、**片山由紀**、宮崎元康、矢原耕史、鈴木仁人、松井秀仁、岡村圭祐、仲村佳彦、小宮ゆきえ、浦田秀則、笹野央、朝倉弘太、山口哲央、柴山恵吾、花木秀明、高田徹。ダブトマイシン治療後に再燃した slow-VISA 感染症の解析。MRSA フォーラム 2018。2018.7.7 (東京)。
3. ○朝倉弘太、**片山由紀**、畦地拓哉、笹野央、松井秀仁、花木秀明、矢原耕史。MAIDI-TOF-MS データを用いたバンコマイシン低感受性 MRSA 株の自動判別。第 29 回日本臨床微生物学会総会。2018.2.9-11 (岐阜)。
4. ○朝倉弘太、**片山由紀**、畦地拓哉、宮崎元康、笹野央、松井秀仁、高田徹、花木秀明、矢原耕史。「MAIDI-TOF MS データを用いたバンコマイシン低感受性 MRSA 株の自動判別」。MRSA フォーラム 2017。2017.7.15 (東京)。**MRSA フォーラム 2017 優秀ポスター賞。**
5. ○笹野央、**片山由紀**、内山勝文、矢原耕史、鈴木仁人、畦地拓哉、朝倉弘太、松井秀仁、柴山恵吾、花木秀明。骨・関節の MRSA 再燃感染症から検出された slow-VISA。MRSA フォーラム 2017。2017.7.15 (東京)。
6. **片山由紀**、○畦地拓哉、笹野央、宮崎元康、岡村圭祐、矢原耕史、鈴木仁人、小宮ゆきえ、朝倉弘太、浦田秀則、柴山 恵吾、高田徹。MRSA 再燃感染症の血液培養液から分離された slow-VISA の解析。MRSA フォーラム 2017。2017.7.15 (東京)。
7. ○**片山由紀**、畦地拓哉、宮崎元康、矢原耕史、鈴木仁人、仲村佳彦、関根美和、笹野央、朝倉弘太、松井秀仁、高田徹、柴山恵吾、花木秀明。血液培養液由来 MRSA 株における slow-growth vancomycin non-susceptible *S.aureus* の全国疫学調査とバンコマイシン耐性化機構の検討。MRSA フォーラム 2017。2017.7.15 (東京)。
8. ○朝倉弘太、**片山由紀**、畦地拓哉、笹野央、松井秀仁、花木秀明、矢原耕史。MAIDI-TOF-MS データを用いたバンコマイシン低感受性 MRSA 株の自動判別。第 65 回日本化学療法学会総会。2017.4.6-8 (東京)。
9. ○笹野央、**片山由紀**、内山勝文、畦地拓哉、朝倉弘太、鈴木仁人、矢原耕史、松井秀人、花木秀明。骨・関節の MRSA 再燃感染症から検出された slow-VISA。第 91 回日本感染症学会総会。2017.4.6-8 (東京)。
10. ○畦地拓哉、**片山由紀**、宮崎元康、矢原耕史、鈴木仁人、笹野央、朝倉弘太、高田徹。MRSA 感染症再燃患者血液培養液から初めて分離された slow-VISA (*Vancomycin-Intermediate Staphylococcus aureus*) の解析。第 65 回日本化学療法学会総会。2017.4.6-8 (東京)。
11. ○**片山由紀**、畦地拓哉、宮崎元康、高田徹、相羽由詞、関根美和、花木秀明。MRSA 感染症の再燃と致死性の関与が推測される新規表現型の MRSA “slow-VISA” の検出。MRSA フォーラム 2016。2016.7.23 (岐阜)。
12. ○**片山由紀**、相羽由詞、関根美和、松尾美記、菱沼知美、平松啓一。The Mechanism of Resistance to Vancomycin in 'slow-VISA Possibly Responsible for Recurrent MRSA Infection. 第 64 回日本化学療法学会総会。2016.6.9-11 (神戸)。
13. ○畦地拓哉、**片山由紀**、松尾美記、宮崎元康、高田徹、相羽由詞、花木秀明。MRSA 感染症再燃の関与が推測される slow-VISA の臨床分離株からの検出。第 64 回日本化学療法学会総会。2016.6.9-11 (神戸)。
14. ○松尾美記、相羽由詞、**片山由紀**、平松啓一。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) における β ラクタム薬高度耐性に関与する因子の網羅的同定。第 64 回日本化学療法学会総会。2016.6.9-11 (神戸)。
15. 畦地拓哉、○**片山由紀**、松尾 美記、高田 徹、花木秀明。臨床分離株における難治性 MRSA 感染症再燃に寄与する slow-VISA (バンコマイシン中間耐性黄色ブドウ球菌) の検出。第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会 2016.4.15-16 (仙台) (ポスター & 口頭)。
16. ○松尾美記、菱沼知美、**片山由紀**、平松啓一。A mutation of RNA polymerase β' subunit (RpoC) converts heterogeneously vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (hVISA) into “slow-VISA” (sVISA)。第 38 回日本分子生物学会、第 88 回日本生化学大会、合同大会 (BMB2015) 2015.12.(神戸)。
17. ○**Yuki Katayama**, Tomomi Hishinuma, Miki Matsuo, Yoshifumi Aiba, Takashi Sasaki, Miwa Sekine and Keiichi Hiramatsu. 新規 VISA 表現型 slow-VISA による難治性 MRSA 感染症の再燃について。第 98 回日本細菌学会関東支部総会。2015.10.29-30 (東京) (口頭)。

18. ○Yuki Katayama, Tomomi Hishinuma, Miki Matsuo, Yoshifumi Aiba, Miwa Sekine, Takashi Sasaki, and Keiichi Hiramatsu. 難治性 MRSA 感染症の再燃に関与している slow-VISA (バンコマイシン中間耐性黄色ブドウ球菌) について。第 62 回日本化学療法学会東日本支部総会 2015.10.22-12 (札幌) (口頭)。
19. ○Yuki Katayama, Tomomi Hishinuma, Yoshifumi Aiba, Takashi Sasaki, Miwa Sekine, Takashi Sasaki, Miki Matsuo and Keiichi Hiramatsu. なぜ難治性 MRSA 感染症は再燃するのか。第 16 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム。2015.5.13 (東京) (口頭)。
20. ○Yuki Katayama, Tomomi Hishinuma, Yoshifumi Aiba, Takashi Sasaki, Miwa Sekine, Takashi Sasaki, Miki Matsuo and Keiichi Hiramatsu. Characterization of 'slow VISA' derived from hVISA Strain Mu3. 第 63 回日本化学療法学会総会。2015.6.4-6 (東京) (口頭)。
21. ○Yuki Katayama, Tomomi Hishinuma, Yoshifumi Aiba, Akira Iwamoto, Miwa Sekine, Miki Matsuo and Keiichi Hiramatsu. Characterization of 'slow VISA' derived from hVISA Strain Mu3. 第 88 回日本細菌学会総会。2015.3.26-28 (岐阜) (ポスター)。
22. ○相羽由詞、片山由紀、菱沼知美、佐々木崇、桑原京子、平松啓一。第 88 回日本細菌学会総会。黄色ブドウ球菌の rpoB 変異による種々の薬剤感受性への影響。2015.3.26-28 (岐阜) (ポスター)。
23. ○松尾 美記、菱沼 知美、片山 由紀、平松 啓一。第 88 回日本細菌学会総会。rpoC 変異を有する hVISA におけるバンコマイシン耐性の獲得と損失 (Acquisition and loss of vancomycin resistance in hVISA with rpoC mutation). 2015.3.26-28 (岐阜) (ポスター)。

〔産業財産権〕

特許等

1. 発明の名称：新規酵素及び該酵素をコードするポリヌクレオチド。
公開番号：特開 2000-93184 (P2000-93184A) 発行日：2000 年 4 月 4 日
2. 発明の名称：「slow-VISA の検出法」
出願番号：PCT/JP2017/008975 公開番号：WO 2017/154897、公開日：2017 年 9 月 14 日
3. 発明届：細菌表現型と薬剤耐性菌検出同定技術 2015 年 10 月 24 日

〔その他〕

<https://researchmap.jp/read0162215/>
<https://github.com/bioprospects/hVISAclassifier>
 all-in-one software hVISA classifier

6. 研究組織

(1) 研究協力者

研究協力者氏名：畦地 拓哉
 ローマ字氏名：AZECHI, takuya
 研究協力者氏名：朝倉 弘太
 ローマ字氏名：ASAKURA, kouta
 研究協力者氏名：笹野 央
 ローマ字氏名：SASANO, hiroshi

※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、研究者個人に帰属されます。