

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09018

研究課題名（和文）カルバペネマーゼの活性上昇に関与するアミノ酸残基の網羅的特定と立体構造変化の解析

研究課題名（英文）Comprehensive research of amino acid residues that participate in increasing activity of carbapenemase and structural analysis of mutant enzymes

研究代表者

山本 恵三（Yamamoto, Keizo）

奈良県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90254490

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）：本研究においては、IMP-6とIMP-1の基質特異性の違いに対する構造学的考察、Y180N変異型酵素の構造解析を行った。

については、0.183 nm分解能のIMP-6の構造を決定した。全体構造はほぼ同であったが、基質結合に関与するL3と呼ばれるループ部分の構造が大きく異なっており、イミペネムの結合に対して立体障害が起こることが示された。については、メロペネムを用いた指向性進化法により、IMP-6よりさらにメロペネムに対する活性の高い変異型酵素を取得した。また、予備的な構造解析の結果、基質特異性の変化は、N末とC末の2つのドメインを結ぶループの自由度が増加したことが原因と予想された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、IMP-6のX線結晶構造解析とシミュレーションの結果とから、IMP-6がイミペネムに対して活性が低い原因が推定されたことと、指向性進化法の手法を用いてメロペネムの選択圧下でIMP-6を進化させると、メロペネムに対する活性がさらに増加することを示したことである。

これらの結果から、メロペネムの過度の使用により、さらに強いカルバペネム耐性菌が出現する可能性を示した。また、イミペネムの側鎖に対し、どのような化学的修飾を加えれば、より効果的な抗菌薬の開発が可能かという方向性を与えた。この2点が、本研究の社会的意義であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We performed crystallization and structural analysis of IMP-6 metallo- β -lactamase at a resolution of 0.183 nm. The overall structure of IMP-6 resembled that of IMP-1. Major structural difference was found in the loop region (Glu60-Val66) involved in substrate/inhibitor binding. The binding of meropenem to IMP-6 is stabilized by a hydrophobic interaction between meropenem and the side chain of Trp64. In contrast, our simulation of imipenem binding to the substrate-binding site of IMP-6 showed that steric hindrance between N16 on the R2 side chain of imipenem and NE1 of Trp64 is highly likely.

A Y180N mutant was developed using random mutagenesis by PCR. This mutant enzyme shows higher meropenem-hydrolyzing activity and lower imipenem-hydrolyzing activity compared to those of IMP-6. The amino acid substitution appears to increase flexibility of the loop between the N-terminal and C-terminal domains owing to disruption of π -stacking interactions.

研究分野：タンパク質工学

キーワード： β -ラクタマーゼ X線結晶構造解析 指向性進化法 カルバペネマーゼ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

カルバペネム系抗菌薬は、細菌感染症の治療に用いられる各種抗菌薬の中でも「最後の頼みの綱」的な存在と位置づけられている。ところが近年、カルバペネマーゼ遺伝子を保有するカルバペネム耐性腸内細菌科細菌が世界各地でアウトブレイクし、大きな問題となってきた。(Fukigai et al., *Int J. Antimicrob Agents* 2007)。特に本邦では、応募者(矢野)が2001年に発見したIMP-6を産生する菌が大きな問題となっている(Yano et al., *A. A. C.* 2001)。その理由は、IMP-6はイミペネムに対する分解活性が低く、IMP-6保有菌は通常感受性試験に用いられるイミペネムに対しては感性(S)を示す。しかし、治療に多く使用されるメロペネムに対する加水分解活性はイミペネムに対する活性の7倍と高いため、メロペネムではIMP-6産生菌は除去できず、感染が拡大するためである。

これまでの研究より、IMP-6は先に分離されていたIMP-1に対し、1アミノ酸置換(S262→Gly)が生じたことにより、メロペネムに対する高い分解活性を獲得したものと考えられている。IMP-1については、2000年に立体構造が解明されているが(Concha et al., *Biochemistry* 2000)、IMP-6については構造学的解析が行われていなかったため、両者の基質特異性の違いを構造学的に解明されていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、まずIMP-6のX線結晶構造解析を行い、IMP-1との基質特異性の違いの原因を原子レベルで解明することを目的とした。さらに指向性進法の手法を用いて、IMP-6がさらに進化して、メロペネムに対する加水分解活性を上昇するのかについて、実験的に示すことを目的とした。

3. 研究の方法

大腸菌にクローニングし、高発現させたIMP-6を高度に精製し、沈殿剤(0.1 M MES pH 6.5, 0.14 M 硫酸アンモニウム, 25% ポリエチレングリコールモノメチルエーテル 5000)を用い、15°Cで結晶化を行った。得られた結晶を用い、SPring-8のBL44XUにおいて、X線回折データを収集した。既に構造が知られているIMP-1(PDB entry 1DD6)の座標データを用いて、分子置換法で初期位相を決定し、CCP4のRefmac5を用いて構造の精密化を行った。

IMP-6の進化実験については、IMP-6遺伝子に対し、PCRを用いて平均1~3塩基/kBの頻度で変異が入るようにランダムな塩基置換を行った。この遺伝子を持つプラスミドライブラリーを作成し、大腸菌DH5 α を形質転換した。野生型IMP-6を発現する大腸菌では生育できないメロペネム濃度で、変異型IMP-6遺伝子を持つ大腸菌を培養し、生育した菌を選択し、変異型IMP-6のDNA配列を決定した。

4. 研究成果

SPring-8のBL44XUにおいて、野生型IMP-6のX線回折データを収集した。空間群はP2₁2₁2₁であり、a=49.146 Å、b=78.434 Å、c=260.431 Åであった。このデータを用い、1.83 Å分解能での立体構造を決定した。データ収集、及び構造精密化の統計値を表1に示した。

結晶の非対称単位中には、タンパク質4分子が含まれていた。この4分子の構造間にはほぼ差が見られなかったので等価であると考え、以降chain Aを用いて議論を行った。

(1) IMP-6の全体構造

IMP-6は $\alpha\beta/\beta\alpha$ サンドウィッチ構造をとっており、これまでに構造が解明されているIMP-1、NDN-1、CcrA、VIM-2等のclass B1メタロ- β -ラクタマーゼ(MBL)と同様の構造であった。N末ドメインは4本の α -ヘリックスと6本の β -シート、C末ドメインは2本の α -ヘリックスと5本の β -シートから構成されていた。活性中心となる2個の亜鉛イオンは2つのドメインから構成されるクレフトの底に位置していた。2つの亜鉛イオン間の距離(3.32 Å)はIMP-1とほぼ同じ(3.34 Å)であり、亜鉛の配位子もZn1に対しては、His116、His118、His196及び水分子、Zn2に対してはAsp120、Cys221、His263及び水分子と、IMP-1と同じであった。それぞれの配位子と亜鉛イオンとの距離をIMP-1とIMP-6とで比較すると、IMP-6のほうが、わずかに距離が短く、IMP-1に比べ、亜鉛イオンが強く配位されていることが示された。

(2) IMP-1とIMP-6の構造比較

図1Aに示すように、IMP-1とIMP-6は同様の構造をとっている。 α 炭素におけるRMSDを計算すると0.36 Åと小さい値であった。最も大きな差が見られたのは、Glu60-Val66間の"Loop3"と呼ばれるループ部分であった。このループ構造はclass B1 MBLに特徴的な構造であり、基質/阻害剤の結合に関与する、柔軟性に富んだ領域であることが知られている。IMP-1では、基質/阻害剤が結合する前にはこのループは開いた構造をとっているが、基質/阻害剤が結合すると閉じた構造となる(図1A)。ところが、IMP-6では、基質の結合前からこのループは閉じた構造をとっていた。最も差が大きい部分はGly63であり、その差は3.87 Åであった。また、Trp64の側鎖のコンフォメーションも大きく異なり、IMP-6ではTrp64の側鎖はIMP-1のそれに比べ約90°回転して、基質結合部位を覆うような形をとっていた。

(3) IMP-1とIMP-6の構造比較から導かれるカルバペネムに対する活性の相違の原因

IMP-1とIMP-6で大きく構造が異なるのは、Loop3である。その原因としては、IMP-1において、Ser262のカルボニル酸素はHis70のアミド窒素と水素結合を形成している。Ser262Glyの

表1 データ収集と構造精密化の統計値

	IMP-6
Data collection	
Space group	$P2_12_12_1$
a (Å)	49.146
b (Å)	78.434
c (Å)	260.431
Resolution range ^a (Å)	43.4-1.83 (1.94-1.83)
Observed reflections ^a	577380 (87704)
Unique reflections ^a	170746 (27407)
Completeness ^a (%)	98.9 (98.4)
Redundancy ^a	3.38 (3.20)
Average I/ σ ^a	7.94 (1.22)
CC _{1/2}	0.993 (0.910)
$R_{\text{merge}}^{a,b}$ (%)	0.094 (0.572)
Refinement	
Resolution limit (Å)	43.4-1.83
$R_{\text{work}}^c / R_{\text{free}}^d$	0.246/ 0.297
No. of protein atoms	6679
No of water molecules	112
No of zinc ions	8
RMSD	
Bond length (Å)	0.008
Bond angle (°)	1.533
Average B-factor (Å ²)	
Main-chain	42.8
Side-chain	48.4
Water molecules	35.5
Ramachandran plot statistics (%)	
Most favored	93.8
Allowed	4.5
Outliers	1.7

^a Values for the highest resolution shells are given in parentheses.

^b $R_{\text{merge}} = \sum_{hkl} \sum_i |I(hkl)_i - \langle I(hkl) \rangle| / \sum_{hkl} I(hkl)$.

^c $R_{\text{work}} = \sum (F_{\text{obs}} - F_{\text{calc}}) / \sum (F_{\text{obs}})$.

^d R_{free} : crystallographic R -factor based on 5% of the data withheld from the refinement for cross-validation.

アミノ酸置換により、この水素結合の距離は 0.35 Å 短くなっていた。His70 は、L3 に続くβ - スtrand内に位置している。この相互作用の違いにより、L3 のコンフォメーションが変化したものと推察された。

IMP-1 はイミペネムとメロペネムとに対する加水分解活性 (k_{cat}/K_m) がほぼ同等であるのに対し、IMP-6 では、イミペネムに対する K_m 値が高いため、メロペネムに対する加水分解活性 (k_{cat}/K_m) が7倍増加していることが報告されている。その原因を構造学的に解明するために、IMP-1, IMP-6 に対し、イミペネム、メロペネムを結合させたシミュレーションを行った(図1B)。

イミペネムとメロペネムの構造の違いは、βラクトム環に結合しているR2と呼ばれる側鎖部分である。メロペネムの場合、R2は基質結合部位から外側に伸びていて、Trp64との立体障害は生じない。さらに、IMP-6ではIMP-1に比べてTrp64の側鎖がより活性中心に近くなってい

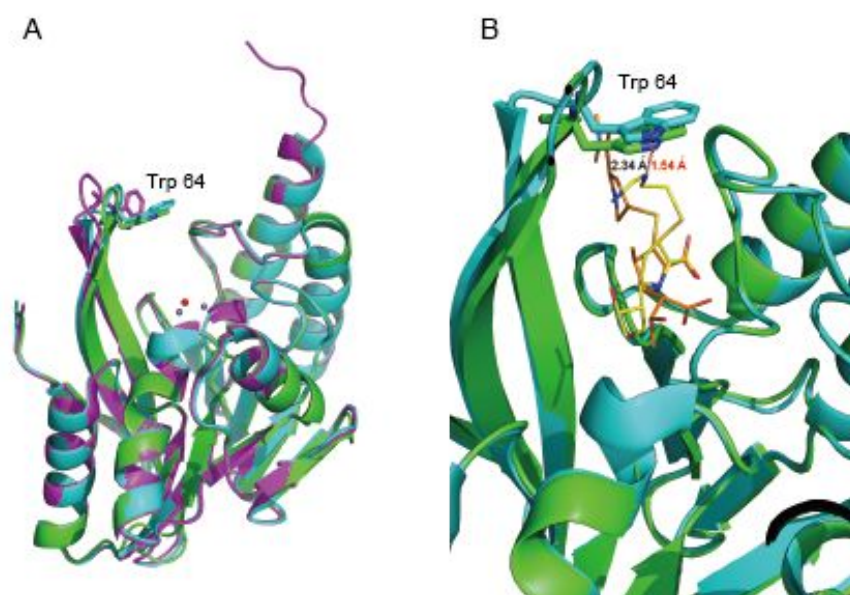


表1 IMP-6の結晶構造

(A) IMP-6(green), IMP-1(magenta), IMP-1 と阻害剤の complex(cyan)の重ね合わせ。

(B) IMP-6(green), IMP-1 と阻害剤の complex(cyan), イミペネム(yellow), メロペネム(orange)のドッキングシミュレーション。いずれも、阻害剤は表示していない。

るため、メロペネムの R2 との疎水性相互作用が IMP-1 とのそれより強くなっていることが示唆された。イミペネムを結合させた場合、IMP-6 では、イミペネムの N16 と Trp64 の NE1 との距離が 1.54 Å であり、立体障害を引き起こすのに対し、IMP-1 ではその距離が 2.34 Å で、許容されることが示された。以上の要因が、IMP-6 におけるイミペネムに対する K_m 増加とメロペネムに対する K_m 低下の原因であり、実験開始当初の背景で示した IMP-6 による感染拡大の原因であることが示唆された。さらに、イミペネムの N16 に大きな置換基を導入することが、より有効性の高い抗菌薬の開発につながるものと考えられた。

(4) 指向性進化法の手法を用いた IMP-6 の進化

IMP-6 は IMP-1 に対し、1 アミノ酸置換によりメロペネムに対する加水分解活性が 7 倍に増加するという進化を遂げた。IMP-6 がさらにメロペネムに対して活性を拡大することができるのかを調べるため、指向性進化法による実験を行った。

IMP-6 遺伝子にランダムな変異を導入して作成したライブラリを用いて大腸菌 DH5 α を形質転換した。これらを 16 μ g/ml メロペネムを含有する LB 培地で選択培養して生育した株から、Tyr180Asn 変異型酵素を見出した。酵素学的性質を決定したところ、イミペネムに比べ、メロペネムに対する加水分解活性 (k_{cat}/K_m) が 40 倍に増加した変異型酵素であることがわかった。その原因としては、IMP-6 において、Tyr180 は N 末ドメインと C 末ドメインとを結ぶループ内に位置している。さらに、Tyr180 の側鎖は Phe175 の側鎖と π - π スタッキングを形成してループを安定化していると考えられた。このアミノ酸置換によりループの自由度が増大し、メロペネムより R2 が小さいイミペネムに対するパッキングが悪くなったことが、 K_m の上昇を招き、活性が低下したと考えられた。より詳細な構造学的解析を行うため、SPRing-8 における X 線回折データ収集と、高分解能の X 線結晶構造解析を計画している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 山本恵三	4. 巻 6
2. 論文標題 IMP-6メタロ - ラクタマーゼの結晶構造解析	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 SPring-8利用成果報告集	6. 最初と最後の頁 226-229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18957/rr.6.2.226	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 Matsuhira T, Kure T, Yamamoto K, Sakai H	4. 巻 19
2. 論文標題 Analysis of Dimeric ab Subunit Exchange between PEGylated and Native Hemoglobins (2 2 Tetramer) in Equilibrated State by Intramolecular bb-Cross-Linking	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 3412-3420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.8b00728	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 Yamada M, Matsuhira T, Yamamoto K, Sakai H	4. 巻 58
2. 論文標題 Antioxidative Pseudoenzymatic Mechanism of NAD(P)H Coexisting with Oxyhemoglobin for Suppressed Methemoglobin Formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1400-1410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.8b01314	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 Matsuhira T, Yamamoto K, Sakai H	4. 巻 20
2. 論文標題 Ring-Opening Polymerization of Hemoglobin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 1592-1602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.8b01789	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 Nakano A, Nakano R, Suzuki Y, Saito K, Kasahara K, Endo S, Yano H	4. 巻 38
2. 論文標題 Rapid identification of blaIMP-1 and blaIMP-6 by multiplex amplification refractory mutation system polymerase chain reaction.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ann Lab Med	6. 最初と最後の頁 378-380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3343/alm.2018.38.4.378	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 Komatsu Y, Kasahara K, Inoue T, Muratani T, Yano H, Kirita T, Mikasa K	4. 巻 13
2. 論文標題 Molecular epidemiology and clinical features of extended-spectrum β -lactamase- or carbapenemase-producing <i>Escherichia coli</i> bacteremia in Japan Risk factors for and outcomes of patients with extended-spectrum β -lactamase- or carbapenemase-producing <i>Escherichia coli</i> bacteremia in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0202276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0202276	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 Ando S, Nakano R, Kuchibiro T, Yamasaki K, Suzuki Y, Nakano A, Mizuno T, Kasahara K, Yano H	4. 巻 50
2. 論文標題 Emergence of VIM-2-producing <i>Citrobacter freundii</i> in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Infectious Diseases (Lond)	6. 最初と最後の頁 862-863
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/23744235.2018.1498592	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 Saito K, Nakamura K, Harada R, Nakano R Yano H, Kanemitsu K:	4. 巻 72
2. 論文標題 Indication of minimum inhibitory concentration of β -lactam antimicrobials for the primary extraction of IMP-producing Enterobacteriaceae.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Infect Dis	6. 最初と最後の頁 68-70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2018.297	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 Saito K, Nakano R, Suzuki Y, Nakano A, Ogawa Y, Yonekawa S, Endo S, Mizuno F, Kasahara K, Mikasa K, Kaku M, Yano H	4. 巻 55
2. 論文標題 Suitability of the Carbapenem Inactivation Method (CIM) to Detect IMP Metallo-β-lactamase-Producing Enterobacteriaceae.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Clin Microbiol	6. 最初と最後の頁 1220-1222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JCM.02275-16	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 Nakano A, Nakano R, Suzuki Y, Saito K, Kasahara K, Endo S, Yano H	4. 巻 38
2. 論文標題 Rapid identification of blaIMP-1 and blaIMP-6 by multiplex amplification refractory mutation system polymerase chain reaction.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ann Lab Med	6. 最初と最後の頁 378-380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3343/alm.2018.38.4.378	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 -

〔学会発表〕 計23件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Matsuhira T, Yamamoto K, Sakai H
2. 発表標題 Ring-opening polymerization of loop-PEGylated hemoglobin
3. 学会等名 第67回高分子学会年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsuhira T, Yamamoto K, Sakai H
2. 発表標題 Phycochemical characterization of poly-(PEG-hemoglobin) produced by ring-opening polymerization
3. 学会等名 第67回高分子討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsuhira T, Yamamoto K, Sakai H
2. 発表標題 Ring-opening Polymerization of Hemoglobin Using its Reversible Association-Dissociation Equilibrium of $\alpha_2\beta_2$ Subunits
3. 学会等名 The International Symposium for Materials Scientists III (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakano R, Nakano A, Nishisouzu, Hikosaka K, Kasahara K, Ono Y, Yano H
2. 発表標題 Molecular characteristics of CTX-M β -lactamase-producing Escherichia coli isolated from livestock and human patients in Japan.
3. 学会等名 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakano A, Nakano R, Kasahara K, Suzuki Y, Ando S, Mizuno T, Mikasa K, Yano H
2. 発表標題 Emergence of multidrug-resistant Escherichia coli strain harbouring blaCTX-M-55, rmtB, and fosA3-encoding plasmid isolated from a food poisoning patient in Japan.
3. 学会等名 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mizuno T, Nakano R, Ogawa M, Suzuki Y, Nakano A, Ando S, Tanouchi A, Kakuta N, Masui T, Saito K, Kasahara K, Yano H
2. 発表標題 Diversity of CTX-M β -lactamase genotypes among IMP-6 β -lactamase-producing Escherichia coli in Japan
3. 学会等名 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢野寿一
2. 発表標題 薬剤耐性菌の脅威～抗菌薬を大事に使おう
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科学会島根県地方部会総会・学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢野寿一
2. 発表標題 「One Healthと人獣共通感染症～臨床医と獣医の連携「新興ウイルス感染症ならびに薬剤耐性菌感染症」ヒトにおける薬剤耐性菌の現状と問題点
3. 学会等名 第92回日本感染症学会学術講演会・第66回日本化学療法学会総会合同学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 酒井義朗、八坂謙一郎、中野竜一、矢野寿一、三輪涼子、渡邊浩
2. 発表標題 高度救命救急センターにおけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌によるアウトブレイク事例と分子疫学的検討
3. 学会等名 第92回日本感染症学会学術講演会・第66回日本化学療法学会総会合同学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水野友貴、中野竜一、小川美保、鈴木由希、中野章代、斎藤恭一、笠原敬、三笠桂一、矢野寿一
2. 発表標題 本邦で分離されたIMP-6産生大腸菌が保有するCTX-M型 β -lactamaseに関する分子遺伝学的解析
3. 学会等名 第92回日本感染症学会学術講演会・第66回日本化学療法学会総会合同学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宇井孝爾、小泉章、李相太、平位暢康、小川吉彦、笠原敬、鈴木由希、中野竜一、矢野寿一
2. 発表標題 尿から分離されたIMP-1産生Providencia stuartiiの解析
3. 学会等名 第92回日本感染症学会学術講演会・第66回日本化学療法学会総会合同学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中野竜一、山田友紀、中野章代、鈴木由希、諏訪部章、矢野寿一
2. 発表標題 カルバペネマーゼNMC-A産生株の発現調節機構の解明
3. 学会等名 第92回日本感染症学会学術講演会・第66回日本化学療法学会総会合同学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 斎藤恭一、中野竜一、中野章代、鈴木由希、遠藤史郎、矢野寿一、賀来満夫
2. 発表標題 薬剤感受性ディスクと液体培地を用いた迅速・簡便なカルバペネマーゼ産生菌研究法Carbapenamase Activity test : CAST
3. 学会等名 第92回日本感染症学会学術講演会・第66回日本化学療法学会総会合同学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田内絢子、中野竜一、中野章代、鈴木由希、榎井貴史、角田尚紀、矢野寿一
2. 発表標題 臨床検体より分離されたカルバペネム耐性Providencia rettgeriの分子遺伝学的解析
3. 学会等名 第92回日本感染症学会学術講演会・第66回日本化学療法学会総会合同学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木由希、中野竜一、中野章代、田内絢子、南菜央、堀内沙央里、角田尚紀、榊井貴史、中島一敏、矢野寿一
2. 発表標題 フィリピンの環境水から分離されたカルバペネマーゼ産生腸内細菌科の分子遺伝学的解析
3. 学会等名 第88回日本感染症学会西日本・第61回日本感染症学会中日本・第66回日本化学療法学会西日本
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢野寿一
2. 発表標題 薬剤耐性菌の基礎、AMR対策における薬剤耐性菌の知識
3. 学会等名 第58回日臨技近畿支部医学検査学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本恵三、中野竜一、矢野寿一、酒井宏水
2. 発表標題 IMP-6産生菌の変異獲得による酵素学的性質の変化について
3. 学会等名 第29回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Saito K, Nakano R, Suzuki Y, Nakano A, Yonekawa S, Endo S, Mizuno F, Kasahara K, Mikasa K, Kaku M, Yano H
2. 発表標題 Accuracy of carbapenem inactivation method (CIM) for detecting carbapenemase-producing Gram-negative bacteria corresponding to bacterial species and enzymes.
3. 学会等名 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mizuno T, Nakano R, Ogawa M, Suzuki Y, Nakano A, Saito K, Ando S, Mizuno F, Kasahara K, Yano H
2. 発表標題 Molecular characteristics and epidemiology of clinical isolates of carbapenemase-producing Escherichia coli in Japan.
3. 学会等名 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 水野友貴、中野竜一、鈴木由希、中野章代、斎藤恭一、小川美保、水野文子、笠原 敬、三笠桂一、矢野寿一
2. 発表標題 国内で分離された IMP-6, CTX-M-2, CTX-M-15 同時保有株に関する分子遺伝学的解析
3. 学会等名 第91回日本感染症学会・第65回日本化学療法学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 安藤冨佳、中野竜一、鈴木由希、中野章代、斎藤恭一、笠原敬、三笠桂一、矢野寿一
2. 発表標題 本邦で初めて分離されたIMP-6、CTX-M-35同時産生大腸菌の解析
3. 学会等名 第65回化療西日本・第60回感染症中日本・第87回感染症西日本
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木由希、中野竜一、遠藤史郎、中野章代、斎藤恭一、豊川真弘、賀来満夫、矢野寿一
2. 発表標題 海外渡航後の患者より同時に分離された3株のカルバペネム耐性グラム陰性桿菌について
3. 学会等名 第29回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水野友貴、中野竜一、鈴木由希、中野章代、斎藤恭一、小川美保、安藤冴佳、笠原敬、三笠桂一、矢野寿一
2. 発表標題 国内で分離されたIMP-6, CTX-M-2, CTX-M-15同時保有株に関する分子遺伝学的解析
3. 学会等名 第29回日本臨床微生物学会総会・学術集会
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
研究 分 担 者	矢野 寿一 (Yano Hisakazu) (20374944)	奈良県立医科大学・医学部・教授 (24601)	