

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K10030

研究課題名（和文）重症感染症を引き起こす多剤耐性菌のハイパービルレンスの解明と臨床への応用

研究課題名（英文）Elucidation of hypervirulence of multidrug-resistant bacteria causing severe infections and its clinical application

研究代表者

西田 智（Nishida, Satoshi）

帝京大学・医学部・講師

研究者番号：10409386

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：近年、アシネトバクターや肺炎桿菌は多剤耐性の獲得と院内感染を引き起こすことから国内外で社会的な問題となっている。本研究は重症感染症を引き起こす多剤耐性菌のハイパービルレンスに関わる因子を同定して迅速診断や化学療法の新しい標的を発見することを目的とした。KPC-2産生肺炎桿菌が全ての薬剤に対する耐性（PDR）を持つこと、病原性遺伝子の解析によりハイパービルレンス株との類似性を明らかにした。MDRA株については広範囲薬剤耐性（XDR）が存在すること、海外でアウトブレイクを起こした株との関連を明らかにした。更に、薬剤耐性グラム陰性細菌の新規迅速診断法を開発し、その評価を行うことが出来た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

帝京大学医学部附属病院ではMDRAのアウトブレイクの経験から、入院患者の積極的監視培養に力を入れることで感染制御を行ってきた。その過程で、NDM産生多剤耐性腸内細菌科細菌やKPC産生多剤耐性肺炎桿菌が分離された。NDM産生肺炎桿菌は上海小児病院のNICUにてアウトブレイクおこしたNDM-1、ST76と同型であり、KPC産生肺炎桿菌は中国で高病原性と報告されているKPC-2、ST11型であった。このKPC-2、ST11株は他のカルバペネム耐性株に比べ病原性の高いこと、更に、コリスチンに対して耐性であることを確認しており、我々の想定以上に多剤耐性高病原株が流行している可能性がある。

研究成果の概要（英文）： In recent years, Acinetobacter and Klebsiella pneumoniae have become a social problem nationally and internationally due to the acquisition of multidrug resistance and nosocomial infections. This study aims to identify factors involved in the hypervirulence of multidrug-resistant bacteria causing severe infections and to discover new targets for rapid diagnosis and chemotherapy. The KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae strains were found to be resistant to all drugs (PDR), and virulence gene analysis revealed similarities with hypervirulence strains; some MDRA strains were found to be extensively drug-resistant (XDR) and were associated with strains that caused outbreaks in other countries. The results also revealed that some MDRA strains are extensively drug-resistant (XDR) and are associated with strains that caused outbreaks overseas. Furthermore, a new rapid diagnostic method for drug-resistant Gram-negative bacteria, including Enterobacteriaceae, was developed and evaluated.

研究分野：ライフサイエンス / 衛生学、公衆衛生学分野：実験系を含む /

キーワード：ハイパービルレンス 病原性 WGS 多剤耐性 Klebsiella pneumoniae Acinetobacter baumannii カルバペネム 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

近年、ESKAPE(*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* sp.)と呼ばれる菌種において抗菌薬に対する耐性化が生じ問題となっている。このうち *A. baumannii* は乾燥状態でも長時間生存できるため医療機関から除去するのが難しく院内感染を引き起こしやすい特徴を有する。多剤耐性アシネトバクター (MDRA) は海外で保菌した患者により日本国内の医療機関に持ち込まれて院内感染を引き起こすことが多く、国際化が進む近年においては今後も監視が必要な菌種である。

MDRA はアミノグリコシド系薬、ニューキノロン系薬、カルバペネム系薬を含むすべてのβ-ラクタムに耐性を示し、治療薬はコリスチンやチゲサイクリンに限られることが問題である。カルバペネム系薬耐性は、薬剤の外膜透過性低下や排出ポンプ、カルバペネマーゼ産生などによって起こる。カルバペネマーゼにはメタロ β-ラクタマーゼ (MBL: IMP, VIM, NDM), 肺炎桿菌カルバペネマーゼ (KPC), オキサシリナーゼ (OXA) 誘導体などが知られている。このような薬剤耐性因子の解析に比べ、病原性因子の解析に関しては莢膜、リポ多糖 LPS、外膜タンパク質 Omp、フォスフォリパーゼ、鉄獲得能などが個別に解析されているだけで網羅的な病原性因子の解析は十分に行われていない。また、医療現場での抗菌薬の使用による耐性菌の選択が同時に高病原性を導いている可能性があるが、未解明な部分が多く、積極的な解析が望まれている。

病原性細菌では共通した因子が病原性と薬剤耐性に寄与していることが多い。研究代表者は同じく ESKAPE 病原体である黄色ブドウ球菌の転写因子が多くの薬剤耐性や病原性の遺伝子発現を制御すること、その転写因子の欠損が著しい病原性の低下を引き起こすことを明らかにし、病原性を抑える薬剤の標的となることを示した (1)。他の ESKAPE 病原体においても薬剤耐性と病原性を制御する新規因子の存在が予想される。

2. 研究の目的

本研究は重症感染症を引き起こす多剤耐性菌のハイパービルレンスに関わる因子を同定して迅速診断や化学療法の新しい標的を発見することを目的とする。グラム陰性菌ではこれまで、高病原性、流行性、薬剤耐性がそれぞれ独立して報告されてきた。病原性の研究はヒトでのアウトブレイクの報告といった臨床研究や、マウスなどの実験動物での感染実験が行われてきた。流行型の研究は流行株の Multi locus sequence typing (MLST) 解析が行われてきた (2)。近年、致死性のアウトブレイクを引き起こした MDRA にもハイパービルレンスなものが存在することが明らかにされている (3)。特に、KPC 産生 (カルバペネム耐性) ST11 型 (流行型) ハイパービルレンス肺炎桿菌が中国で発見されたことで、薬剤耐性菌の進化が次の段階 (ハイパービルレンス) へ移行しつつあることが示唆されており、多剤耐性菌のハイパービルレンスの解明が急務となっている (4)。

帝京大学医学部附属病院では MDRA のアウトブレイクの経験から、入院患者の積極的監視培養に力を入れることで感染制御を行ってきた。その過程で、NDM 産生多剤耐性腸内細菌科細菌や KPC 産生多剤耐性肺炎桿菌が分離された。NDM 産生肺炎桿菌は上海小児病院の NICU にてアウトブレイクおこした NDM-1, ST76 と同型であり、KPC 産生肺炎桿菌は中国で高病原性と報告されている KPC-2, ST11 型であった (4, 5)。この KPC-2, ST11 株は他のカルバペネム耐性株に比べ病原性の高いこと、更に、多剤耐性菌感染の治療に使われるラストリゾートドラッグ (最終手段薬) であるコリスチンに対して耐性であることを確認しており、我々の想定以上に多剤耐性高病原株が流行している可能性があり、これらの株の遺伝学的、生化学的解明が重要である。

3. 研究の方法

本研究では、臨床分離された薬剤耐性株のハイパービルレンスを決定する因子をゲノムシーケンス解析、遺伝子クローニング、感染実験によって明らかにする。

(1) 臨床分離株の分離

当初の解析対象は多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* (MDRA)、KPC-2 産生多剤耐性肺炎桿菌、NDM-1 産生多剤耐性肺炎桿菌、NDM-5 産生多剤耐性大腸菌として研究を行った。

(2) 次世代シーケンサーによる多剤耐性高病原性株のゲノム解析と迅速診断候補因子の同定

多剤耐性高病原性株から DNeasy genomic DNA kit (Qiagen)を用いてゲノム DNA を抽出し、ライブラリーを作製した。ショートリード次世代シーケンサーIllumina MiSeq を用い、ドラフトゲノム情報を得た。次に、*de novo* アセンブリーを行い、連結した塩基配列情報を得て解析を行った。必要に応じてロングリード次世代シーケンサーPacBio RSII を用いて長鎖ゲノム情報を得た。データベースを用いた解析により、薬剤耐性遺伝子、病原性遺伝子を同定した。

(3) 感染実験による病原性の解析

病原性の研究にはラットやマウスといった哺乳動物以外にカイコガ (*Bombyx mori*) やハチノスツツリガ(*Galleria mellonella*)と呼ばれる蛾の幼虫が用いられている。昆虫による病原性の評価はマウスなどの哺乳動物ではできない網羅的な解析に適している (6–8)。昆虫感染モデルを用いた解析により多剤耐性菌の病原性を評価した。多剤耐性菌の希釈液を作成し、一群あたり 10 匹に対して各希釈液を注射した。生存率の摂取菌数依存性を明らかにし、半数致死量 (LD₅₀ 値)を決定し、病原性の定量的な評価指標とした。必要な場合には、マウスでの感染実験によって哺乳動物での病原性を確定した。また、ヒト全血及び好中球とインキュベートした時の多剤耐性菌の生存率を測定することによりヒトでの病原性 (免疫抵抗性) を解析した。

(4) 病原性遺伝子の機能解析

病原性遺伝子をシャトルベクターへクローニングし、非病原性株へ導入することによって病原性が獲得されるかどうかを感染モデルで確認した。病原性遺伝子がタンパク質をコードする場合は、変異株の感染モデルでの病原性を明らかにすることによって病原性因子の機能解析を行った。

4. 研究成果

(1) 臨床分離株の分離

薬剤耐性菌のハイパービルレンスを解析する対象として多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* (MDRA)、KPC-2 産生多剤耐性肺炎桿菌、NDM-1 産生多剤耐性肺炎桿菌、NDM-5 産生多剤耐性大腸菌に加えて、OXA-48 産生大腸菌、IMP-1 及び IMP-10 産生エンテロバクター、IMP-1 産生 *K. oxytoca*、VIM-1 産生肺炎桿菌を新規に分離した (9–12)。

(2) 次世代シーケンサーによる多剤耐性高病原性株のゲノム解析と迅速診断候補因子の同定

ゲノムが解析されている菌株との比較ゲノム解析により分子疫学的な解析と高病原性に関わる遺伝子の推定を行った (13, 14)。KPC-2 産生肺炎桿菌が全ての薬剤に対する耐性 (PDR) を持つこと、病原性遺伝子の解析によりハイパービルレンス株との類似性を明らかにした。MDRA 株については広範囲薬剤耐性 (XDR) が存在すること、海外でアウトブレイクを起こした株との関連を明らかにした。更に、薬剤耐性グラム陰性細菌の新規迅速診断法を開発し、その評価を行うことが出来た (13–16)。

(3) 感染実験による病原性の解析

昆虫感染モデルを用いた解析により多剤耐性菌の病原性を評価した (9)。昆虫 MDRA 感染モデルを用いて感受性株と MDRA 株を比較したところ、MDRA 株の病原性が高かった。また、当

院でアウトブレイクを起こした MDRA 株の中にハイパービルレンス株が存在することを明らかにした。昆虫感染モデルにおいて *in vitro* で抗菌活性を示した抗菌薬の *in vivo* での薬効評価が可能であることを明らかにした。MDRA ハイパービルレンス株についてはコリスチンやチゲサイクリングだけでなく、ミノサイクリンやセフォゾプランの有効性を明らかにした。昆虫感染モデルを用いた抗菌薬の評価系はハイパービルレンス株をはじめとする薬剤耐性菌に対する新規抗菌薬の有効性を明らかにする有用なスクリーニング系であると考えられる。また、マウスでの感染実験によって哺乳類での病原性を解析した (18)。ヒト好中球に対する多剤耐性菌の反応を測定することにより病原性を解析した (17, 19)。

(4) 病原性遺伝子の機能解析

病原性遺伝子をシャトルベクターへクローニングし、非病原性株へ導入することによって病原性が獲得されるかどうかを感染モデルで確認した (投稿準備中)。変異株の感染モデルでの病原性を明らかにすることによって病原性因子の機能解析を行った (9, 17)。

<引用文献>

1. Chen PR, Nishida S, Poor CB, Cheng A, Bae T, Kuechenmeister L, Dunman PM, Missiakas D, He C. 2009. A new oxidative sensing and regulation pathway mediated by the MgrA homologue SarZ in *Staphylococcus aureus*. *Mol Microbiol* 71:198–211.
2. Maiden MCJ, van Rensburg MJJ, Bray JE, Earle SG, Ford SA, Jolley KA, McCarthy ND. 2013. MLST revisited: the gene-by-gene approach to bacterial genomics. *Nat Rev Microbiol* 11:728–736.
3. Ou H-Y, Kuang SN, He X, Molgora BM, Ewing PJ, Deng Z, Osby M, Chen W, Xu HH. 2015. Complete genome sequence of hypervirulent and outbreak-associated *Acinetobacter baumannii* strain LAC-4: epidemiology, resistance genetic determinants and potential virulence factors. *Sci Rep* 5:8643.
4. Gu D, Dong N, Zheng Z, Lin D, Huang M, Wang L, Chan EW-C, Shu L, Yu J, Zhang R, Chen S. 2018. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 18:37–46.
5. Zhu J, Sun L, Ding B, Yang Y, Xu X, Liu W, Zhu D, Yang F, Zhang H, Hu F. 2016. Outbreak of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* ST76 and ST37 isolates in neonates. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 35:611–618.
6. Kurokawa K, Hamamoto H, Matsuo M, Nishida S, Yamane N, Lee BL, Murakami K, Maki H, Sekimizu K. 2009. Evaluation of target specificity of antibacterial agents using *Staphylococcus aureus* *ddlA* mutants and D-cycloserine in a silkworm infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 53:4025–7.
7. Nishida S, Ono Y, Sekimizu K. 2016. Lactic acid bacteria activating innate immunity improve survival in bacterial infection model of silkworm. *Drug Discov Ther* 10:49–56.
8. Nishida S, Ishii M, Nishiyama Y, Abe S, Ono Y, Sekimizu K. 2017. *Lactobacillus paraplantarum* 11-1 Isolated from Rice Bran Pickles Activated Innate Immunity and Improved Survival in a Silkworm Bacterial Infection Model. *Front Microbiol* 8:436.
9. Nishida S, Ono Y. 2018. Comparative analysis of the pathogenicity between

- multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates: isolation of highly pathogenic multidrug-resistant *A. baumannii* and experimental therapeutics with fourth-generation cephalosporin cefozopran. *Infect Drug Resist* 11:1715–1722.
10. Nishida S, Ishigaki S, Asahara M, Furukawa T, Ono Y. 2018. Emergence of multiple carbapenemase-producing Gram-negative species, colistin-resistant KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST11, IMP-7-producing *Pseudomonas aeruginosa* ST357, and OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* ST1050, in a single patient. *Int J Antimicrob Agents* 52:512–514.
 11. Nishida S, Asahara M, Nemoto K, Ishigaki S, Furukawa T, Sano K, Ono Y. 2019. Emergence of *Escherichia coli* producing OXA-48-like carbapenemase in a patient with percutaneous transhepatic biliary drainage. *Infection Prevention in Practice* 1:100008.
 12. Nishida S, Matsunaga N, Kamimura Y, Ishigaki S, Furukawa T, Ono Y. 2020. Emergence of *Enterobacter cloacae* Complex Co-Producing IMP-10 and CTX-M, and *Klebsiella pneumoniae* Producing VIM-1 in Clinical Isolates in Japan. *Microorganisms* 8:1816.
 13. Nishida S, Ono Y. 2020. Genomic analysis of a pan-resistant *Klebsiella pneumoniae* sequence type 11 identified in Japan in 2016. *Int J Antimicrob Agents* 55:105854.
 14. Nishida S, Ono Y. 2024. Genomic analysis of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* harbouring a conjugative plasmid containing aminoglycoside resistance transposon TnaphA6. *J Infect Public Health* 17:293–298.
 15. Nishida S, Nakagawa M, Ouchi Y, Sakuma C, Nakajima Y, Shimizu H, Shibata T, Kurosawa Y, Maruyama T, Okumura CJ, Hatayama N, Sato Y, Asahara M, Ishigaki S, Furukawa T, Akuta T, Ono Y. 2021. A rabbit monoclonal antibody-mediated lateral flow immunoassay for rapid detection of CTX-M extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales. *Int J Biol Macromol* 185:317–323.
 16. Nishida S, Ihashi Y, Yoshino Y, Ono Y. 2022. Evaluation of an immunological assay for the identification of multiple carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Pathology* 54:917–921.
 17. Kamoshida G, Akaji T, Takemoto N, Suzuki Y, Sato Y, Kai D, Hibino T, Yamaguchi D, Kikuchi-Ueda T, Nishida S, Unno Y, Tansho-Nagakawa S, Ubagai T, Miyoshi-Akiyama T, Oda M, Ono Y. 2020. Lipopolysaccharide-Deficient *Acinetobacter baumannii* Due to Colistin Resistance Is Killed by Neutrophil-Produced Lysozyme. *Front Microbiol* 11:573.
 18. TANSHO-NAGAKAWA S, SATO Y, UBAGAI T, KIKUCHI-UEDA T, KAMOSHIDA G, NISHIDA S, ONO Y. 2021. Histopathological Analysis of *Acinetobacter baumannii* Lung Infection in a Mouse Model. *Pol J Microbiol* 70:469–477.
 19. Kamoshida G, Kikuchi-Ueda T, Nishida S, Tansho-Nagakawa S, Ubagai T, Ono Y. 2018. Pathogenic Bacterium *Acinetobacter baumannii* Inhibits the Formation of Neutrophil Extracellular Traps by Suppressing Neutrophil Adhesion. *Front Immunol* 9:178.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Nishida Satoshi, Ono Yasuo	4. 巻 17
2. 論文標題 Genomic analysis of extensively drug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> harbouring a conjugative plasmid containing aminoglycoside resistance transposon TnaphA6	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Public Health	6. 最初と最後の頁 293 ~ 298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiph.2023.12.004	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 Kimura Yoshitaka, Hatayama Nami, Sato Yoshinori, Nishida Satoshi, Yoshino Yusuke	4. 巻 77
2. 論文標題 Efficacy of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin, against Multidrug Resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> Clinical Isolates in Japan	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 178 ~ 181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.jjid.2023.364	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 Nishida S., Yoshino Y., Ono Y.	4. 巻 31
2. 論文標題 26: GENOMIC ANALYSIS OF MULTIPLE CARBAPENEMASE-PRODUCING ORGANISMS ISOLATED FROM A SINGLE PATIENT WITH A MEDICAL HISTORY ABROAD	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Global Antimicrobial Resistance	6. 最初と最後の頁 S18 ~ S19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2213-7165(22)00305-8	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 Nishida Satoshi, Ihashi Yusuke, Yoshino Yusuke, Ono Yasuo	4. 巻 54
2. 論文標題 Evaluation of an immunological assay for the identification of multiple carbapenemase-producing Gram-negative bacteria	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pathology	6. 最初と最後の頁 917 ~ 921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pathol.2022.05.007	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 Nishida Satoshi, Nakagawa Masataka, Ouchi Yuki, Sakuma Chiaki, Nakajima Yu, Shimizu Hisayo, Shibata Takashi, Kurosawa Yasunori, Maruyama Toshiaki, Okumura C.J., Hatayama Nami, Sato Yoshinori, Asahara Miwa, Ishigaki Shinobu, Furukawa Taiji, Akuta Teruo, Ono Yasuo	4. 巻 185
2. 論文標題 A rabbit monoclonal antibody-mediated lateral flow immunoassay for rapid detection of CTX-M extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Biological Macromolecules	6. 最初と最後の頁 317 ~ 323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijbiomac.2021.06.064	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 TANSHO-NAGAKAWA SHIGERU, SATO YOSHINORI, UBAGAI TSUNEYUKI, KIKUCHI-UEDA TAKANE, KAMOSHIDA GO, NISHIDA SATOSHI, ONO YASUO	4. 巻 70
2. 論文標題 Histopathological Analysis of Acinetobacter baumannii Lung Infection in a Mouse Model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Polish Journal of Microbiology	6. 最初と最後の頁 469 ~ 477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.33073/pjm-2021-044	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 Nishida Satoshi, Ono Yasuo	4. 巻 55
2. 論文標題 Genomic analysis of a pan-resistant Klebsiella pneumoniae sequence type 11 identified in Japan in 2016	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Antimicrobial Agents	6. 最初と最後の頁 105854 ~ 105854
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/J.IJANTIMICAG.2019.11.011	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 Kamoshida Go, Akaji Takuya, Takemoto Norihiko, Suzuki Yusuke, Sato Yoshinori, Kai Daichi, Hibino Taishi, Yamaguchi Daiki, Kikuchi-Ueda Takane, Nishida Satoshi, Unno Yuka, Tansho-Nagakawa Shigeru, Ubagai Tsuneyuki, Miyoshi-Akiyama Tohru, Oda Masataka, Ono Yasuo	4. 巻 11
2. 論文標題 Lipopolysaccharide-Deficient Acinetobacter baumannii Due to Colistin Resistance Is Killed by Neutrophil-Produced Lysozyme	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 573 ~ 573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/FMICB.2020.00573	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 Nishida Satoshi, Matsunaga Naohisa, Kamimura Yuta, Ishigaki Shinobu, Furukawa Taiji, Ono Yasuo	4. 巻 8
2. 論文標題 Emergence of Enterobacter cloacae Complex Co-Producing IMP-10 and CTX-M, and Klebsiella pneumoniae Producing VIM-1 in Clinical Isolates in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 1816 ~ 1816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/MICROORGANISMS8111816	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 Nishida Satoshi, Asahara Miwa, Nemoto Kentaro, Ishigaki Shinobu, Furukawa Taiji, Sano Keiji, Ono Yasuo	4. 巻 1
2. 論文標題 Emergence of Escherichia coli producing OXA-48-like carbapenemase in a patient with percutaneous transhepatic biliary drainage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Infection Prevention in Practice	6. 最初と最後の頁 100008 ~ 100008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.infpip.2019.100008	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 Nishida Satoshi, Ishigaki Shinobu, Asahara Miwa, Furukawa Taiji, Ono Yasuo	4. 巻 52
2. 論文標題 Emergence of multiple carbapenemase-producing Gram-negative species, colistin-resistant KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae ST11, IMP-7-producing Pseudomonas aeruginosa ST357, and OXA-23-producing Acinetobacter baumannii ST1050, in a single patient	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Antimicrobial Agents	6. 最初と最後の頁 512 ~ 514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijantimicag.2018.06.022	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 Nishida Satoshi, Ono Yasuo	4. 巻 11
2. 論文標題 Comparative analysis of the pathogenicity between multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> clinical isolates: isolation of highly pathogenic multidrug-resistant <i>A. baumannii</i> and experimental therapeutics with fourth-generation cephalosporin cefozopran	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Infection and Drug Resistance	6. 最初と最後の頁 1715 ~ 1722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/IDR.S166154	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 Kamoshida Go, Kikuchi-Ueda Takane, Nishida Satoshi, Tansho-Nagakawa Shigeru, Ubagai Tsuneyuki, Ono Yasuo	4. 巻 9
2. 論文標題 Pathogenic Bacterium <i>Acinetobacter baumannii</i> Inhibits the Formation of Neutrophil Extracellular Traps by Suppressing Neutrophil Adhesion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 178 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.00178	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43件(うち招待講演 1件/うち国際学会 11件)

1. 発表者名 西田智, 斧康雄
2. 発表標題 広範囲薬剤耐性 <i>Acinetobacter baumannii</i> の全ゲノム解析
3. 学会等名 第58回緑膿菌感染症研究会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Satoshi Nishida, Yasuo Ono
2. 発表標題 Genomic Analysis of Tigecycline-Resistant and Extensively Drug-Resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> Harboring a Conjugative Plasmid Carrying Aminoglycoside Resistance Transposon TnaphA6
3. 学会等名 13th Symposium on the Biology of <i>Acinetobacter</i> (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Satoshi Nishida, Yasuo Ono, Yusuke Yoshino
2. 発表標題 Emergence of Tigecycline-Resistant and Extensively Drug-Resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> Harboring a Conjugative Plasmid Carrying Aminoglycoside Resistance Transposon TnaphA6
3. 学会等名 ASM Microbe 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤 陽菜, 西田 智, 上田 たかね, 佐藤 義則, 斧 康雄, 吉野 友祐
2. 発表標題 コリスチン耐性菌スクリーニング培地によるカルバペネム耐性菌に占めるコリスチン耐性の評価
3. 学会等名 日本感染症学会東日本地方会学術集会・日本化学療法学会東日本支部総会合同学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 齋藤 寿実子, 西田 智, 上田 たかね, 佐藤 義則, 畑山 奈美, 吉野 友祐
2. 発表標題 臨床分離されたカンジダ属菌の非培養検査の比較検討
3. 学会等名 日本感染症学会東日本地方会学術集会・日本化学療法学会東日本支部総会合同学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西田 智, 斧 康雄, 吉野友祐
2. 発表標題 アミノグリコシド耐性トランスポゾンTnaphA6を含む接合伝達プラスミドを有するチゲサイクリン耐性・広範囲薬剤耐性Acinetobacter baumanniiのゲノム解析
3. 学会等名 第52回 薬剤耐性菌研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西田 智, 斧 康雄
2. 発表標題 海外病歴を有する単一患者から分離された複数のカルバペネマーゼ産生菌のゲノム解析
3. 学会等名 日本環境感染学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西田 智, 斧 康雄, 吉野 友祐
2. 発表標題 多剤耐性Acinetobacter baumanniiの全ゲノムシーケンスによる分子疫学解析
3. 学会等名 日本感染症学会学術集会・日本化学療法学会総会合同学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西田 智, 斧 康雄, 吉野 友祐
2. 発表標題 カルバペネマーゼ産生グラム陰性細菌に対するラテラルフローイ ムノアッセイとマルチプレックス PCR の評価
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 古賀 美沙希, 西田 智, 永川 茂, 上田 たかね, 佐藤 義則, 斧 康雄, 吉野 友祐
2. 発表標題 CRISPR-Cas12a を用いた多剤耐性アシネトバクターのカルバペ ネマーゼ遺伝子検査
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 金子 日向子, 西田 智, 永川 茂, 上田 たかね, 佐藤 義則, 斧 康雄, 吉野 友祐
2. 発表標題 健常な学生集団から回収されたメチシリン耐性ブドウ球菌の解析
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 西田 智, 斧 康雄, 吉野 友祐
2. 発表標題 海外入院歴を有する患者から分離された多剤耐性緑膿菌の全ゲノム解析
3. 学会等名 第57回緑膿菌感染症研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Satoshi Nishida, Yusuke Yoshino, Yasuo Ono
2. 発表標題 Genomic Analysis of Multiple Carbapenemase-Producing Organisms Isolated from a Single Patient with a Medical History Abroad
3. 学会等名 The 32nd International Congress of Antimicrobial Chemotherapy (ICC) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Satoshi Nishida, Yusuke Yoshino, Yasuo Ono
2. 発表標題 Emergence Of Enterobacter Cloacae Complex Co-producing IMP-10 And CTX- M-3, And Klebsiella Pneumoniae Producing VIM-1 In Clinical Isolates In Japan
3. 学会等名 ASM Microbe 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西田 智, 吉野 友祐, 斧 康雄
2. 発表標題 海外入院歴を有する患者から分離された複数のカルバペネマーゼ産生菌のゲノム解析
3. 学会等名 第51回薬剤耐性菌研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤陽菜, 西田智, 井橋優介, 松本遥, 永川茂, 上田たかね, 佐藤義則, 斧康雄, 吉野友祐
2. 発表標題 臨床分離されたカルバペネム耐性菌におけるコリスチン耐性の解析
3. 学会等名 第105回日本細菌学会関東支部総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金子日向子, 西田 智, 永川 茂, 上田 たかね, 佐藤 義則, 斧 康雄, 吉野 友祐
2. 発表標題 健常な学生集団から回収されたメチシリン耐性ブドウ球菌の解析
3. 学会等名 第105回日本細菌学会関東支部総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西田 智, 井橋 優介, 吉野 友祐, 斧 康雄
2. 発表標題 カルバペネマーゼ産生グラム陰性細菌に対するラテラルフローイムノアッセイ法の評価
3. 学会等名 第37回日本環境感染学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西田 智, 永川 茂, 上田 たかね, 佐藤 義則, 斧 康雄, 吉野 友祐
2. 発表標題 メタロ- β -ラクタマーゼIMP-1産生 <i>Klebsiella michiganensis</i> のプラスミド解析
3. 学会等名 第70回日本化学療法学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西田智, 吉野友祐, 斧康雄
2. 発表標題 海外治療歴のある一人の患者から分離された複数のカルバペネマーゼ産生菌のゲノム解析
3. 学会等名 緑膿菌感染症研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Satoshi Nishida
2. 発表標題 Highly Pathogenic Clinical Isolates of Multidrug-Resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> and Experimental Therapeutics with Fourth-Generation Cephalosporin Cefozopran
3. 学会等名 The 4th International Caparica Conference in Antibiotic Resistance (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoshi Nishida, Yasuo Ono
2. 発表標題 Whole-genome Sequence of a Pan-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> Sequence Type 11 Harboring an IncR-F33A-:B- Plasmid Carrying Multiple Resistance Determinants
3. 学会等名 World Microbe Forum (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田 智, 永川 茂, 上田 たかね, 佐藤 義則, 斧 康雄
2. 発表標題 メタロ- β -ラクタマーゼIMP-1産生 <i>Klebsiella michiganensis</i> のゲノム解析
3. 学会等名 日本化学療法学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井橋 優介, 西田 智, 斧 康雄
2. 発表標題 カルバペネマーゼ産生菌の検出方法としてのイムノクロマト法を用いた迅速検査の有用性の検討評価
3. 学会等名 日本環境感染学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 畑山 奈美, 西田 智, 斧 康雄
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行下での微生物学実習の実施方法についての検討
3. 学会等名 日本環境感染学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田 智, 斧 康雄
2. 発表標題 都内大学病院で分離されたメタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)産生腸内細菌科細菌の分子疫学解析
3. 学会等名 日本環境感染学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田智, 中川真隆, 芥照夫, 丸山俊昭, 吉野友祐, 斧康雄
2. 発表標題 CTX-M型ESBL産生腸内細菌目細菌を迅速に検出するウサギモノクローナル抗体を用いたラテラルフローイムノアッセイ法
3. 学会等名 薬剤耐性菌研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoshi Nishida, Yasuo Ono
2. 発表標題 Whole-genome sequence of a pan-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> sequence type 11 harbouring an IncR-F33:A-:B- plasmid carrying multiple resistance determinants, identified in Japan in 2016
3. 学会等名 ECCMID 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Satoshi Nishida, Yasuo Ono
2. 発表標題 Emergence of <i>Escherichia Coli</i> Producing Oxa-181 Carbapenemase in a Patient with Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage
3. 学会等名 ASM Microbe Online 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田 智, 上田 たかね, 祖母井 庸之, 永川 茂, 佐藤 義則, 石垣 しのぶ, 古川 泰司, 斧 康雄
2. 発表標題 Emergence of <i>E. coli</i> producing OXA-48-like carbapenemase in a patient with percutaneous transhepatic biliary drainage
3. 学会等名 日本感染症学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田 智, 松永 直久, 斧 康雄
2. 発表標題 海外入院歴のある患者から分離されたメタロ-β-ラクタマーゼVIM-1産生肺炎桿菌の解析
3. 学会等名 日本化学療法学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田智, 斧康雄
2. 発表標題 都内大学病院における海外型カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌の検出状況
3. 学会等名 日本環境感染学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田智, 上田たかね, 祖母井庸之, 佐藤義則, 永川茂, 斧康雄
2. 発表標題 Genomic analysis of a pandrug-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> sequence type 11
3. 学会等名 日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nishida Satoshi, Ono Yasuo
2. 発表標題 Genomic Analysis of a Pan-Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> Sequence Type 11 in Japan 2016
3. 学会等名 ASM microbe 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishida Satoshi, Ono Yasuo
2. 発表標題 Highly pathogenic multi drug-resistant <i>A. baumannii</i> and experimental treatment with the fourth-generation cephalosporin cefozopran
3. 学会等名 11th Symposium on the Biology of <i>Acinetobacter</i> (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田智, 斧康雄
2. 発表標題 アウトブレイクで分離された多剤耐性アシネトバクター・パウマニ(MDRA)の病原性解析によるフィードバック
3. 学会等名 日本環境感染学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田智, 上田たかね, 永川茂, 祖母井庸之, 斧康雄
2. 発表標題 海外入院歴のある患者から分離されたOXA 48型カルバペネマーゼ産生大腸菌の解析
3. 学会等名 日本化学療法学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田智, 上田たかね, 祖母井庸之, 海野雄加, 鴨志田剛, 佐藤義則, 永川茂, 浅原美和, 石垣しのぶ, 古川泰司, 斧康雄
2. 発表標題 入院時監視培養により一人の患者から分離された3種のカルバペネマーゼ産生菌及び1種のESBL産生菌の分子疫学解析
3. 学会等名 日本感染症学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Nishida, Yasuo Ono
2. 発表標題 Highly Pathogenic Clinical Isolates of Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii and Experimental Therapeutics with Fourth-Generation Cephalosporin Cefozopran
3. 学会等名 ASM Microbe 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西田智, 上田たかね, 祖母井庸之, 海野雄加, 鴨志田剛, 佐藤義則, 永川茂, 石垣しのぶ, 浅原美和, 古川泰司, 斧康雄
2. 発表標題 本邦初のpan resistant Klebsiella pneumoniaeの全ゲノム解析
3. 学会等名 日本感染症学会東日本地方会学術集会・日本化学療法学会東日本支部総会合同学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西田智, 石垣しのぶ, 浅原美和, 上田たかね, 祖母井庸之, 海野雄加, 鴨志田剛, 佐藤義則, 永川茂, 古川泰司, 斧康雄
2. 発表標題 コリスチン耐性KPC産生肺炎桿菌のロングリードシーケンサーを用いた分子疫学解析
3. 学会等名 日本感染症学会学術集会・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 西田智, 上田たかね, 祖母井庸之, 海野雄加, 鴨志田剛, 佐藤義則, 永川茂, 斧康雄
2. 発表標題 高病原性多剤耐性アシネトバクターパウマニ(MDRA)の抗菌薬感受性と治療効果
3. 学会等名 日本細菌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西田智, 斧康雄
2. 発表標題 外来型カルバペネマーゼ産生菌の検出と院内伝搬予防
3. 学会等名 日本環境感染学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Langella, P., Guarner, F., Martin, R., eds.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Frontiers Media.	5. 総ページ数 331
3. 書名 Next-Generation Probiotics: From Commensal Bacteria to Novel Drugs and Food Supplements.	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 Detection method of pan-resistant k. pneumoniae, screening method of antimicrobial agents, and recording media and database	発明者 Satoshi Nishida, Yasuo Ono	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、US Patent App. 17/423,634	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 Pan-resistant K. pneumoniaeの検出方法、抗菌薬のスクリーニング方法	発明者 西田智、斧康雄	権利者 帝京大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/044965	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 Pan-resistant K. pneumoniaeの検出方法、抗菌薬のスクリーニング方法	発明者 西田智、斧康雄	権利者 学校法人帝京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-006012	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 pan-resistant K. pneumoniaeの検出方法、抗菌薬のスクリーニング方法および記録媒体・データベース	発明者 西田智、斧康雄	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、W02020-148990	取得年 2021年	国内・外国の別 外国

〔その他〕

帝京大学医学部微生物学講座 http://teikyo-microbe.umin.jp/index.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
研究 分 担 者	斧 康雄 (Ono Yasuo) (10177272)	帝京大学・医学部・教授 (32643)	

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