

平成 22 年 5 月 21 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19591185
 研究課題名（和文）臨床材料から分離される各種β-ラクタマーゼ産生菌に関する包括的研究
 研究課題名（英文）Comprehensive study on the β-lactamase producing organisms in clinical isolates
 研究代表者
 石井 良和（ISHII YOSHIKAZU）
 東邦大学・医学部・助教
 研究者番号：90246695

研究成果の概要（和文）：本研究では、日本国における耐性菌の現状の把握とそのメカニズムの解明を目的に研究を実施した。その結果、アシネトバクター属菌や腸内細菌科において、β-ラクタム系薬耐性菌の増加が確認された。その耐性機構は、腸内細菌科やアシネトバクター属菌ではβ-ラクタム系薬不活化酵素産生、緑膿菌では抗菌薬の透過性低下が原因の耐性菌がそれぞれ多かった。また、耐性遺伝子の拡散システムの解明にも成功した。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to survey the antibiotic resistant bacteria in Japan and to analyze their mechanisms of resistance. The results of this study show increasing β-lactam resistance in *Acinetobacter* species and enterobacteriaceae. The main resistance mechanisms of enterobacteriaceae and *Acinetobacter* species was the production of β-lactam hydrolyzing enzymes. Antibiotic impermeability was the main resistance mechanism for *Pseudomonas aeruginosa*. This project also elucidated the genetic basis for spread of the resistance genes.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2007年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 2008年度 | 900,000 | 270,000 | 1,170,000 |
| 2009年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・感染症内科学

キーワード：薬剤耐性菌、β-ラクタマーゼ、多剤耐性、薬剤感受性サーベイランス

1. 研究開始当初の背景

β-ラクタマーゼは、グラム陰性菌のβ-ラクタム系抗菌薬に対する主要な耐性因子であり、Amblerによりその保存されたアミノ酸配列を基にA～Dまでの4クラスに分類されている。クラスA、C、Dに属するβ-ラクタマーゼは何れも活性中心にセリン残基を有するセリンペプチダーゼ、クラスBはその活性に亜鉛を要求するメタロペプチダーゼである。β-ラクタ

マーゼに安定な第三世代あるいは第四世代セフェム系抗菌薬を分解する能力を獲得したβ-ラクタマーゼが1980年代に発見された。このようなβ-ラクタマーゼは、既知のクラスAあるいはクラスDに属するβ-ラクタマーゼの点変異によりこの特長が付与されており、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（Extended spectrum β-lactamase: ESBL）と呼ばれている。研究代表者の石井は、現在検出頻度が最も高

いESBLである、CTX-M-型 β -ラクタマーゼ(Toho-1)の塩基配列および酵素学のおよびさらに本酵素のX-線結晶解析を試み、世界で初めてESBLの結晶構造を解き明かしたグループの一員である。近年、 β -ラクタマーゼに安定なカルバペネム系抗菌薬をも分解する、いわゆるカルバペネマーゼ産生菌の出現が臨床で問題となっている。本邦では、特にクラスBに属する酵素産生株の分離頻度が高い。石井らは2004年に β -ラクタム系薬耐性菌に関する全国規模の疫学調査を実施し、収集された約1,000株の緑膿菌のうち、2.6%の菌株がクラスBに属する β -ラクタマーゼを産生し、全ての β -ラクタム系薬に耐性を示すことを報告した。さらに、クラスBに属する β -ラクタマーゼの特異的阻害剤を発見し、耐性菌検査に有用性であることを報告した。石井らは、上記の報告以外にも、各種 β -ラクタマーゼの酵素学的パラメータを多数報告している。

2. 研究の目的

(1)2004年の全国サーベイランスで収集された約500株の β -ラクタム系薬耐性グラム陰性菌を用いて、インテグロン構造によって β -ラクタマーゼと密接に関連するアミノ配糖体系薬や消毒薬耐性因子などを分子生物学的手法ならびに酵素学的手法を用いて網羅的に解析する。この結果は、本邦における耐性因子の分布・拡散状況を正確に把握することに繋がり、今後の感染症治療および院内感染対策に役立つものと考えられる。

(2)クラスCに属する β -ラクタマーゼは本来染色体上の遺伝子によってコードされているが、プラスミドによってコードされるものも散見される。本研究では、全国サーベイランスで収集された*Proteus mirabilis*が産生するクラスCに属する β -ラクタマーゼをコードする遺伝子の周辺構造を解析し、最終的にはその伝達様式を明らかにすることを目的に研究を実施する。

(3)欧米を中心に多剤耐性*Acinetobacter*や緑膿菌による院内感染が多数報告され、これらの菌種のカルバペネム系薬耐性に関与するクラスDに属する β -ラクタマーゼの重要性が指摘されている。本邦では、その疫学調査がほとんど実施されていないのが現状である。その理由として、クラスDに属する β -ラクタマーゼは、多数のサブクラスから形成される酵素群であり、その型別にはPCR法のみならずDNA塩基配列の決定が必要不可欠である。さらに、このクラスに属する β -ラクタマーゼには特異的阻害剤が存在せず、一般検査で利用可能な簡便検出法は確立

されていない。今回の研究では、クラスDに属する β -ラクタマーゼの検出方法を確立することを目的に、全サブグループの代表酵素の酵素学的パラメータを算出した。さらに、クラスDの酵素に対する効率のよい遺伝子検出法に関しての検討も実施する。

3. 研究の方法

(1)2004年に収集された β -ラクタム系薬耐性株を用いて、各クラスの β -ラクタマーゼをコードする遺伝子をPCR法で検出し、そのDNA塩基配列を決定した。左図に示す如く、同サーベイランスで収集されたカルバペネム系薬耐性緑膿菌の中に、複数の多剤耐性株が存在することを確認した。クラスBに属する β -ラクタマーゼはインテグロン構造中に存在し、多剤耐性と密接に関連している。したがって、 β -ラクタマーゼおよびその周辺に存在する遺伝子の解析から、アミノ配糖体系薬耐性因子、サルファ剤耐性因子をはじめとする各種薬剤耐性因子の型別とその周辺の遺伝子構造を明らかにする。具体的には耐性遺伝子のスクリーニングおよびマッピングはPCR法で実施し、最終的にはDNAの塩基配列決定によりインテグロン構造を解析する。

(2)*P. mirabilis*が産生するクラスCに属する β -ラクタマーゼをコードする遺伝子の周辺領域は、接合伝達、PCR法、ショットガンクローニング法、DNAシーケンス法、サザンブロット法を用いて解析する。

(3)クラスDに属する β -ラクタマーゼに関しては、カルバペネム分解型酵素に分類される4種類のサブグループの代表的な酵素の大量発現系の作成および精製を行う。本邦で入手できないクラスDに属する β -ラクタマーゼはHôpital de Bicêtre(フランス)のPoirel氏およびSingapore General Hospital(シンガポール)のKoh氏から菌株の譲渡を受けた。目的遺伝子はPCRクローニングにより、耐性遺伝子のクローニング、大量発現系の構築、さらに標品となる酵素の大量精製を実施する。

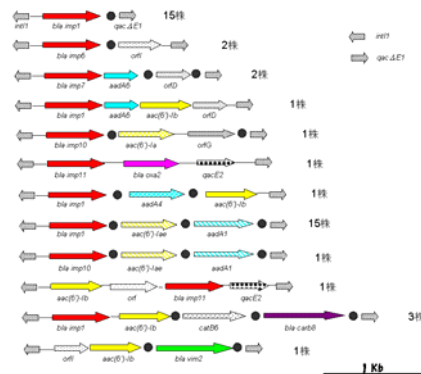
(4)クラスDに属するカルバペネマーゼに関しては、酵素学的パラメータの算出を実施する。また、クラスDに属するカルバペネマーゼ検出用PCRプライマーの設計およびその評価を実施する。また、国内サーベイランスで収集された菌株を用いて、本邦で分離された*Acinetobacter*属菌が保有するOXA-型カルバペネマーゼの現状を把握する。

4. 研究成果

(1)インテグロン構造の網羅的解析

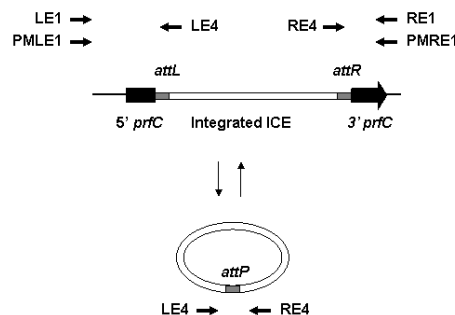
2004年に全国の医療施設で分離された緑膿菌が保有するカルバペネム耐性因子と密接

に関連しているインテグロン構造を網羅的に解析した。その結果、下図に示すように 12 種類に収束し、カルバペネム耐性因子は、IMP-1、IMP-6、IMP-7、IMP-10、IMP-11 および VIM-2 の 6 種類のメタロ-β-ラクタマーゼであることが判明した。また、2 つの例外を除き、全ての *bla_{IMP}* は *int1* の直下に存在し、強発現されていることが示唆された。また、主要な緑膿菌のアミノ配糖体系薬に対する耐性因子は、アセチル化酵素とアデニル化酵素であり、修飾部位をあわせて考えるとゲンタマイシンあるいはアミカシンを不活化すると考えられた。



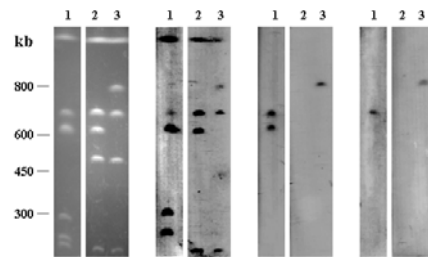
(2) *P. mirabilis* が保有する CMY-2 に関する研究

今回対象とした *P. mirabilis* は *bla_{CMY-2}* を保有することは PCR 法により確認された。本菌株からプラスミドは検出されるものの、*bla_{CMY-2}* がプラスミド上に確認されないことから、*bla_{CMY-2}* は染色体上に存在することが考えられた。しかし、伝達実験を実施している中で、効率は低いものの接合伝達株が得られた。このことから、本 *bla_{CMY-2}* がコンジュガティブトランスポゾンと関連することが強く疑われた。そこで、コンジュガティブトランスポゾンを確認する目的で中間環状体の検出を試みた (下図参照)。その結果、中間環状体の形成が確認された。

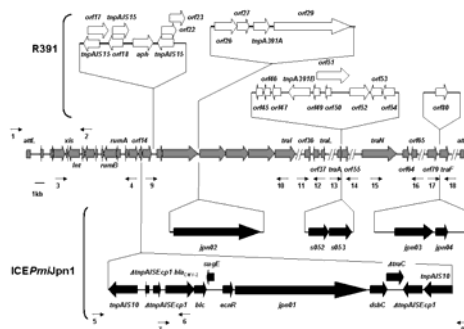


次に、供与菌 (下図レーン 1)、受容菌 (下図レーン 2)、接合伝達体 (下図レーン 3) の染色体を I-Ceu1 を用いて切断した後 (下図パネル A)、サザントランスファーを実施した後、

染色体由来遺伝子は tRNA をコードする遺伝子をプローブとして検出した (下図パネル B)。次に *bla_{CMY-2}* の検出結果をパネル C に示している。レーン 1 にはシグナルが 2 つ、レーン 3 にはシグナルが 1 つそれぞれ確認される。すなわち、供与菌には *bla_{CMY-2}* は 2 箇所存在し、接合伝達体の染色体に *bla_{CMY-2}* は 1 箇所挿入されることが確認された。パネル D には、コンジュガティブトランスポゾンの検出結果を示している。すなわち、供与菌の染色体上に 2 箇所存在した、*bla_{CMY-2}* のうち高分子量領域に存在した遺伝子がコンジュガティブトランスポゾンと関連しており、低分子量領域のものは無関係であることが明らかとなった。さらに、受容菌の *bla_{CMY-2}* が存在したフラグメントにはコンジュガティブトランスポゾンも存在が確認され、*bla_{CMY-2}* の移動にコンジュガティブトランスポゾンが関与したことが確認された。



bla_{CMY-2} の周辺遺伝子構造は、下図に示している。すなわち、既報の R391 の構造と近いものの、異なる点も 4 箇所のホットスポットと呼ばれている構造周辺に認められた。*bla_{CMY-2}* は、*orf14* の下流に位置し、その上流に *ISEcp1* が存在し、さらにその上流に *IS10* が存在した。すなわち、*bla_{CMY-2}* のプロモータは *ISEcp1* が、*bla_{CMY-2}* の挿入には *ISEcp1* あるいは *IS10* が関与した可能性が強く示唆された。



(3) OXA-型カルバペネマーゼ検出方法に関する検討

これまでに 5 種類の OXA-型カルバペネマーゼ阻害剤を合成した。それらはいずれも特異性あるいは菌体内への透過性の問題から OXA-型カルバペネマーゼの検出に使うことはできなかった。そこで、本研究では効率的に

Acinetobacter spp. が産生するOXA-型カルバペネマーゼをPCRで検出する方法を構築した。OXA-型カルバペネマーゼはその遺伝子が耐性に直接繋がらないため、同時に bla_{OXA} の直前に存在する特殊なIS配列を検出すべきである。その配列をいかに示す。

検出に使用するプライマー配列

| クラスDカルバペネマーゼ | | |
|---|---------------------|--|
| OXA-51-like | | TAATGCTTTGATCGGCCTTG TGGATTGCACCTCATCTTGG GATCGGATTGGAGAACCAGA |
| OXA-23-like | | ATTTCTGACCGCATTTCCAT GGTTAGTTGGCCCTTAAA AGTTGAGCGAAAAGGGATT |
| OXA-24-like | | AAGTATTGGGGCTTGTGCTG CCCCTCTGCGCTCTACATAC |
| OXA-58-like | | |
| ISAb _a 配列 | | |
| ISAb _{a1} | ISAb _{a1B} | CATGTAAACCAATGCTCACC |
| ISAb _{a2} | ISAb _{a2A} | AATCCGAGATAGAGCGGTTTC |
| ISAb _{a2} | ISAb _{a2B} | TGACACATAACCTAGTGAC |
| ISAb _{a3} | ISAb _{a3A} | CAATCAAATGTCCAACCTGC |
| ISAb _{a3} (特異的) | ISAb _{a3B} | CGTTTACCCCAAACATAAGC |
| ISAb _{a3} -likeおよびISAb _{a3} | ISAb _{a3C} | AGCAATATCTCGTATACCGC |
| ISAb _{a4} | ISAb _{a4A} | ATTTGAACCCATCTATTGGC |

これらのプライマーの組み合わせにより特異度および感度の検証を関係諸国で分離された機知のOXA-型カルバペネマーゼ産生株を用いて実施した。その結果、特異度は100%、感度は97%であった。次に本邦で分離された*Acinetobacter* spp.を対象に疫学調査を試みた。その結果、本邦の臨床材料から分離された*Acinetobacter* spp.からOXA-23、OXA-51およびOXA-58が検出され、本邦でも早急に対応策を検討する必要があると考えられた。

収集された*Acinetobacter* 属菌(598株)から検出されたOXA-型カルバペネマーゼ遺伝子

| 菌種名 | OXA-型 | ISAb _a - bla_{OXA} |
|---------------------|----------|---|
| <i>A. baumannii</i> | 51 | ISAb _{a1} - bla_{OXA-51} |
| <i>A. baumannii</i> | 51 | ISAb _{a1} - bla_{OXA-51} |
| <i>A. baumannii</i> | 51 | ISAb _{a3} -like- bla_{OXA-58} |
| <i>A. baumannii</i> | 51 | ISAb _{a1} - bla_{OXA-51} |
| <i>A. baumannii</i> | 51 | ISAb _{a1} - bla_{OXA-51} |
| <i>A. baumannii</i> | 51 | ISAb _{a1} - bla_{OXA-51} |
| <i>A. iwoffii</i> | 58 | ISAb _{a3} -like- bla_{OXA-58} |
| <i>A. baumannii</i> | 51 | ISAb _{a1} - bla_{OXA-51} |
| <i>A. baumannii</i> | 58 | ISAb _{a3} -like- bla_{OXA-58} |
| <i>A. baumannii</i> | 51 | ISAb _{a1} - bla_{OXA-51} |
| <i>A. baumannii</i> | 58 | ISAb _{a3} -like- bla_{OXA-58} |
| <i>A. baumannii</i> | 23 | ISAb _{a1} - bla_{OXA-23} |
| <i>A. baumannii</i> | 51,23 | ISAb _{a1} - bla_{OXA-51} , ISAb _{a1} - bla_{OXA-23} |
| <i>A. baumannii</i> | 51,23 | ISAb _{a1} - bla_{OXA-51} , ISAb _{a1} - bla_{OXA-23} |
| <i>A. baumannii</i> | 51,23,58 | ISAb _{a1} - bla_{OXA-51} , ISAb _{a1} - bla_{OXA-23} |
| <i>A. baumannii</i> | 51 | ISAb _{a3} -like- bla_{OXA-58} |
| <i>A. baumannii</i> | 51 | ISAb _{a1} - bla_{OXA-51} |
| <i>A. baumannii</i> | 51,23 | ISAb _{a1} - bla_{OXA-51} , ISAb _{a1} - bla_{OXA-23} |

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13件)

- Chen Y, Tateda K, Fujita K, Ishii T, Ishii Y, Kimura S, Saga T, Annaka T, Yamada S, Zhao L, Li S, Azuma A, Gemma A, Kudoh S, Yamaguchi K: Sequential changes of *Legionella* antigens and

bacterial load in the lungs and urines of a mouse model of pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 査読有 66:253-260. 2010

- Nitanai Y, Shimamura T, Uchiyama T, Ishii Y, Takehira M, Yutani K, Matsuzawa H, Miyano M: The catalytic efficiency k_{cat}/K_m of the class A β -lactamase Toho-1 correlates with the thermal stability of its catalytic intermediate analog. *Biochim Biophys Acta*. 査読有 1804: 684-691. 2010
- Sabtcheva S, Kaku M, Saga T, Ishii Y, Kantardjiev T: High prevalence of the *aac(6')*-*Ib-cr* gene and its dissemination among Enterobacteriaceae isolates by CTX-M-15 plasmids in Bulgaria. *Antimicrob Agents Chemother*. 査読有 53:335-336. 2009
- Yamada Y, Ishii Y, Kouyama Y, Katho M, Odashiro R, Yamahata K, Tateda K, Yamaguchi K, Suwabe A: Characterization of *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-12 and DHA-1 β -lactamases accompanied by carbapenem resistance during hospitalization in a chronic care ward in Japan. *J Chemother*. 査読有 21:445-447. 2009
- Aoki N, Tateda K, Kikuchi Y, Kimura S, Miyazaki C, Ishii Y, Tanabe Y, Gejyo F, Yamaguchi K: Efficacy of colistin combination therapy in a mouse model of pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 査読有 63:534-542. 2009
- Kai T, Tateda K, Kimura S, Ishii Y, Ito H, Yoshida H, Kimura T, Yamaguchi K: A low concentration of azithromycin inhibits the mRNA expression of N-acetyl homoserine lactone synthesis enzymes, upstream of *lasI* or *rhlI*, in *Pseudomonas aeruginosa*. *Pulm Pharmacol Ther*. 査読有 22:483-486. 2009
- Ishii Y, Tateda K, Yamaguchi K, the JARS Participants Group: Evaluation of Antimicrobial Susceptibility for β -Lactams Using the Etest Method against Clinical Isolates from 100 Medical Centers in Japan (2006). *Diagn*

- Microbiol Infect Dis. 査読有 60: 177-183. 2008
8. Ishii Y, Yamaguchi K, the Meropenem Surveillance Group in Japan: Evaluation of the Susceptibility Trends to Meropenem in a Nationwide Collection of Clinical Isolates in Japan: a Longitudinal Analysis from 2002 to 2006. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 査読有 61: 346-350. 2008
 9. Harada S, Ishii Y, Yamaguchi K: Extended-spectrum β -Lactamases: Implications for the Clinical Laboratory and Therapy. *Korean J Lab Med*. 査読有 28: 401-412. 2008
 10. Koh TH, Yamaguchi K, Ishii Y: Characterization of the metallo- β -lactamase VIM-6 and its genetic support. *Int J Antimicrob Agents*. 査読有 32: 446-449. 2008
 11. Sabtcheva S, Saga T, Kantardjiev T, Ivanova M, Ishii Y, Kaku M: Nosocomial spread of *armA*-mediated high-level aminoglycoside resistance in Enterobacteriaceae isolates producing CTX-M-3 β -lactamase in a cancer hospital in Bulgaria. *J Chemother*. 査読有 20:593-599. 2008
 12. Ishii Y, Galleni M, Ma L, Frère JM and Yamaguchi K: Detailed biochemical characterization of the CTX-M-14 β -lactamase. *Int J Antimicrob Agents*. 査読有 29: 159-164. 2007
 13. Tateda K, Ishii Y, Kimura S, Horikawa M, Miyairi S, Yamaguchi K: Suppression of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing systems by macrolides: a promising strategy or an oriental mystery? *J Infect Chemother*. 査読有 13: 357-367. 2007
[学会発表] (計 13 件)
 1. 石井良和. 検査と治療のUpdate 2. 日常検査における β ラクタマーゼのクラス別検出法と抗菌薬選択に関する考察. 第 21 回日本臨床微生物学会. (シンポジウム). 東京. 2010. 1. 30.
 2. Ishii Y, Ohno A., Tateda K., Yamaguchi K. and The Levofloxacin Surveillance Group. Isolation Frequency of Extended-Spectrum β -Lactamases Producing *E. coli*, *K. pneumoniae* or *P. mirabilis* and Metallo- β -Lactamases Producing *P. aeruginosa* from 72 Centres in Japan, 2007. 26th International Congress of Chemotherapy and Infection. Toronto, Canada, 2009. 6. 20.
 3. 石井良和. 耐性菌への総合戦略～Stop! 耐性菌～医療だけではできない! 市民、企業、行政からの視点と取り組み. 第 57 回日本化学療法学会. (シンポジウム). 東京. 2009. 6. 5.
 4. 江藤麻希, 石井良和, 眞野容子, 原田壮平, 山口恵三. 国産鶏肉由来気基特異性拡張型 β ラクタマーゼの解析. 第 57 回日本化学療法学会. 東京. 2009. 6. 5.
 5. 片岡裕史, 井田孝志, 前橋一紀, 小栗豊子, 石井良和, 舘田一博, 山口恵三. 多剤耐性緑膿菌の耐性因子と抗菌薬併用効果の関連性について. 第 57 回日本化学療法学会. 東京. 2009. 6. 5.
 6. 石井良和. 薬剤耐性菌講座—メカニズムの基本から新発見まで—2. 不活化酵素. 第 57 回日本化学療法学会. (シンポジウム). 東京. 2009. 6. 4.
 7. 石井良和, 蝶名林直彦, 中森祥隆, 佐野剛, 本間栄, 松原啓太, 岩田敏, 舘田一博, 山口恵三. 呼吸器材料を対象としたLoop-mediated-isothermal amplification法を用いた*Legionella*属菌による感染症診断に関する検討. 第 57 回日本化学療法学会. 東京. 2009. 6. 4.
 8. 原田壮平, 石井良和, 山口恵三. Integrating conjugative elementに*ampC*が存在する臨床材料から分離された*Proteus mirabilis*の解析. 第 82 回日本細菌学会総会. 名古屋. 2009. 3. 12.
 9. 嵯峨知生, 石井良和, 賀来満夫, 山口恵三. *Citrobacter*属菌が保有する*qnrB*遺伝子に関する解析. 第 82 回日本細菌学会総会. 名古屋. 2009. 3. 12.
 10. 石井良和. 抗菌薬で汚染される環境・地球—耐性菌出現のリザーバーとして—(4) 環境からの伝播が危惧される耐性菌—臨床分離株の視点から—第 24 回日本環境感染学会. (シンポジウム). 横浜. 2009. 2. 28.
 11. 山田友紀, 石井良和, 畠山裕司, 昆浩, 黒田牧子, 伊東みち子, 野々宮百合子, 山端久美子, 山口恵三, 諏訪部章. SHV-12, DHA-1 β ラクタマーゼ産生*Klebsiella pneumoniae*が分離された 1 症例～経過中に出現したカルバペネム系耐性菌の機序と臨床背景の検討～. 第 20 回日本臨床微生物学会. 仙台. 2009.

1. 31.
12. 石井良和. 臨床微生物学の今後の展開—新たなコンセプトとテクノロジーの展開—(4) グラム陰性菌の抗菌薬耐性に関する最近の話題—βラクタマーゼを中心として—. 第20回日本臨床微生物学会(シンポジウム). 仙台. 2009. 1. 31.
13. Ishii Y, Kouyama Y, Mano Y, Koh TH, Tateda K and Yamaguchi K. Inhibition activity of ME1071, a novel metallo-β-lactamase inhibitor, against metallo-β-lactamases. 10th β-lactamase Meeting. (Symposium) Eretria, Greece, 2008. 6. 3.
- [図書] (計9件)
1. 石井良和、山口恵三. 先端医学社. わが国の呼吸器感染症主要病原細菌における薬剤耐性の現状はどうなっているか. 分子呼吸器病. 13: 9-14. 2009
2. 石井良和. 医歯薬出版. 急速に拡散する新規カルバペネマーゼKPC型酵素. 医学のあゆみ. 230: 482-484. 2009
3. 江藤麻希、石井良和. 栄研化学. 食肉を汚染する抗菌薬耐性菌. Modern Media. 55: 179-183. 2009
4. 石井良和. 近代出版. 薬剤耐性菌のメカニズム・検出法・疫学 基質特異性拡張型βラクタマーゼ(ESBL)産生菌、AmpC型βラクタマーゼ産生菌、メタロ-βラクタマーゼ産生菌. 臨床と微生物. 36: 615-622. 2009
5. 石井良和. 医学書院. 臨床微生物検査・1 ESBL産生菌. 臨床検査. 52: 4-7. 2008
6. 石井良和. ヴァンメディカル. 【カルバペネム系抗菌薬を使う・使わないの臨床決断】カルバペネム系抗菌薬使用の考え方 カルバペネム系抗菌薬の感受性動向. 感染と抗菌薬. 11: 121-126. 2008
7. 石井良和. 緑膿菌感染症研究会. 緑膿菌が産生するβラクタマーゼの種類とその特徴. 緑膿菌感染症研究会記録. 42: 15-19. 2008
8. 石井良和. メディカ出版. ICTみんなで知っておきたい抗菌薬の適正使用Q&A 2. グラム陰性菌の耐性菌はなぜ増えた?. Infection Control. 16: 30-35. 2007
9. 石井良和. 日本臨床社. 【新感染症学新時代の基礎・臨床研究】 VII. 抗菌薬 3. 薬剤耐性化と対策 ESBLをその産生菌. 日本臨床. 65 (増刊号2): 448-452. 2007
- [産業財産権]
- 出願状況 (計2件)

名称: 抗菌薬治療効果増強剤
 発明者: 山口恵三、館田一博、石井良和
 権利者: 山口恵三、館田一博、石井良和
 種類: 特許
 番号: 特願 2008-193644、W02010/013640
 出願年月日: 2009年7月23日、2010年2月4日
 国内外の別: 国際

名称: オキサ型βラクタマーゼ産生菌の検出方法、同定方法およびキット
 発明者: 山口恵三、館田一博、石井良和
 権利者: 山口恵三、館田一博、石井良和
 種類: 特許
 番号: 特願 2010-013090
 出願年月日: 2010年1月25日
 国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 取得年月日:
 国内外の別:
 [その他]
 ホームページ等
<http://www.lab.toho-u.ac.jp/med/micro/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石井 良和 (ISHII YOSHIKAZU)
 東邦大学・医学部・助教
 研究者番号: 90246695

(2) 研究分担者

(なし)

(3) 連携研究者

館田 一博 (TATEDA KAZUHIRO)
 東邦大学・医学部・准教授
 研究者番号: 20236558