

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08966

研究課題名（和文）肺MAC症の増加要因と抗菌薬に対する治療抵抗性の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the factors contributing to its increase and resistance to antimicrobial drugs in pulmonary MAC disease

研究代表者

打矢 恵一（Uchiya, Kei-ichi）

名城大学・薬学部・教授

研究者番号：70168714

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究において、Mycobacterium aviumの抗菌薬に対する抵抗性や国内での増加要因について調べるため、種々の臨床分離株を用いて薬剤感受性やゲノムの比較を行った。その結果、肺M. avium症患者由来株は、全身播種型M. avium症患者由来株やブタ由来株に比べて、クラリスロマイシンを含む種々の抗菌薬に対してより高い抵抗性を示した。さらに、各由来株の比較ゲノム解析の結果、国内由来の肺M. avium症株の特異的な遺伝子領域にはpMAH135プラスミドなどが多く存在していた。このような結果は、pMAH135が抗菌薬に対する抵抗性や国内での増加要因に関与していることを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺M. avium症の臨床上的問題点として、抗菌薬に対する治療抵抗性や罹患率の増加が挙げられ、その要因の一つはM. aviumの抗菌薬に対する抵抗性（低感受性）や耐性の獲得である。しかし、それらのメカニズムや罹患率の増加の要因については不明である。

本研究課題により得られた研究成果により、上記問題点の要因を決定している病原体側の遺伝学的特性や特定遺伝子の存在が明らかになり、肺M. avium症の問題点の解明に大きく寄与することができた。これらの知見は、本感染症の治療において重要な情報となり、学術的・社会的意義は大きいと考える。

研究成果の概要（英文）：To investigate the resistance of Mycobacterium avium to antimicrobial drugs and the factors contributing to its increase in Japan, we compared the drug susceptibility and genome of various clinical isolates. Our analysis showed that strains derived from patients with pulmonary M. avium disease showed higher resistance to various antibiotics, including clarithromycin, than strains derived from patients with systemically disseminated M. avium disease and strains derived from pigs. Furthermore, comparative genome analysis showed that three different derived strains formed different clusters, and the pMAH135 plasmid was present in a specific gene region of the strain derived from pulmonary M. avium disease. These results suggest that pMAH135 is involved in not only resistance to antimicrobial drugs but also a factor contributing to the increase of pulmonary M. avium disease in Japan.

研究分野：感染症

キーワード：肺Mycobacterium avium症 薬剤抵抗性 増加要因 ゲノム解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria: NTM) は、土壌や水中などの自然界に広く分布している環境常在菌である。近年、NTM による感染症は世界的に増加しており、本邦における罹患率は、1980 年代には人口 10 万人あたり 2 ~ 3 であったが、2014 年の疫学調査では 14.7 と増加し、これは国際的に見てもかなり高い水準にある。NTM 症の原因菌については、本邦では MAC (*Mycobacterium avium* complex; *M. avium* と *M. intracellulare* の近縁な 2 菌種の総称) による感染症が NTM 症の約 9 割を占め、とくに *M. avium* による肺 MAC 症が多い。

肺 *M. avium* 症における問題点として、抗菌薬に対する治療抵抗性が挙げられる。肺 MAC 症の化学療法におけるガイドラインでは、clarithromycin (CAM) を中心 (キードラッグ) とした多剤併用療法を行い、投与期間は菌陰性化後 1 ~ 2 年の長期投与が推奨されている。しかし、この標準治療における有効率は 6 ~ 8 割であり、中には治療を行っても進行性に悪化していく症例がある。このような治療抵抗性の原因は、*M. avium* の抗菌薬に対する抵抗性 (低感受性) や耐性の獲得が大きな要因である。このような罹患率の増加や治療効果の低さが、本感染症の社会的・学術的な問題となっている。

M. avium 症の感染様式は、経腸感染と経気道感染の大きく 2 つに分けられる。経腸感染は、経口感染した *M. avium* が腸管の上皮細胞より侵入してリンパ組織を經由して全身に広がる。そして、感染者の多くは HIV 感染などに伴う免疫不全状態において全身播種型の *M. avium* 症を引き起こす。一方、経気道感染は経気道的に侵入した *M. avium* が肺のマクロファージ中で生存することにより、呼吸器病変である肺 *M. avium* 症を引き起こす。我々はこれまでの研究成果において、両由来株の薬剤感受性の比較を行い、肺 MAC 症患者由来株は clarithromycin を含む種々の抗菌薬に対して、より高い抵抗性を示すことを報告している。また、*M. avium* の宿主特異性については、本菌はブタに対しても経腸感染するが、ヒトに感染する菌株との違いについては明らかでない。

2. 研究の目的

本研究では、国内での増加要因を明らかにするとともに、*M. avium* の抗菌薬に対する抵抗性や耐性化に関わる遺伝学的な特徴を解明する。そして、これらの結果を治療に難渋する肺 MAC 症の予防および治療に応用することが、本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) *M. avium* の抗菌薬に対する低感受性株と高感受性株の比較ゲノム解析: 薬剤感受性の異なる臨床由来株から得られたゲノムを網羅的に比較することにより、抗菌薬に対する抵抗性のメカニズムの解明を行った。使用菌株は、低感受性株として肺 MAC 症と診断された後、薬物治療を行う前に分離された *M. avium* 46 株、高感受性株として播種型 MAC 症患者由来 *M. avium* 26 株、さらにブタ由来 *M. avium* 29 株を使用した。これらの菌株を用いて、以下のように研究を遂行した。

薬剤感受性の比較、検討: 抗酸菌用の MIC (最少発育阻止濃度) 測定キット (プロスミック NTM: 極東製薬) を用いて、clarithromycin を含む 8 薬剤に対する MIC 値を測定し、統計学的な解析を行った。

pMAH135 プラスミドの保有率: 我々は以前の研究において、重症化した肺 *M. avium* 症患者より分離された *M. avium* TH135 株において、194,711 bp の新規プラスミド (pMAH135) を同定した。pMAH135 上には、病原性や薬剤抵抗性に関わる遺伝子がコードされており、このことは pMAH135 の保有が病態や薬剤感受性に重要な影響を与えていると考えられた。そこで、これらの分離株について、pMAH135 の保有状況をパルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) と特異的プローブを用いたサザンハイブリダイゼーション法により調べた。培養した菌体を低融点アガロースゲルに包埋した後、S1 ヌクレアーゼ処理をして PFGE 解析を行った。さらに、プラスミドのバンドが見られた菌株については、pMAH135 上の特定遺伝子を用いた特異的プローブを作製し、サザンハイブリダイゼーション法を行うことにより pMAH135 の存在の確認を行った。

網羅的なゲノム解析とその比較: 1) ゲノム解析: 各菌株から ISOPLANT (和光純薬) によりゲノム DNA を抽出した。Nextera XT Index kit (イルミナ) を用いてライブラリーを作製した後、次世代シーケンサー (HiSeq) で解析を行った。Velvet によりアッセンブルを行った後、MiGAP システム (国立遺伝学研究所) を利用してアノテーションを行った。2) 比較ゲノム解析: それぞれの由来株のゲノムの比較は、解析ソフトである CLC sequence viewer や Mauve を用いて行った。3) 薬剤抵抗性に関連する遺伝子の検索: 薬剤抵抗性や耐性に関連した ARG-ANNOT 検索ツールを利用して、*M. avium* のゲノム上に存在する薬剤抵抗性に関連する既知遺伝子の検索を行った。4) SNPs (single nucleotide polymorphisms) に基づいた系統樹解析による比較: 各菌株のゲノム上に存在する共通遺伝子の SNPs 解析を行い、MEGA6 ソフトウェアを使用して、系統樹等を作成し各由来株の遺伝学的な違いを調べた。5) 特異的遺伝子の検出と機能分類: Nucmer を使用して、肺 MAC 症患者由来株が保有する特異的遺伝子の検索を行った。その後、NCBI 検索サイトを利用して、特定した特異的遺伝子の塩基配列からコードしているタンパク質を推定する。推定されたタンパク質の機能から、薬剤抵抗性に関わる遺伝子を検索した。また、in silico Molecular Cloning Genomics Edition ソフトウェアを用いて、特異的遺伝子の機能分類を行うことにより遺伝学的な特徴を調べ、薬剤抵抗性との関連性を検討した。

(2) 抗菌薬使用後の耐性株と感受性株の解析：薬物治療後に耐性化した菌株の割合を調べるとともに、耐性株と感受性株のゲノムを比較することにより、耐性化に関わる遺伝学的な特徴や耐性化しやすい菌株の特徴を調べた。使用菌株は、国立病院機構東名古屋病院において標準治療を行った後に分離された *M. avium* 40 株、また対象として薬物治療を受けていない患者由来 *M. avium* 40 株を使用した。

抗菌薬使用後の耐性化の割合：プロスミック NTM を用いて、各薬剤に対する MIC 値の測定を行った。その後、判定基準に従って耐性株と感受性株に分類し、耐性度を調べた。

薬剤耐性に関わる遺伝子の変異解析：使用菌株のゲノム解析を行った後、これまで報告のある薬剤耐性に関わる遺伝子の変異の有無を調べた。例えば、clarithromycin については、23S rRNA のドメイン V 領域における特定塩基の変異を調べた。

耐性化に関わる *M. avium* の特徴：抗菌薬使用後の耐性株と感受性株の比較ゲノム解析を行うことにより、上記以外の耐性化に関わる *M. avium* の遺伝学的な特徴や耐性化しやすい *M. avium* の特徴を調べた。

(3) 肺 MAC 症の増加要因の解明：我々は、日本由来株と海外由来株を用いた分子疫学解析法である VNTR (variable numbers of tandem repeats) 型別解析により、両グループは遺伝学的に異なることを示した。この知見から、国内で蔓延している *M. avium* の遺伝学的特徴が要因で増加に繋がっていると考えられた。そこで、罹患率の高い国内の肺 MAC 症患者由来 *M. avium* 株と罹患率の低い欧州諸国からの分離株の比較ゲノム解析を行った。近年、欧米などから多くの臨床由来 *M. avium* のゲノム解析データが利用可能なデータベース (NCBI) に登録されている。それらを利用して、網羅的なゲノムの比較を行い、国内において分離される *M. avium* の遺伝学的な特徴を調べることにより、肺 MAC 症の増加要因の解明を行った。

4. 研究成果

(1) 感染様式が異なる各グループ由来 *M. avium* の薬剤感受性の比較、検討：我々は以前の研究において、肺 *M. avium* 症患者由来株と播種型 *M. avium* 症患者由来株を用いて薬剤感受性の比較を行った結果、肺 *M. avium* 症患者由来株はより高い抵抗性を示すことを報告した。今回、さらにブタ由来株を用いて MIC 値の比較を行った結果、rifampicin を除く、本感染症の治療に用いられている clarithromycin や ethambutol、さらに streptomycin, kanamycin, amikacin などの抗菌薬に対して、肺 *M. avium* 症患者由来株はより高い MIC 値を示すことが判った。しかし、播種型 *M. avium* 症患者由来株とブタ由来株には、有意な違いは見られなかった。

(2) *M. avium* の薬剤感受性と pMAH135 プラスミドとの関連性：我々は以前の研究において同定した pMAH135 は、種々の病原性に関わる遺伝子をコードしており、pMAH135 の存在と肺 *M. avium* 症の悪化との関連性が示された。さらに pMAH135 上には、薬剤抵抗性に関わる MATE (multidrug and toxin extrusion) 型と MFS (major facilitator superfamily) 型の薬剤排出ポンプと相同性を示す遺伝子がコードされている。MATE 型においては *Vibrio cholerae* で同定された NorM と、MFS 型においては *M. tuberculosis* で同定された EmrB と相同性が見られている。さらに、抗酸菌特有の脂質に富んだ細胞壁の構築において、脂質成分の細胞壁への輸送に関与している MmpL と MmpS (mycobacterium membrane protein large / small) がコードされており、MmpL は薬剤排出ポンプの一つである RND (resistance nodulation cell division) と相同性が見られることから、薬剤抵抗性との関連性が示唆されている。

以上のことから、pMAH135 の保有は *M. avium* の薬剤感受性にも関与している可能性が示唆されたため、pMAH135 の存在を PFGE と特異的プローブを用いたサザンハイブリダイゼーション法によって調べた。その結果、肺 *M. avium* 症患者由来株に有意に多くその存在が見られ、さらに pMAH135 保有株と非保有株に分けて MIC 値を比較した結果、ethambutol を除く、その他の薬剤に対して保有株は有意に高い MIC 値を示した。以上の結果から、pMAH135 の存在と薬剤感受性との関連性が示された。本研究課題の遂行により、薬剤感受性の予測が可能となり临床上、重要な知見を得ることができた。

(3) 各グループ由来 *M. avium* のゲノムの比較、検討：上記の各グループ由来 *M. avium* 株のゲノムを次世代シーケンサーである HiSeq により解析を行い、ゲノムの比較を行った。得られた塩基配列の SNPs を基に系統樹解析を行った結果、肺 *M. avium* 症患者由来株と播種型 *M. avium* 症患者由来株の一部が存在するクラスター、ブタ由来株と播種型 *M. avium* 症患者由来株の一部が存在するクラスターの大きく 2 つに分かれ、遺伝学的に違いがあることが判った。

さらに、web 上でゲノム情報が公開されている海外由来 *M. avium* (n=44) のゲノムを含めて、SNPs を基に系統樹解析を行った結果、多くの海外由来株はブタ由来株と播種型 *M. avium* 症患者由来株が属するクラスターに属し、さらに pMAH135 を構成している遺伝子の存在は見られなかった。これらの結果から、国内の肺 *M. avium* 症患者由来株の MIC 値は海外由来株に比べて高い可能性が示唆された。また、国内での増加要因についても、海外由来の *M. avium* のゲノムと比較した結果、pMAH135 は国内由来株に特有であり、pMAH135 と国内での増加要因との関連性が強く示唆された。

(4) 抗菌薬使用後の耐性化の割合：使用菌株は、標準治療を行った後に分離された *M. avium* 40

株，また対象として薬物治療を受けていない患者由来 *M. avium* 40 株を使用した。各薬剤に対する MIC 値の測定を行った結果，clarithromycin に対して MIC > 32 の耐性株は，治療群では 7 株（17.5%），未治療群では 2 株（5%）見られ，治療群の方が耐性株の存在率が有意に高かった。rifampicin に対して MIC > 8 の耐性株は，治療群では 4 株（10%），未治療群では 3 株（7.5%）見られ両者に有意差は無かった。ethambutol に対しては，ほとんどが耐性株であったため，MIC > 32 を高度耐性株として判定した結果，治療群では 10 株（25%），未治療群では 4 株（10%）見られ，治療群の方が高度耐性株の存在率が有意に高かった。以上の結果から，とくにキードラックである clarithromycin に対して，治療を行うことで 17.5% が耐性になることが判った。

次に，clarithromycin 耐性と判定された治療群の 7 株と未治療群の 2 株を用いて，23S rRNA のドメイン V 領域における特定塩基の変異を調べた。その結果，すべてにドメイン V 領域の 2058 と 2059 番目のいずれかのアデニンに点変異が起きていた。しかし，研究実施計画であった抗菌薬使用後の耐性株と感受性株のゲノムを比較することにより，耐性化に関わる遺伝学的な特徴や耐性化しやすい菌株の特徴を調べる予定であったが，実施することが出来なかったため今後の課題となった。

本研究課題を遂行することによって，pMAH135 の存在と薬剤感受性との関連性に加えて，国内での肺 *M. avium* 症の増加要因との関連性が示唆され，これらの結果から薬剤感受性の予測が可能となり臨床上，重要な知見を得ることができた。今後，pMAH135 上に存在する特定遺伝子の具体的な機能解析を行い，病原性や薬剤感受性，さらには国内での増加要因との関連性について調べる予定である。しかし，耐性株と感受性株のゲノムを比較することにより，耐性化に関わる遺伝学的な特徴や耐性化しやすい菌株の特徴の解析を行うことが出来なかったため，今後の検討課題となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Akira Aoki, Hideto Jinno, Kenji Ogawa, Taku Nakagawa, Takayuki Inagaki, Takeaki Wajima, Yoshinori Okamoto, Kei-ichi Uchiya	4. 巻 11
2. 論文標題 A rapid screening assay for clarithromycin-resistant Mycobacterium avium complex using melting curve analysis with nonfluorescent labeled probes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Microbiology Spectrum	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/spectrum.04326-22.	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 Kei-ichi Uchiya, Saki Isono, Misa Yoshimura, Takeaki Wajima, Toshiaki Nikai	4. 巻 55
2. 論文標題 Salmonella fimbrial protein StcD induces cyclooxygenase-2 expression via Toll-like receptor 4	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Microbiology, Immunology and Infection	6. 最初と最後の頁 581-589
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jmii.2021.11.001.	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 Emi Tanaka, Takeaki Wajima, Hidemasa Nakaminami, Kei-ichi Uchiya	4. 巻 77
2. 論文標題 Alternative quinolone-resistance pathway caused by simultaneous horizontal gene transfer in Haemophilus influenzae	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Antimicrobial Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 3270-3274
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jac/dkac312.	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 Emi Tanaka, Takeaki Wajima, Kei-ichi Uchiya, Hidemasa Nakaminami	4. 巻 66
2. 論文標題 Quinolone resistance is transferred horizontally via uptake signal sequence recognition in Haemophilus influenzae	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 e0196721
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/AAC.01967-21.	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 Ryoji Kojima, Kei-ichi Uchiya, Hiroyuki Manshio, Kastuyoshi Masuda	4. 巻 25
2. 論文標題 Cell-free synthesis of functionally active HSPB5	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Stress Chaperones	6. 最初と最後の頁 287 301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12192-020-01073-5	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 Yuta Fukui, Yoshiyuki Okumura, Kei-ichi Uchiya, Yumiko Komori, Kenji Ogawa, Toshiaki Nikai, Yoshinori Hasegawa	4. 巻 29
2. 論文標題 Biochemical and cellular activity of chemically synthesized elastase inhibitor (S-AFUEI) from <i>Aspergillus fumigatus</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Mycol Med	6. 最初と最後の頁 345 351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mycmed.2019.05.001. Epub 2019 Sep 24.	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 Yusuke Yamaba, Yutaka Ito, Katsuhiro Suzuki, Toshiaki Kikuchi, Kenji Ogawa, Naoki Hasegawa, Satoru Fujiuchi, Atsuyuki Kurashima, Takeshi Higuchi, Kei-ichi Uchiya, Akira Watanabe, Akio Niimi	4. 巻 25
2. 論文標題 Moxifloxacin resistance and genotyping of <i>Mycobacterium avium</i> and <i>Mycobacterium intracellulare</i> isolates in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 995 1000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.05.028. Epub 2019 Jun 22.	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 Kei-ichi Uchiya	4. 巻 94
2. 論文標題 Analysis of bacterial factors associated with pathological or clinical manifestations of <i>Mycobacterium avium</i> disease based on genome analysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kekkaku	6. 最初と最後の頁 519 526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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36件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 田中愛海、輪島丈明、打矢恵一、中南秀将
2. 発表標題 インフルエンザ菌のキノロン耐性は uptake signal認識を介した相同組み換えで伝播する
3. 学会等名 第96回日本感染症学会総会・学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 輪島丈明、田中愛海、打矢恵一
2. 発表標題 コラーゲンで亢進されるA群溶血性レンサ球菌のバイオフィームとバイオフィーム除去濃度に対する影響
3. 学会等名 第96回日本感染症学会総会・学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 輪島丈明、田中愛海、中南秀将、打矢恵一
2. 発表標題 インフルエンザ菌におけるキノロン耐性出現メカニズムの解析
3. 学会等名 第68回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中愛海、輪島丈明、中南秀将、打矢恵一
2. 発表標題 キノロン高度耐性Haemophilus haemolyticusのキノロン耐性化におけるParEの関与
3. 学会等名 第59回日本細菌学会中部支部総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中愛海、輪島丈明、中南秀将、打矢恵一
2. 発表標題 キノロン高度耐性Haemophilus haemolyticusのキノロン耐性はH. influenzaeに水平伝播する
3. 学会等名 第65回日本感染症学会中日本地方会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金森彩音、輪島丈明、神尾依里、打矢恵一
2. 発表標題 サルモネラStcDタンパクのIL-1 発現におけるTLR4の関与
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田中愛海、輪島丈明、中南秀将、打矢恵一
2. 発表標題 3次元ヒト肺組織モデルを用いた肺炎球菌病態評価モデルの構築
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 太田瑠璃、輪島丈明、田中愛海、打矢恵一
2. 発表標題 インフルエンザ菌における形質転換能と潜在的薬剤耐性化能の評価
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平野園恵、輪島丈明、田中愛海、打矢恵一
2. 発表標題 外来遺伝子獲得型マクロライド耐性インフルエンザ菌のゲノム構造
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中川莉緒、輪島丈明、田中愛海、井藤千裕、打矢恵一
2. 発表標題 Plumbago zeylanicaから単離されたnaphthoquinolone類の抗菌作用
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 打矢恵一
2. 発表標題 シンポジウム 非結核性抗酸菌の遺伝子系統樹解析
3. 学会等名 第95回日本感染症学会 第69回日本化学療法学会総会 合同学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小畑幸菜、打矢恵一、大野友梨香、飯嶋那弓、伊藤沙樹、中川 拓、小川賢二
2. 発表標題 肺Mycobacterium intracellulare症の治療年数と薬剤感受性との関連性
3. 学会等名 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大野友梨香、打矢恵一、小畑幸菜、飯嶋那弓、伊藤沙樹、中川 拓、小川賢二
2. 発表標題 Mycobacterium aviumとM. intracellulareの薬剤耐性化の比較
3. 学会等名 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲垣孝行、打矢恵一、旭将来、八木哲也、中川 拓、小川賢二
2. 発表標題 ARMS-LAMP法を用いたMycobacterium aviumのクラリスロマイシン耐性遺伝子迅速検出法の開発と評価
3. 学会等名 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 打矢恵一、安藤雅浩、神尾依里、輪島丈明
2. 発表標題 サルモネラ線毛によるマクロファージからのインターフェロン産生誘導
3. 学会等名 第58回日本細菌学会 中部支部総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中愛海、輪島丈明、平井由児、石田 悠、河村好章、打矢恵一、中南秀将
2. 発表標題 当初Haemophilus influenzaeと同定されたキノロン高度耐性Haemophilus haemolyticus の遺伝学的解析
3. 学会等名 第58回日本細菌学会 中部支部総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Emi Tanaka, Takeaki Wajima, Kei-ichi Uchiya, Hidemasa Nakaminami
2. 発表標題 Molecular characterisation of high-level quinolone resistant <i>Haemophilus haemolyticus</i> isolated from a paediatric patient with no history of quinolone exposure
3. 学会等名 The 21st Asian Conference on Clinical Pharmacy (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神尾依里、輪島文明、打矢恵一
2. 発表標題 サルモネラFimHタンパクのインターフェロン- 産生におけるTLRの関与
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田采華、大城麗奈、大野友梨香、小畑幸菜、輪島文明、中川拓、小川賢二、打矢恵一
2. 発表標題 東海3県の土壌からの <i>Mycobacterium avium</i> と <i>M. intracellulare</i> の分離状況
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大城麗奈、吉田采華、大野友梨香、小畑幸菜、輪島文明、中川 拓、小川賢二、打矢 恵一
2. 発表標題 患者由来 <i>Mycobacterium avium</i> と <i>M. intracellulare</i> の治療年数による薬剤耐性化の比較、検討
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高林ゆりな、輪島丈明、田中愛海、打矢恵一
2. 発表標題 キノロン高度耐性Haemophilus haemolyticusのキノロン耐性はH. influenzaeに水平伝播する
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤侑哉、輪島丈明、田中愛海、打矢恵一
2. 発表標題 A群溶血性レンサ球菌のバイオフィルム形成における細胞外マトリックスの影響
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中愛海、輪島丈明、打矢恵一、中南秀将
2. 発表標題 首都圏でアウトブレイクしたキノロン低感受性インフルエンザ菌ST422クローンの特徴と抗菌薬治療効果の解析
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安藤雅浩、神尾依里、輪島丈明、打矢恵一
2. 発表標題 Salmonella fimbrial protein induces interferon- expression via Toll-like receptor in macrophages
3. 学会等名 第95回日本細菌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 打矢恵一
2. 発表標題 シンポジウム Mycobacterium aviumの病原性を規定する要因について
3. 学会等名 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤沙樹、打矢恵一、飯嶋那弓、大西絵理、三島 葵、中川 拓、二改俊章、小川賢二
2. 発表標題 肺Mycobacterium avium症の薬物治療における薬剤感受性への影響
3. 学会等名 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 飯嶋那弓、打矢恵一、伊藤沙樹、大西絵理、三島 葵、中川 拓、二改俊章、小川賢二
2. 発表標題 肺Mycobacterium avium症由来株の薬剤耐性化と遺伝学的特徴
3. 学会等名 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takayuki Inagaki, Shoki Asahi, Kenji Ogawa, Taku Nakagawa, Toshiaki Nikai, Kiyofumi Yamada, Tetsuya Yagi, Kei-ichi Uchiya
2. 発表標題 Edit evaluation of a rapid detection method of clarithromycin resistance genes in Mycobacterium avium using the Amplification Refractory Mutation System-Loop-Mediated Isothermal Amplification method
3. 学会等名 IDWeek 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 打矢恵一、安藤雅浩
2. 発表標題 サルモネラ線毛タンパクFimHのTLR4を介したサイトカイン発現への関与
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安藤雅浩、橋本真奈、打矢恵一
2. 発表標題 サルモネラStcDタンパクのマクロファージにおけるサイトカイン発現への関与
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 打矢恵一、近藤真帆、高見実希、中川 拓、小川賢二、二改俊章
2. 発表標題 肺および播種性感染を引き起こすMycobacterium aviumの遺伝子型と薬剤感受性
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 打矢恵一
2. 発表標題 ゲノム解析を基盤としたMycobacterium avium症の感染様式および病勢に関わる病原体因子の解析
3. 学会等名 第94回日本結核病学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大西絵理、打矢恵一、三島 葵、高見実希、近藤真帆、中川 拓、二改俊章、小川賢二
2. 発表標題 Mycobacterium avium complexを対象とした質量分析法による同定と精度評価
3. 学会等名 第94回日本結核病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三島 葵、打矢恵一、大西絵理、近藤真帆、高見実希、中川 拓、二改俊章、小川賢二
2. 発表標題 肺Mycobacterium avium症の病勢及び病型と薬剤感受性との関連性
3. 学会等名 第94回日本結核病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 打矢恵一、中川 拓、小川賢二、二改俊章
2. 発表標題 肺Mycobacterium avium症由来株の薬剤抵抗性
3. 学会等名 第56回日本細菌学会中部支部総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 打矢恵一、中川 拓、小川賢二、二改俊章
2. 発表標題 Mycobacterium avium subsp. hominissuisの遺伝子型と薬剤感受性
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 打矢恵一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 110
3. 書名 呼吸器内科	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------