

令和 6 年 5 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03622

研究課題名(和文) 次世代の耐性菌対策を考慮した、国際的ハイリスク病原性細菌の市中内定着様式の解明

研究課題名(英文) Elucidation of colonization mechanism of an international high-risk pathogenic bacteria in the community

研究代表者

佐藤 豊孝 (Sato, Toyotaka)

北海道大学・獣医学研究院・准教授

研究者番号：30756474

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、フルオロキノロン耐性大腸菌ST131をモデルに、『院内』で問題となるAMR感染症を『院外(市中)』からのアプローチでその伝播・定着様式を明らかにし、現行のAMR対策が報われない国際的なAMR問題の根本的解決に繋がる次世代型(院内-市中一体型)AMR対策に資する科学的知見を提供することを目的に本研究を行なった。本目的達成の為、ST131の伝播状況と伝播様式および定着メカニズム(定着因子の同定)の詳細な解析を行なった。本研究課題によって、ST131の分子疫学的特性および生体内定着や生存に関わる可能性の高い因子を同定しST131の市中内循環・定着機構の新たな様式の一歩の解明に繋がった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、フルオロキノロン耐性大腸菌(ST131)の問題解決と現行のAMR対策の打開策に繋がる科学的知見を提供できる。また、ST131以外にもAMR対策で抑制されないような感染症での市中レベルでのAMR対策にも貢献が可能である。さらに、これまでの成果や本研究で同定された腸管内定着因子を阻害する薬剤(定着・拡散防止薬)開発への発展性を通じて『院内での治療』から『市中での拡散予防』までの包括的対策が可能となり、世界で蔓延するAMR問題の根本を解決するようなブレークスルー(院内-市中一体の次世代型AMR対策の策定)となる可能性を秘める。

研究成果の概要(英文)：In this study, using fluoroquinolone-resistant E. coli ST131 as a model, we clarified the mode of transmission and establishment of AMR infection, which is a problem in the "nosocomial" setting, from an "extra-hospital (community)" approach, in order to provide scientific knowledge that will contribute to next-generation (hospital-community integrated) AMR control measures that will fundamentally solve the international AMR problem for which the current AMR control measures have been unrewarding. To achieve this objective, we conducted a detailed analysis of ST131 transmission status, modes of transmission, and mechanisms of establishment (identification of establishment factors). This research project identified the molecular epidemiological characteristics of ST131 and factors that are likely to be involved in its in vivo establishment and survival, and led to the elucidation of a new mode of ST131 circulation and establishment mechanism in the community.

研究分野：細菌学

キーワード：薬剤耐性 大腸菌 フルオロキノロン耐性 ST131

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

国が主導する薬剤耐性菌(AMR)対策が進められている中、現行の AMR 対策でも悪化の一途を辿る病原性細菌(国際的なハイリスククローン)が存在する。大腸菌 ST131 はフルオロキノロン(FQ)系抗菌薬に耐性を示し、臨床現場から高頻度に分離される国際的なハイリスククローンである。また、ST131 は高頻度に第三世代セファロsporin系抗菌薬にも耐性を示し、一部は医療上重要なカルバペネム系抗菌薬にも耐性を示す。これまでの研究において ST131 は院内に限らず院外、すなわち健康者の腸管内にも一定の頻度で保菌していることが報告されている。加えて、申請者の過去の調査研究によって、ST131 は伴侶動物(犬や猫)の臨床検体や腸管内からも分離されることを明らかにしている。以上の結果は、院内で問題となりパンデミックな広がりを示す ST131 の拡散の原因は院内に加え市中に存在することを示唆する。

FQ 系抗菌薬耐性率は年々増加傾向である。わが国の AMR 対策アクションプランに掲げる大腸菌の FQ 耐性率は 2020 年で 25%以下とされているが、実際には、2019 年の時点で既に 41.4%に達した。わが国の FQ 耐性大腸菌の菌血症による死亡者数も、FQ 耐性率と同様に年々増加傾向である。ST131 は臨床現場から分離される主要な FQ 耐性大腸菌クローンであることから、上記の事実には ST131 の関与が大きいと考えられる。よって、FQ 耐性大腸菌対策として ST131 への対策が特に重要であると考えられるが、現行の院内中心の対策でも本耐性率の抑制に繋がっていないことから、院外での AMR 対策も強く求められる。一方で、院外すなわち市中での ST131 の拡散・循環・定着様式の詳細は不明である。ST131 の市中での本様式の解明は、本クローンの対策に加え、現行の AMR 対策では困難な他の耐性菌においての新たな対策に資する重要な知見を提供できると考える。

2. 研究の目的

本研究の最終目標は、AMR 患者数や重症化の抑制といった社会的に大きな課題の克服に貢献する事である。その基盤づくりとして、薬剤耐性病原性大腸菌 ST131 をモデルに、『院内』で問題となる AMR 感染症を『院外(市中)』からのアプローチでその伝播・定着様式を明らかにすることで、現行の AMR 対策が報われない国際的な AMR 問題の根本的解決に繋がる次世代型(院内-市中一体型)AMR 対策に資する科学的知見を提供することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

本研究では ST131 の伝播状況と伝播様式および定着メカニズムの解明に迫る。

3-1. ST131 の伝播状況と伝播様式の解明

3-1A. FQ 耐性大腸菌の分離・収集と ST131 の同定

本研究では札幌市をモデルに、同一地域(札幌市内)から同一時期(2021年から2023年)に院内及び市中の各サンプル群(患者、健康者、動物、環境)から ST131 を一斉に分離した。同時に、各サンプル群の ST131 分離率を算出し、各サンプル群にどの程度 ST131 が定着しているのかを把握した。患者由来 ST131 は札幌市内のクリニック(札幌市内全域を対象に検査会社に依頼)および本学大学附属病院から分離された ST131 を対象とした。健康者および動物由来 ST131 は、札幌市内の動物病院に来院したペット(犬または猫)とその同居家族の糞便検体から分離した(市内全域にわたるよう、複数の動物病院から収集)。対象として札幌市近郊(江別市酪農学園大学付属農場とその近郊)の農場(牛・豚・排水)からも ST131 の分離を行った。環境からの ST131 の収集は、市中への拡散の度合いが高いと考えられる下水・処理後の河川流入水とした。無添加または FQ であるシプロフロキサシンを添加したクロモアガー選択培地を用いて FQ 耐性大腸菌を選択的に分離した。伴侶動物では各サンプルにつき 3 コロニーずつ分離・保存し、特異的 PCR にて ST131 を同定した。

3-1B. FQ 耐性株の系統樹解析

分離・収集した FQ 耐性株の DNA を抽出し、全ゲノム解析から得られた各株の配列データを用いて、パンゲノムおよびアクセサリーゲノム解析を行なった。得られた系統樹を各クラス分類し人由来 ST131 と他のサンプル群由来 ST131 の遺伝的類似度を比較した。

3-2. ST131 の定着メカニズムの解明

3-2A. ST131 のトランスポゾン変異株ライブラリーの作製

ST131 の親株(SME173 株)を用い Tn5 トランスポゾン(カナマイシン耐性遺伝子を含む)をランダムに挿入させた ST131 トランスポゾン変異株ライブラリーを作製した(>100,000 クローン)。

3-2B. 糞便抽出液内での生存に重要な ST131 因子の同定

犬の新鮮糞便を当量の生理食塩水に懸濁した。懸濁後 10,000rpm で 20 分遠心し上清を回

収した。本過程を3度繰り返し行なった。得られた上清を0.45 μ mのフィルターを用いて濾過滅菌を行なった。本濾過液を犬糞便抽出液として次の実験に用いた。3-2Aで作製したST131トランスポゾン変異株ライブラリーをミュラーヒントンII液体培地で80%に調整した犬糞便抽出液とミュラーヒントンII液体培地と犬糞便抽出液を生理食塩水で置き換えたコントロール液に接種し37°Cで20時間培養した。培養後に細菌DNAを抽出し、Transposon-directed sequencing (TraDIS)解析を行なった。コントロール液に比較し犬糞便抽出液での培養によって検出量が有意に減少したST131遺伝子を抽出した(<-2-foI vs control, FDRp<0.05)。抽出した遺伝子を対象に、遺伝子特異的欠損株をRamda Red recombination法を用いて作製した。本遺伝子欠損株を80%に調整した犬糞便抽出液内に接種し7°Cで20時間培養した。培養後の各株の増殖を吸光度(OD600nm)により測定した。本実験をカニクイザル糞便抽出液でも同様に実施した。

3-2C. 腸管上皮細胞の付着に重要なST131因子の同定

3-2Aで作製したST131トランスポゾン変異株ライブラリーを10%FBS添加DMEM培地で培養した腸管上皮細胞(SW480)に接種し、37°Cで1時間インキュベーションした。その後、培地をデカントしPBSで3回洗浄を繰り返し浮遊した(細胞に非付着であった)ST131トランスポゾン変異株を除去した。SW480および付着したST131トランスポゾン変異株をスクイパーを用いて回収しカナマイシン添加ミュラーヒントンII寒天培地に接種し37°Cで20時間培養した。培養後に細菌DNAを抽出し、3-2B同様にTraDIS解析を行った。コントロールはST131トランスポゾン変異株ライブラリー由来DNAとした。抽出した遺伝子を対象に、遺伝子特異的欠損株をRamda Red recombination法を用いて作製した。本遺伝子欠損株を上記と同一の方法にてSW480に接種し、各遺伝子欠損株の腸管上皮細胞への付着能を評価した。

4. 研究成果

4-1. FQ耐性大腸菌の分離・収集とST131の同定

FQ耐性大腸菌の分離率(全検体に占めるFQ耐性大腸菌が分離された割合)は、ヒトの臨床検体(大学病院)からは25%、ヒトの臨床検体(市中クリニック)からは16.0%、ヒトの健常者の便検体からは17.2%、伴侶動物(犬や猫)の直腸スワブからは22.8%、家畜の牛、豚、鶏の便検体からはそれぞれ9.5%、0%、6.7%であった。札幌市内の河川からは33.3%、下水からは100%のFQ耐性大腸菌の分離率であった。

FQ耐性大腸菌全体に占めるST131の割合は、ヒトの臨床検体(大学病院)からは12.5%、ヒトの臨床検体(市中クリニック)からは5.7%、ヒトの健常者の便検体からは8.2%、伴侶動物(犬や猫)の直腸スワブからは15.9%であった。家畜の牛、豚、鶏の便検体からST131は1株も分離されなかった。河川からは12.5%、下水からは15.1%であった。

4-2. FQ耐性株の系統樹解析

FQ耐性株のパングenom解析では、ST131が同一のクラスターを形成し、全FQ耐性株の約半数を占めた(図1)。次いで、ST1193が全体の14.6%を占めた。アクセサリーゲノム解析の結果では、ST131のClade分類と同様にクラスターが形成された。ヒトと伴侶動物由来株で互いに遺伝的類似度が高いST131株が一部認められた(図2)。

4-3. 犬糞便抽出液内での生存に重要なST131因子の同定

TraDIS解析によりST131ゲノムの中から犬糞便内での生存に重要な遺伝子と考えられる候補遺伝子を7つ抽出した。これらの遺伝子特異的欠損株を用いて80%犬糞便抽出液添加液体培地での菌の増殖を測定したところ、*oxyR*および*lpxL*の欠損株にて増殖が100%阻害された(図3)。*oxyR*遺伝子欠損株はカニクイザルの糞便抽出液存在下でも同様に増殖能が失われた。

4-4. 腸管上皮細胞の付着に重要なST131因子の同定

TraDIS解析によりST131ゲノムの中から腸管上皮細胞の付着に重要な遺伝子の抽出を行なった。その結果、12の付着に重要と推定される遺伝子を抽出できた。これらの遺伝子欠損株を作製し、SW480を用いて付着能を測定したところ親株であるSME173と有意な差は認められなかった(図4)。

以上から、本研究によりST131は市中でヒトおよび伴侶動物が高頻度に保菌しており、系統樹解析の結果、一部はヒトと伴侶動物間で伝播していることが示唆された。

TraDIS解析の結果より、犬の糞便中での生存に重要な細菌因子を同定することに成功した。本因子(OxyRおよびLpxL)が伴侶動物長官内でのST131の定着に関与していると考えられる。また、カニクイザルの糞便抽出液を用いた実験から、OxyRは霊長類での腸管内での生存・定着にも関与している結果が得られ、本因子がヒトと伴侶動物の腸管から一定の頻度でST131が分離されることに関与していると考えられた。本研究では腸管上皮の付着に関与するST131の細菌因子の同定には至らず引き続き本機構の解析を進める必要がある。

本研究課題の遂行により、これまで注目されてこなかった『市中での』ST131の伝播様式・定着メカニズムの一部を解き明かすことができた。本科学的知見が現行のAMR対策を含めたAMR問題の根本的な解決に繋がる糸口となることに期待したい。

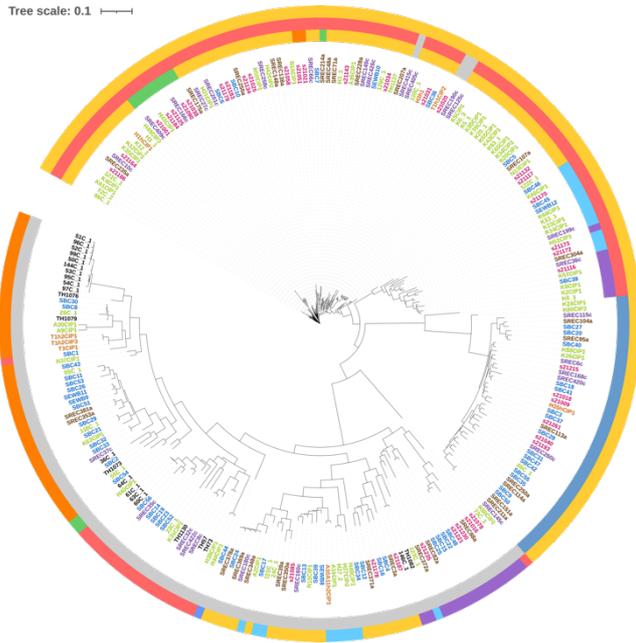


図1. 261株のFQ-R大腸菌のアクセサリゲノムによる系統樹

茶色(市中健常者の便由来株)、ピンク(大学病院臨床検体由来株)、ムラサキ(市中クリニック臨床検体由来株)、黄緑(犬および猫糞便由来株)、薄茶色(犬・猫の飼い主の便由来株)、青(下水由来株)、黒(家畜の便由来株)から分離されたFQ-R大腸菌株。中間の配列色はST131(赤)、ST1193(青)、その他(灰色)を示す。内側の配列色はST131 Clade A(水色)、C0(橙色)、C1(黄色)、C2(緑色)、未分類(薄紫色)、その他(灰色)を示す。内側の配列色はST131 Clade C1

図2. FQ耐性大腸菌のAccessory genome解析による系統樹

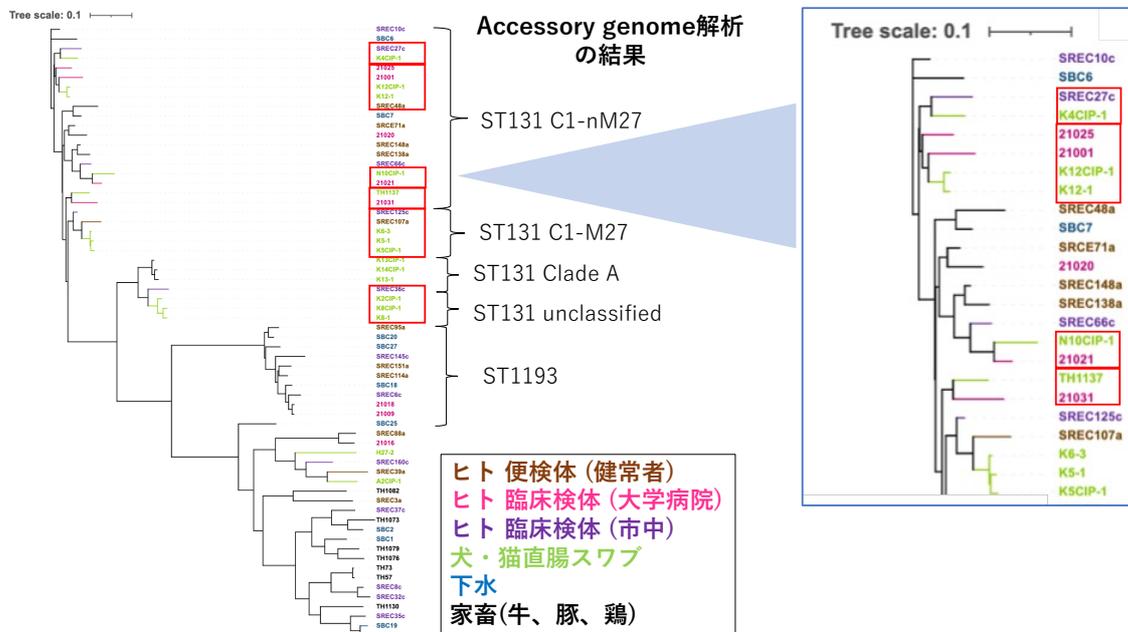


図 3. 犬糞便抽出液内での ST131 遺伝子特異的欠損株の増殖性の比較

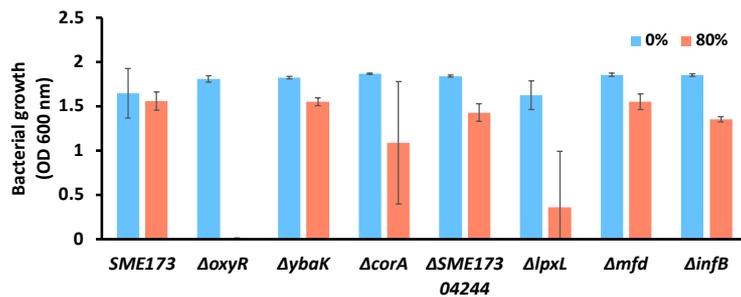
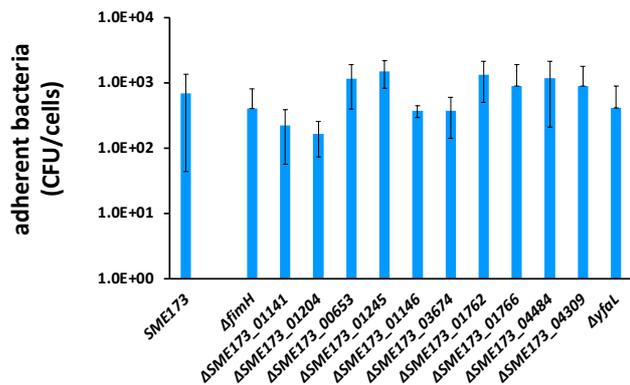


図 4. ST131 遺伝子特異的欠損株による腸管上皮細胞 (SW480 細胞) への付着性の比較



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takashina K, Katsuyama A, Kaguchi R, Yamamoto K, Sato T, Takahashi S, Horiuchi M, Yokota SI, Ichikawa S.	4. 巻 24
2. 論文標題 Solid-Phase Total Synthesis of Plusbacin A3	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Org Lett.	6. 最初と最後の頁 2253-2257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c00667.	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 Fukushima Y, Sato T, Tsukamoto N, Nakajima C, Suzuki Y, Takahashi S, Yokota SI	4. 巻 32
2. 論文標題 Corrigendum to 'Clonal/subclonal changes and accumulation of CTX-M-type β -lactamase genes in fluoroquinolone-resistant Escherichia coli ST131 and ST1193 strains isolated during the past 12 years, Japan' [Journal of Global Antimicrobial Resistance 27 (2021) 150-155]	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Glob Antimicrob Resist	6. 最初と最後の頁 195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jgar.2022.12.008	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 Kaguchi R, Katsuyama A, Sato T, Takahashi S, Horiuchi M, Yokota SI, Ichikawa S	4. 巻 145
2. 論文標題 Discovery of Biologically Optimized Polymyxin Derivatives Facilitated by Peptide Scanning and In Situ Screening Chemistry	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Am Chem Soc	6. 最初と最後の頁 3665-3681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.2c12971	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 Nakaya T, Yabe M, Mashalidis EH, Sato T, Yamamoto K, Hikiji Y, Katsuyama A, Shinohara M, Minato Y, Takahashi S, Horiuchi M, Yokota SI, Lee SY, Ichikawa S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Synthesis of macrocyclic nucleoside antibacterials and their interactions with MraY	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 7575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-35227-z.	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 Miyazato Y, Iwamoto N, Usui M, Sato T, Miyoshi-Akiyama T, Nagashima M, Mezaki K, Hayakawa K, Ohmagari N.	4. 巻 22
2. 論文標題 Chromosomal cohabiting of blaIMP-60 and mcr-9 in <i>Enterobacter asburiae</i> isolated from a Japanese woman with empyema: a case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Infect Dis	6. 最初と最後の頁 762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12879-022-07730-7.	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 Sato T, Harada K, Usui M, Yokota SI, Horiuchi M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Colistin Susceptibility in Companion Animal-Derived <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., and <i>Enterobacter</i> spp. in Japan: Frequent Isolation of Colistin-Resistant <i>Enterobacter cloacae</i> Complex	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Cell Infect Microbiol.	6. 最初と最後の頁 946841
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2022.946841	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 Takumi-Tanimukai Y, Yamamoto S, Ogasawara N, Nakabayashi S, Mizuta K, Yamamoto K, Miyata R, Kakuki T, Jitsukawa S, Sato T, Tsutsumi H, Kojima T, Takano K, Yokota SI	4. 巻 304
2. 論文標題 A hydroxypropyl methylcellulose plaque assay for human respiratory syncytial virus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Virol Methods .	6. 最初と最後の頁 114528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jviromet.2022.114528	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 Okamoto K, Ishikawa A, Okawa R, Yamamoto K, Sato T, Yokota SI, Chiba K, Ichikawa S	4. 巻 61
2. 論文標題 Corrigendum to "Design, synthesis and biological evaluation of simplified analogues of MraY inhibitory natural product with rigid scaffold" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> 55 (2021) 116556	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorg Med Chem	6. 最初と最後の頁 116689
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2022.116689	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 Yokota K, Osaki T, Hayashi S, Yokota SI, Takeuchi H, Rimbara E, Ojima H, Sato T, Yonezawa H, Shibayama K, Tokunaga K, Kamiya S, Murakami K, Kato M, Sugiyama T.	4. 巻 27
2. 論文標題 Establishment of a reference panel of Helicobacter pylori strains for antimicrobial susceptibility testing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Helicobacter	6. 最初と最後の頁 e12874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hel.12874	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 SATO Toyotaka	4. 巻 76
2. 論文標題 Bacteriological analysis of therapeutic important antimicrobial resistance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nippon Saikingaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 161 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3412/jsb.76.161	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 Takashina Kazuki, Katsuyama Akira, Kaguchi Rintaro, Yamamoto Kazuki, Sato Toyotaka, Takahashi Satoshi, Horiuchi Motohiro, Yokota Shin-ichi, Ichikawa Satoshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Solid-Phase Total Synthesis of Plusbacin A3	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 2253 ~ 2257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c00667	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 Sato Toyotaka, Usui Masaru, Harada Kazuki, Fukushima Yukari, Nakajima Chie, Suzuki Yasuhiko, Yokota Shin-ichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Complete Genome Sequence of an mcr-9-Possessing Enterobacter asburiae Strain Isolated from a Cat in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microbiology Resource Announcements	6. 最初と最後の頁 e0028121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MRA.00281-21	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 Sato Toyotaka, Usui Masaru, Harada Kazuki, Fukushima Yukari, Nakajima Chie, Suzuki Yasuhiko, Yokota Shin-ichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Complete Genome Sequence of an mcr-10-Possessing Enterobacter roggenkampii Strain Isolated from a Dog in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microbiology Resource Announcements	6. 最初と最後の頁 e0042621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MRA.00426-21	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 Laverdure Sylvain, Wang Ziqiu, Yang Jun, Yamamoto Takuya, Thomas Tima, Sato Toyotaka, Nagashima Kunio, Imamichi Tomozumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Interleukin-27 promotes autophagy in human serum-induced primary macrophages via an mTOR- and LC3-independent pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14898
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-94061-3	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 Okamoto Kazuhiro, Ishikawa Aoi, Okawa Ryotaro, Yamamoto Kazuki, Sato Toyotaka, Yokota Shin-ichi, Chiba Kazuhiro, Ichikawa Satoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Corrigendum to "Design, synthesis and biological evaluation of simplified analogues of MraY inhibitory natural product with rigid scaffold" Bioorganic & Medicinal Chemistry 55 (2021) 116556	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 116689 ~ 116689
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2022.116689	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 Yokota Kenji, Osaki Takako, Hayashi Shunji, Yokota Shin ichi, Takeuchi Hiroaki, Rimbara Emiko, Ojima Hinako, Sato Toyotaka, Yonezawa Hideo, Shibayama Keigo, Tokunaga Kengo, Kamiya Shigeru, Murakami Kazunari, Kato Mototsugu, Sugiyama Toshiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Establishment of a reference panel of Helicobacter pylori strains for antimicrobial susceptibility testing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Helicobacter	6. 最初と最後の頁 e12874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hel.12874	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 Sato Toyotaka, Yokota Shin-ichi, Tachibana Tooru, Tamai Satoshi, Maetani Shigeki, Tamura Yutaka, Horiuchi Motohiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Isolation of Human Lineage, Fluoroquinolone-Resistant and Extended-β-Lactamase-Producing Escherichia coli Isolates from Companion Animals in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antibiotics	6. 最初と最後の頁 1463 ~ 1463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antibiotics10121463	査読の有無 無
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 Hiyama Yoshiki, Sato Toyotaka, Takahashi Satoshi, Yamamoto Soh, Ogasawara Noriko, Masumori Naoya, Yokota Shin-ichi	4. 巻 102
2. 論文標題 Reduction of susceptibility to azoles and 5-fluorocytosine and growth acceleration in Candida albicans in glucosuria	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diagnostic Microbiology and Infectious Disease	6. 最初と最後の頁 115556 ~ 115556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diagmicrobio.2021.115556	査読の有無 無
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 Fukushima Yukari, Sato Toyotaka, Tsukamoto Naoyuki, Nakajima Chie, Suzuki Yasuhiko, Takahashi Satoshi, Yokota Shin-ichi	4. 巻 27
2. 論文標題 Clonal/subclonal changes and accumulation of CTX-M-type β-lactamase genes in fluoroquinolone-resistant Escherichia coli ST131 and ST1193 strains isolated during the past 12 years, Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Global Antimicrobial Resistance	6. 最初と最後の頁 150 ~ 155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jgar.2021.08.015	査読の有無 無
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 Mariya Tasuku, Sato Toyotaka, Fujibe Yuya, Ishido Manami, Shimada Hiroshi, Kubo Terufumi, Nagai Yoko, Arai Wataru, Tanaka Suguru E., Ashikawa Kyota, Sakuraba Yoshiyuki, Ishioka Shinichi, Yokota Shin-ichi, Saito Tsuyoshi	4. 巻 54
2. 論文標題 Next-generation sequencing of 16S rRNA for identification of invasive bacterial pathogens in a formalin-fixed paraffin-embedded placental specimen: a case report of perinatal fulminant Streptococcus pyogenes infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Molecular Morphology	6. 最初と最後の頁 374 ~ 379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-021-00298-2	査読の有無 無
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11件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤 豊孝
2. 発表標題 薬剤耐性菌の克服に向けた感染部位特異的治療薬の開発
3. 学会等名 第18回 霊長類医科学フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤豊孝, 山本聡, 小笠原徳子, 白井優, 鈴木仁人, 林 航, 長野則之, 土井洋平, 田村豊, 高橋聡, 横田伸一, 堀内基広
2. 発表標題 mcr-1保有プラスミドの付与が及ぼす大腸菌の病原性減弱メカニズムの解明
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 豊孝
2. 発表標題 多剤耐性菌の克服に向けた新たなアプローチ 感染部位特異的細菌感染症治療法の開発
3. 学会等名 北海道大学 第8回部局横断シンポジウム 「新たな学際領域を生み出す異分野融合研究」（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤 豊孝, 立花 徹, 玉井 聡, 星野 祐治, 鳥越 慎吾, 榊原 啓一郎, 前谷 茂樹, 福田 昭, 大久保 寅彦, 白井 優, 高橋 聡, 横田 伸一, 田村 豊, 堀内 基広
2. 発表標題 One Health Approachに基づいた フルオロキノロン耐性大腸菌の市中内拡散・定着様式の解明
3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤 豊孝、上村幸二郎、高橋 聡、横田 伸一
2. 発表標題 臨床検体由来フルオロキノロン耐性大腸菌の分子疫学解析 および伴侶動物由来株との比較
3. 学会等名 第71回日本感染症学会東日本地方会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上村 幸二郎、佐藤 豊孝、高橋 聡、横田 伸一
2. 発表標題 Klebsiella pneumoniaeにおける遺伝子変異頻度と病原性の関連性評価
3. 学会等名 第71回日本感染症学会東日本地方会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上村 幸二郎、佐藤 豊孝、小笠原 徳子、山本 聡、白石 宗、齋藤 充史、黒沼 幸治、堀内 基広、高橋 聡、千葉 弘文、横田 伸一
2. 発表標題 遺伝子修復機構欠損株を用いた Klebsiella pneumoniaeのheterogeneityが与える 病原性と宿主内適応進化への影響評価
3. 学会等名 第87回細菌北海道支部学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤豊孝、 山本聡、小笠原徳子、臼井優、長野則之、土井洋平、堀内基広 、 高橋聡、横田伸一、田村豊、
2. 発表標題 Virulent attenuation mechanism by acquisition of mcr-1-harboring plasmid into Escherichia coli ST131
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 佐藤 豊孝
2. 発表標題 従来の抗菌薬開発法にとらわれない、新たな細菌感染症治療薬のスクリーニングに関する研究開発
3. 学会等名 第3回モダリティ創薬デザイン研究会シンポジウム～最先端のアカデミア研究がもたらす革新的モダリティ開発～（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤 豊孝
2. 発表標題 伴侶動物由来薬剤耐性菌のヒトに及ぼす影響
3. 学会等名 第33回日本臨床微生物学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 荻澤 慎也, 佐伯 理知, 佐藤 勇樹, 佐藤 豊孝, 高橋 聡
2. 発表標題 血液培養液を用いたメチシリン耐性遺伝子検出試薬と培養法の結果が乖離した一例
3. 学会等名 第33回日本臨床微生物学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022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	浦野 恵美子 (Urano Emiko) (40794988)	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・医薬基盤研究所 豊長類医科学研究センター・主任研究員 (84420)	

6. 研究組織（つづき）

	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	青木 弘太郎 (Aoki Kotaro) (50821914)	東邦大学・医学部・助教 (32661)	
研究分担者	中島 千絵 (Nakajima Chie) (60435964)	北海道大学・人獣共通感染症国際共同研究所・教授 (10101)	
研究分担者	臼井 優 (Usui Masaru) (60639540)	酪農学園大学・獣医学群・准教授 (30109)	
研究分担者	鈴木 仁人 (Suzuki Hideto) (70444073)	国立感染症研究所・薬剤耐性研究センター・主任研究官 (82603)	
研究分担者	大久保 寅彦 (Okubo Torahiko) (90762196)	北海道大学・保健科学研究院・講師 (10101)	
研究分担者	福田 昭 (Fukuda Akira) (90827320)	酪農学園大学・獣医学群・講師 (30109)	
研究分担者	小笠原 徳子 (Ogasawara Noriko) (00438061)	札幌医科大学・医学部・講師 (20101)	削除：2021年12月14日
研究分担者	山本 聡 (Yamamoto Soh) (10588479)	札幌医科大学・医学部・助教 (20101)	削除：2021年12月14日

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