

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07010

研究課題名（和文）新規抗菌薬開発に向けたIMP型メタロ-β-ラクタマーゼと基質複合体のX線結晶解析

研究課題名（英文）Structural analysis of IMP-type metallo-beta-lactamase in complex with its substrate

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） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：IMP-6とIMP-1の構造をX線結晶構造解析により明らかにした。さらに、すでに構造が明らかになっている3種のIMP型β-ラクタマーゼに対し、基質結合に関与する、フレキシブルループ(L1)と呼ばれる部分の柔軟性と、酵素学的性質(K<sub>m</sub>)とを比較した。その結果、L1の柔軟性がより高い酵素ほど、メロペネムに対するK<sub>m</sub>が低く、基質特異性が高い傾向があることを明らかにした。

また、IMP-6にメロペネム、イミペネムを結合させた状態の構造を分子動力的シミュレーションにより決定し、基質との相互作用の違いを解析した結果、R2側鎖が大きい基質だと、L1の動きが大きくないと結合、脱離できないことを推測した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦で問題となっているカルバペネム産生菌の多くはIMP-6メタロβ-ラクタマーゼを産生する。本酵素はIMP-1と1アミノ酸しか異ならないにもかかわらず、治療に使用されるメロペネムに対する活性が高いことが問題である。本研究の学術的意義は、この基質特異性の違いの原因をX線結晶構造解析により明らかにしたことである。

また、分子動力的シミュレーションにより、基質結合に関与するループの柔軟性が大きくないと、メロペネムのようなR2側鎖の大きな基質に対する活性が低いことを明らかにした。社会的意義は、今後R2側鎖の大きな抗菌薬の開発が、IMP-6産生菌に対して有効である可能性を示唆したことである。

研究成果の概要（英文）：The structures of IMP-6 and IMP-1 were revealed by X-ray crystallography. Furthermore, we compared the flexibility of the flexible loop (L1), which is involved in substrate binding, and the enzymatic parameter (K<sub>m</sub>) of IMP-type β-lactamases whose structures have already been solved. The results revealed that enzymes with higher L1 flexibility tended to have lower K<sub>m</sub> for meropenem and higher substrate specificity.

In addition, we determined the structure of IMP-6 bound to meropenem and imipenem using molecular dynamics simulations and analyzed the differences in interactions with substrates. As a result, we found that substrates with a larger R2 side chain tend not to bind and release from enzyme which have a small movement of L1 loop.

研究分野：タンパク質工学

キーワード：メタロβ-ラクタマーゼ 基質特異性 X線結晶構造解析 分子動力的シミュレーション

## 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抗菌薬の中でも”last resort”と位置付けられる薬剤である。しかしながら近年では、カルバペネムを含むほぼすべてのβ-ラクタム系抗菌薬を分解して耐性を示す、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)のアウトブレイクが世界中の医療機関で発生し、大きな問題となっている(World Health Organization 2017)。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。しかし、IMP-1、IMP-6ともに、原子レベルで比較できるようなX線結晶構造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は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、IMP-1、IMP-6の高分解能でのX線結晶構造解析を行い、基質特異性を決定している要因を構造学的に解明する。さらに、メロペネム、イミペネムを結合させた状態の構造を分子動力的シミュレーションにより決定し、基質結合部位と2つの基質との相互作用の違いを解析することを目的とした。

## 3. 研究の方法

大腸菌で高発現させたIMP-6、IMP-1を高度に精製し、IMP-6については沈殿剤(0.1 M sodium acetate pH 4.6, 0.2 M ammonium acetate, 17% polyethylene glycol 8000)、IMP-1については沈殿剤(0.1 M sodium acetate pH 5.0, 0.2 M ammonium acetate, 22% polyethylene glycol 8000)を用い、15°Cで結晶化した。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 1DDK)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。基質との複合体は、イミペネム(PDB ID 6RZS)、メロペネム(PDB ID 6RZR)をIMP-6の構造に重ね合わせたのち、分子動力的シミュレーションにより構造を推定した。

## 4. 研究成果

IMP型β-ラクタマーゼのX線結晶構造解析では、結晶内の分子パッキングによって、L1の構造が変化することが知られている。そこで本研究では、IMP-6、IMP-1をそれぞれ同一の空間群、格子定数を持つ結晶を作成し、SPring-8のBL44XUにおいて、IMP-6、IMP-1のX線回折データを収集した。このデータを用い、それぞれ1.70、1.94 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に示す。

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-1とIMP-6の構造比較

図1に示すように、IMP-1とIMP-6の全体構造はほぼ同一であり、主鎖のRMSDは0.15Åであった。IMP-1の既に報告された結晶構造(PDB IDs 1DDK, 5EV6)では、L1ループは開いたコンフォメーションであるが、我々のIMP-6とIMP-1の構造ではループは閉じたコンフォメーションである。したがって、遊離酵素のL1ループは柔軟であり、そのコンフォメーションは周囲の分子の影響を受けていると考えられた。

### (2) IMP-6とIMP-1のGly(Ser)262周辺の構造の比較

図2は、IMP-6とIMP-1のGly(Ser)262近傍の構造を示す。Gly(Ser)262のカルボニル酸素は、β3に位置するHis70のアミド窒素と水素結合を形成している。この2つの原子間の距離は、IMP-6では2.73Å、IMP-1では2.65Åである。Gly(Ser)262の隣接残基であるHis263はZn2と配位し、Pro68(β3に位置する)およびAsp120と水素結合を形成する。水素結合をしている原子間の距離は以下の通りである: His263ND1とPro68O、2.68Å(IMP-6)、2.74Å(IMP-1); His263NE2とAsp120OD2、2.83Å(IMP-6)、2.80Å(IMP-1)。IMP-1とIMP-6間のSer262からSer264へのCα原子の平均変位は0.44Å以下であった。従って、Ser262周辺の全体構造は2つの酵素間で大きな変化はないと考えられた。

表 1 データ収集と構造精密化の統計値

	IMP-6	IMP-1
Data collection		
Space group	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$
$a$ (Å)	49.156	49.321
$b$ (Å)	78.340	78.332
$c$ (Å)	260.225	259.945
Resolution range <sup>a</sup> (Å)	50.00–1.70 (1.79–1.70)	50.00–1.94 (2.06–1.94)
Observed reflections <sup>a</sup>	758783 (124620)	497008 (76149)
Unique reflections <sup>a</sup>	112203 (17827)	75269 (11934)
Completeness <sup>a</sup> (%)	100.0 (99.9)	99.8 (98.9)
Redundancy <sup>a</sup>	6.76 (6.99)	6.60 (6.38)
Average $I/\sigma$ <sup>a</sup>	13.73 (2.46)	6.89 (1.05)
$CC_{1/2}$	0.997 (0.941)	0.993 (0.937)
$R_{\text{merge}}$ <sup>a</sup> (%)	0.069 (0.512)	0.124 (0.783)
Refinement		
Resolution limit (Å)	48.3–1.70	46.1–1.94
$R_{\text{work}} / R_{\text{free}}$	0.205/ 0.238	0.249/ 0.292
No. of protein atoms	6756	6764
No. of water molecules	377	128
No. of zinc ions	8	8
RMSD		
Bond length (Å)	0.010	0.075
Bond angle (°)	1.569	1.43
Average B factor (Å <sup>2</sup> )		
Main-chain	37.5	53.0
Side-chain	43.8	59.8
Water molecules	39.0	44.9
Ramachandran plot statistics (%)		
Most favored	96.5	95.7
Allowed	2.3	3.1
Outliers	1.2	1.2

<sup>a</sup> Values for the highest resolution shells are given in parentheses

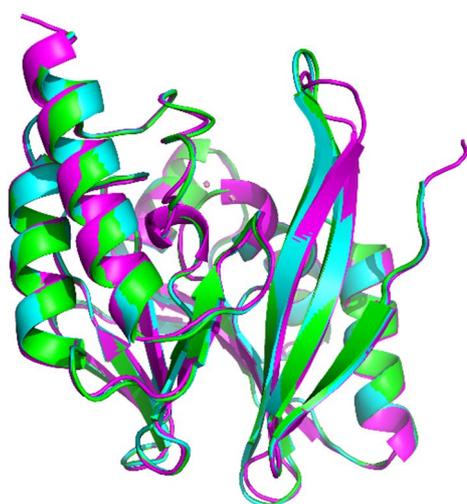


図 1 IMP-6、IMP-1、IMP-1 (オープンコンフォメーション)の重ね合わせ。  
IMP-6 は緑、IMP-1 はシアンで示している。2つの亜鉛イオンはピンクの球で表されている。IMP-1 (PDB ID 1DDK)はマゼンタで示している。

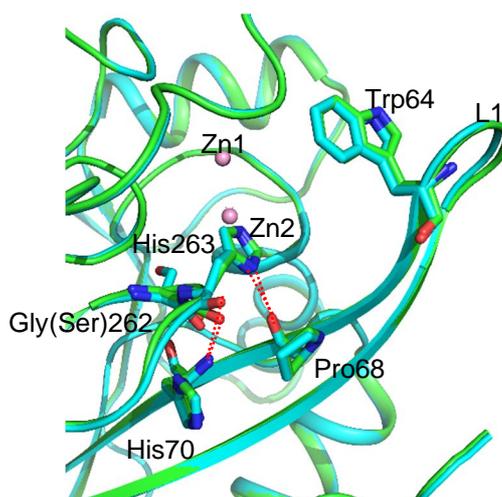


図 2 Gly(Ser)262 周辺の構造。  
IMP-6 は緑色、IMP-1 はシアン色で示している。水素結合は赤い点線で表している。2つの亜鉛イオンはピンクの球で示している。残基 W64、P68、H70、S/G262、H263の側鎖は stick model で表す。

### (3) L1の柔軟性の比較

L1 ループはフラップ領域、あるいは loop1 と呼ばれ、クラス B1 MBL に特徴的な構造である。この領域は柔軟で、基質 / 阻害剤の結合に参与している。Gly(Ser)262 は  $\beta 11$  の末端に位置し、主鎖はこの位置で急激に折れ曲がっている (図 2)。従って、Ser262 をグリシンで置換すると、このループ領域、特に His263 の移動度が增大すると考えられる。His263 は Pro68 と水素結合を形成し、阻害剤 / 基質が結合するとそこから L1 が曲がる。さらに、阻害剤 / 基質が結合すると、His263 は Pro68 の方向に移動する。従って、IMP-6 の L1 ループは IMP-1 のそれよりも柔軟であると予想される。その理由は、262 位のグリシンは Pro68 の変位を容易にするためである。温度因子 (B factor) の解析はこの仮説を裏付けている。B factor は柔軟性の指標であり、結晶中の原子の揺らぎの程度を表し、一般に分解能が高くなるにつれて減少するが、その可動部分と非可動部分の比は構造的柔軟性の良い指標となる。我々の結晶構造と Protein Data Bank で入手可能な結晶構造に基づく IMP 型  $\beta$ -ラクタマーゼの B 因子を表 2 に示す。L1 の B 因子とタンパク質の他の領域の B factor の比は、IMP-1 よりも IMP-6 の方が高く、IMP-6 の L1 が IMP-1 よりも柔軟であることを示唆している (表 2)。IMP-6 と IMP-1 の主鎖を B 因子の値によって色分けした (図 3)。IMP-6 の L1 部分 (図 3A) は IMP-1 のそれ (図 3B) よりも太く、これはその部分の柔軟性が高いことを示している。

表 2 IMP 型  $\beta$ -ラクタマーゼの L1 (residues 60–66) の B 因子 ( $\text{\AA}^2$ ) とそれ以外の部分の B factor の比較。

	B factor ( $\text{\AA}^2$ )				
	IMP-1	IMP-6	IMP-2	IMP-13	IMP-18
Loop region (x)	58.964	45.267	42.694	68.668	29.712
Other regions (y)	44.616	30.436	31.074	44.804	26.060
Ratio (x/y)	1.321	1.487	1.374	1.533	1.140

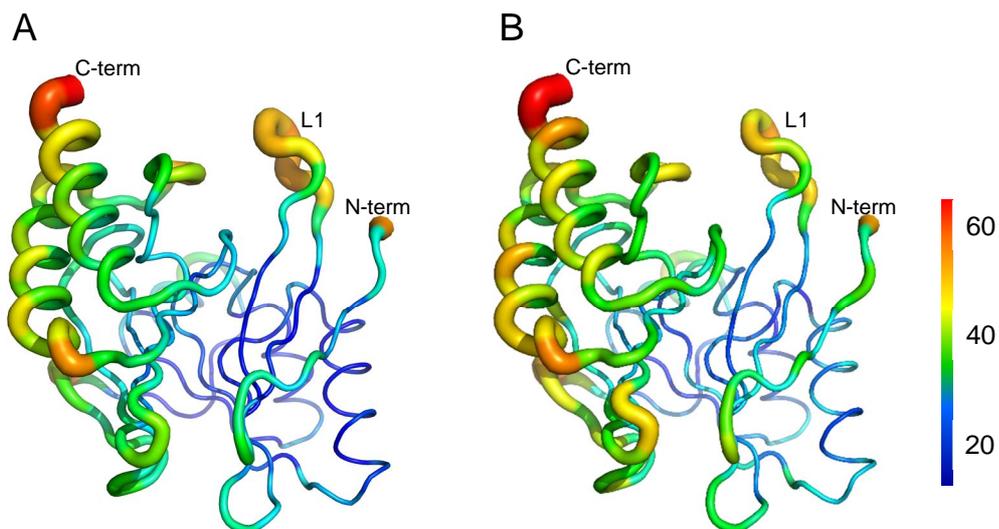


図 3 IMP-6 と IMP-1 の主鎖を B factor によって色分けしている。  
(A) IMP-6, (B) IMP-1。カラーバーは右側に示した。

(4) IMP-1 と IMP-6 の基質親和性の違いの構造学的基盤

イミペネムとメロペネムに対する IMP-1 の  $k_{cat}/K_m$  比はほぼ同じであるが、メロペネムに対する IMP-6 の  $k_{cat}/K_m$  比は、イミペネムのそれよりも 7 倍高い。この差は、メロペネムとイミペネムに対する IMP-1 の  $K_m$  がほぼ同じであるのに対し、IMP-6 のイミペネムに対する  $K_m$  が 14 倍高いことに起因する。ミカエリス・メンテン型の酵素反応を仮定すると、 $K_m$  が低いほど基質に対する親和性が高いことを示す。すなわち、IMP-6 ではイミペネムに対する親和性が大幅に低下している。IMP-6 と加水分解基質とのドッキングモデルを図 4 に示す。メロペネムとイミペネムは R2 側鎖の構造が異なり、メロペネムの R2 はイミペネムのそれよりも大きい。メロペネムとイミペネムの R2 側鎖は同じ方向を向いており、L1 ループ、特に Trp64 と相互作用する。IMP-6 では、L1 の大きな柔軟性がメロペネムの活性部位への結合を促進し、大きな R2 側鎖を基質結合部位に収容する。さらに、メロペネムは IMP-6 との複数の相互作用によって安定化されている。これらの構造的な説明は、IMP-6 におけるメロペネムの  $K_m$  が低いことを裏付けていると考えられる。これに対し、イミペネムは R2 が小さく、L1 ループとの相互作用が少ない。つまり、分子間相互作用が少なく、L1 ループがより柔軟であるため、イミペネムは IMP-6 で安定に認識されにくく、 $K_m$  が高くなると考えられる。

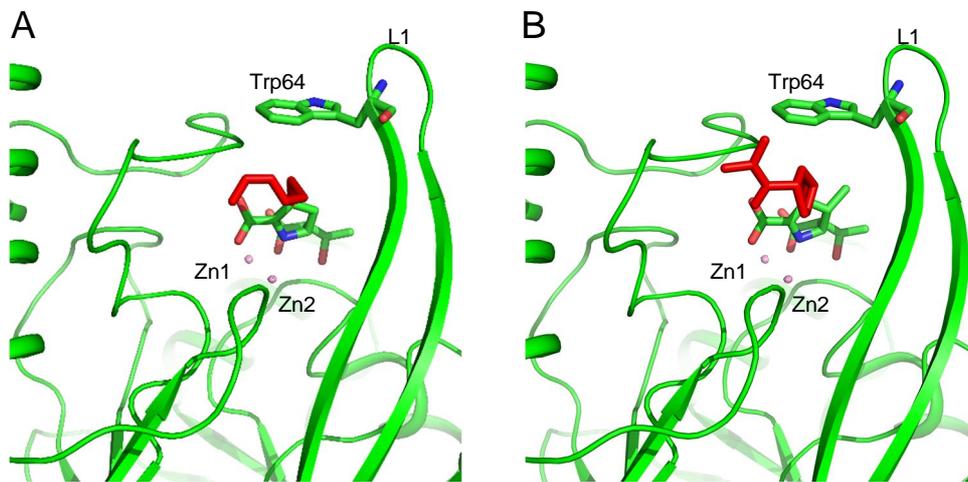


図 4 IMP-6 と基質とのドッキングモデル。

(A) IMP-6 と加水分解されたイミペネムとの複合体の構造。

(B) IMP-6 と加水分解されたメロペネムと複合体の構造。

基質と Trp64 の側鎖を stick model で表す。基質の R2 側鎖は赤で示している。

これらの結果から、IMP 型  $\beta$ -ラクタマーゼに対して有効な抗菌薬の開発に際しては、より大きな R2 側鎖を導入した抗菌薬を開発することが有効であると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nakano R, Nakano A, Nishisouzu R, Hikosaka K, Suzuki Y, Kamoshida G, Tansho-Nagakawa S, Endo S, Kasahara K, Ono Y, Yano H	4. 巻 16
2. 論文標題 Genetic relatedness of third-generation cephalosporin-resistant Escherichia coli among livestock, farmers, and patients in Japan.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 One Health	6. 最初と最後の頁 100524
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.onehlt.2023.100524	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 Kitagawa D, Kitano T, Uchihara Y, Ando T, Nishikawa H, Suzuki R, Onaka M, Kasamatsu T, Shiraishi N, Takemoto K, Sekine M, Suzuki S, Suzuki Y, Nakano A, Nakano R, Yano H, Yoshida S, Kawahara M, Maeda K, Nakamura F	4. 巻 10
2. 論文標題 mpact of Multiplex Polymerase Chain Reaction Test in Patients With Meningitis or Encephalitis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Open Forum Infect Dis	6. 最初と最後の頁 ofad634
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ofid/ofad634	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 Yamamoto K, Tanaka H, Kurisu G, Nakano R, Yano, H, Sakai H	4. 巻 173
2. 論文標題 Structural insights into the substrate specificity of IMP-6 and IMP-1 metallo- $\beta$ -lactamases.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Biochem	6. 最初と最後の頁 21-30
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jb/mvac080.	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, Mizuno S, Nakano R, Tanouchi A, Mizuno T, Nakano A, Suzuki Y, Kakuta N, Yano H	4. 巻 71
2. 論文標題 Evaluation of NG-Test CARBA5 for the detection of carbapenemase-producing Gram-negative bacilli.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Med Microbiol	6. 最初と最後の頁 1557
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1099/jmm.0.001557.	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 Watanabe M, Nakano R, Tanouchi A, Nakano A, Suzuki Y, Saito K, Sakata R, Ogawa M, Yano H	4. 巻 6
2. 論文標題 Emergence and Evolution of Unique Plasmids Harboring blaIMP-70 and blaCTX-M-253 in Multidrug-Resistant <i>Providencia rettgeri</i> .	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microbiol Spectr	6. 最初と最後の頁 e0120422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/spectrum.01204-22.	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 Horiuchi S, Nakano R, Nakano A, Hishiya N, Uno K, Suzuki Y, Kakuta N, Kakuta R, Tsubaki K, Jojima N, Yano H	4. 巻 14
2. 論文標題 Prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> among residents and their environments in the Nara prefecture, Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Infect Public Health	6. 最初と最後の頁 271-275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiph.2020.11.018	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 Baba H, Kakuta R, Tomita H, Miyazoe M, Saito M, Oe C, Ishibashi N, Sogi M, Oshima K, Aoyagi T, Gu Y, Yoshida M, Tokuda K, Endo S, Yano H, Kaku M	4. 巻 10
2. 論文標題 The first case of septic abortion resulting from $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant nontypeable <i>Haemophilus influenzae</i> infection in Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JMM Case Report	6. 最初と最後の頁 e005123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/jmmcr.0.005123	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 Sakai Y, Gotoh K, Nakano R, Iwahashi J, Miura M, Horita R, Miyamoto N, Yano H, Takasu O, Watanabe H	4. 巻 10
2. 論文標題 Infection control for a carbapenem-resistant Enterobacteriaceae outbreak in an advanced emergency medical services center.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antibiotics	6. 最初と最後の頁 1537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antibiotics 10121537	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 松平崇、山本恵三、酒井宏水	4. 巻 29
2. 論文標題 超分子重合を利用した人工酸素運搬体の構築	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 人工血液	6. 最初と最後の頁 50-56
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25件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Suzuki Y, Endo S, Nakano R, Nakano A, Kaku M, Yano H
2. 発表標題 Genetic and molecular characteristics of metallo-β-lactamase IMP-34 encoding plasmids of Acinetobacter spp. Isolated from inpatients in Japan.
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 Saito K, Suzuki Y, Nakano R, Nakano A, Watanabe M, Yano H
2. 発表標題 Carbapenem resistance mechanism of Enterobacter roggenkampii that simultaneously produces carbapenemases IMI-16 and IMI-18.
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 Watanabe M, Nakano R, Nakano A, Yamada Y, Suzuki Y, Saito K, Yagi S, Endo K, Suwabe A, Yano H
2. 発表標題 Molecular mechanism of Sed-1 β-lactamase expression in Citrobacter sedlakii.
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 Kishi R, Nakano R, Nakano A, Suzuki Y, Horiuchi S, Saito K, Watanabe M, Morita R, Kawabe T, Yano H
2. 発表標題 Molecular and epidemiological characteristics of carbapenemase-producing Enterobacterales clinical isolates in Nara, Japan.
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 堀内沙央里、中野竜一、中野章代、鈴木由希、中村(内山)ふくみ、斉藤 開、渡邊真子、矢野寿一
2. 発表標題 海外渡航者便検体から分離された薬剤耐性菌の分子遺伝学的解析
3. 学会等名 第70回日本化学療法学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊真子、中野竜一、中野章代、山田友紀、鈴木由希、斉藤 開、諏訪部 章、矢野寿一
2. 発表標題 変異株作製実験によるSed-1 -ラクタマーゼ産生株の耐性機構に関する検討
3. 学会等名 第70回日本化学療法学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斉藤 開、鈴木由希、中野竜一、中野章代、渡邊真子、矢野寿一
2. 発表標題 カルバペネマーゼIMI-16, IMI-18同時産生株Enterobacter roggenkampiiの耐性機構の解明
3. 学会等名 第70回日本化学療法学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木由希、中野竜一、中野章代、堀内沙央里、斉藤 開、渡邊真子、岸 莉央、李 相太、宇井孝爾、小泉 章、大西雅人、西原悠二、関根隆博、笠原 敬、矢野寿一
2. 発表標題 IMP-1を産生する臨床分離Comamonas thiooxydansの分子遺伝学的解析
3. 学会等名 第70回日本化学療法学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岸 莉央、中野竜一、中野章代、鈴木由希、堀内沙央里、斉藤 開、渡邊真子、矢野寿一
2. 発表標題 奈良市医療機関23施設におけるカルバペネム耐性腸内細菌科の分子疫学解析
3. 学会等名 第70回日本化学療法学会西日本支部総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斉藤 開、鈴木由希、中野竜一、中野章代、渡邊真子、矢野寿一
2. 発表標題 IMI-16, 18同時産生株Enterobacter rogenkampiiの耐性機序の解明
3. 学会等名 第70回日本化学療法学会西日本支部総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊真子、中野竜一、中野章代、山田友紀、鈴木由希、斉藤 開、諏訪部章、矢野寿一
2. 発表標題 変異株作製実験によるSed-1 -ラクタマーゼ産生Citrobacter sedlakiiの高度耐性機構の解明
3. 学会等名 第70回日本化学療法学会西日本支部総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口晃一、中野竜一、中野章代、岸 莉央、斉藤 開、渡邊真子、鈴木由希、矢野寿一
2. 発表標題 本邦の医療機関から分離されたIMP-6産生菌の細菌学的・遺伝学的特徴の解明
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 堀内沙央里、中野竜一、中野章代、鈴木由希、中村(内山)ふくみ、星野ひとみ、斉藤 開、渡邊真子、岸 莉央、矢野寿一
2. 発表標題 海外渡航者下痢症患者から分離された薬剤耐性菌の分子遺伝学的解析
3. 学会等名 第92回日本感染症学会西日本地方会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中野章代、中野竜一、鈴木由希、堀内沙央里、渡邊真子、山口晃一、野村泰充、斉藤 開、岸 莉央、矢野寿一
2. 発表標題 野生鹿から分離された大腸菌の薬剤耐性状況と分子遺伝学的解析
3. 学会等名 第92回日本感染症学会西日本地方会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 関根隆博、中野竜一、中野章代、鈴木由希、斉藤 開、西原悠二、笠原 敬、矢野寿一
2. 発表標題 公共データベースの大腸菌ゲノムを用いた網羅的耐性遺伝子の検索ならびにクラスタリング解析
3. 学会等名 第92回日本感染症学会西日本地方会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀内沙央里、中野竜一、中野章代、鈴木由希、中村(内山)ふくみ、朝田智子、星野ひとみ、安藤友規子、城島哲子、矢野寿一
2. 発表標題 海外渡航者下痢症患者が保有していた薬剤耐性菌の分子遺伝学的解析
3. 学会等名 第34回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鈴木由希、中野竜一、中野章代、遠藤史郎、岡 健太郎、宮本健太郎、堀内沙央里、朝田智子、高橋志達、賀来満夫、矢野寿一
2. 発表標題 IMP-34を産生する臨床分離Acinetobacter属の分子遺伝学的解析
3. 学会等名 第34回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 矢野寿一
2. 発表標題 海外から流入する可能性が高い耐性菌の特徴と検査面の対応
3. 学会等名 第34回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2023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とIMP-1の基質特異性の相違の解明に向けた構造学的アプローチ
3. 学会等名 第33回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊真子、中野竜一、中野章代、山田友紀、鈴木由希、斉藤開、八木理子、遠藤謙太郎、諏訪部章、矢野寿一
2. 発表標題 Sed-1 - ラクタマーゼ産生 <i>Citrobacter sedlakii</i> の変異株作成実験による耐性機構の解明
3. 学会等名 第33回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岸莉生、中野竜一、中野章代、鈴木由希、堀内沙央里、斉藤開、渡邊真子、森田隆一、川辺隆、矢野寿一
2. 発表標題 奈良市の医療機関23施設より分離されたカルバペネマーゼ産生腸内細菌科の分子疫学解析
3. 学会等名 第33回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斉藤開、鈴木由希、中野竜一、中野章代、渡邊真子、浅田智子、野村泰充、北川大輔、矢野寿一
2. 発表標題 カルバペネマーゼIMI-16とIMI-18を同時に産生する <i>Enterobacter roggenkampii</i> の耐性機構の解明
3. 学会等名 第33回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木由希、中野竜一、中野章代、堀内沙央里、浅田智子、斉藤開、渡邊真子、李相太、宇井孝爾、小泉章、大西雅人、西原悠二、関根隆博、笠原敬、矢野寿一
2. 発表標題 IMP-1を産生する臨床分離 <i>Comamonas thiooxydans</i> の特徴について
3. 学会等名 第33回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊真子、中野竜一、中野章代、山田友紀、鈴木由希、斉藤開、八木理子、遠藤謙太郎、諏訪部章、矢野寿一
2. 発表標題 本邦分離Citrobacter sedlakiiにおけるSed-1 -ラクタマーゼの産生機構の解明
3. 学会等名 第69回日本化学療法学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斉藤 開、鈴木由希、中野竜一、中野章代、渡邊真子、矢野寿一
2. 発表標題 環境から分離された新規カルバペネマーゼIMI-18の遺伝学的特徴の解明
3. 学会等名 第69回日本化学療法学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Takashi Matsuhira, Keizo Yamamoto and Hiromi Sakai	4. 発行年 2021年
2. 出版社 World Scientific	5. 総ページ数 1044
3. 書名 Nanobiotherapeutic Based Blood Substitutes	

〔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)	

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