

生命科学総合研究支援センター 嫌気性菌研究分野

1. 研究の概要

当分野では、臨床微生物学の立場から、嫌気性菌・嫌気性菌感染症に関する基礎的・臨床的研究を進めている。具体的には破傷風、ガス壊疽、ボツリヌス症など毒素産生性の嫌気性菌による外因性の感染症、おもに術後に見られる嫌気性菌と通性菌が相乗的に病原性を発揮する内因性の複数菌感染症、芽胞をもつ嫌気性菌による院内感染症などの嫌気性菌が関係する多種多様な感染症の診断、治療、そして予防に役立つような研究を細菌学的な立場から行っている。嫌気性菌の分離培養同定法の改良、嫌気性菌の病原因子、嫌気性菌の抗菌薬感受性の測定とその測定法の改良、抗嫌気性菌作用を有する物質の探索とそれらの抗菌力の評価、嫌気性菌の抗菌薬に対する耐性現象の解明、そして、嫌気性菌が優勢なヒト固有細菌叢の異常化が原因となっておこる種々の「21世紀病」についての研究などを展開している。

2. 名簿

教授：	渡邊邦友	Kunitomo Watanabe
准教授：	田中香お里	Kaori Tanaka
助教：	後藤隆次	Takatsugu Goto
研究補助員：	中川朗子	Akiko Nakagawa

3. 研究成果の発表

著書（和文）

- 1) 渡邊邦友、高久久磨監修、感染症検査 感染症遺伝子検査 クロストリジウム・デフィシル遺伝子検査 微生物産生物・代謝産物 ボツリヌス毒素、CD トキシン、テタノスパスミン：臨床検査データブック 2009-2010 東京 医学書院 2009年:491-492, 524-528
- 2) 渡邊邦友、高久久磨・尾形悦郎・黒川清・矢崎義雄監修、E. 嫌気性菌感染症 1. 破傷風, 2. ガス壊疽, 3. 無芽胞嫌気性菌が関与する複数菌感染症 新臨床内科学 第9版 医学書院 東京 2009年:1333-1335
- 3) 渡邊邦友、福井次矢・黒川清日本語版監修、Part7 感染症 Section7 その他の細菌感染症 157. 嫌気性菌を含む複数菌感染症 ハリソン内科学第3版 1巻 大阪 メディカルサイエンスインターナショナル 2009年:1046-1054

総説

- 1) 渡邊邦友. 偏性嫌気性菌感染症の基礎と臨床—偏性嫌気性菌の分類 臨床と微生物. 2008;35(4):21-28.
- 2) Nagayama A, Yamaguchi K, Watanabe K, Tanaka M, Kobayashi I, Nagasawa Z. Final report from the committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Japanese Society of Chemotherapy, on the agar dilution method (2007). J Infect Chemother 2008;14:383-392.

原著

- 1) 田中香お里、渡邊邦友. Tebipenem の嫌気性菌に対する *in vitro* 抗菌作用、日本化学療法学会雑誌. 2009年:57(S-1):30-37.
- 2) 石黒卓、高柳昇、田中香お里、米田紘一郎、杉田裕、渡邊邦友. *Capnocytophaga* と *Actinomyces israelii* による膿胸の1例、日本呼吸器学雑誌. 2009年:47(10):906-911.
- 3) Tanaka K, Mikamo H, Nakao K, Ichiishi T, Goto T, Yamagishi Y, Watanabe K. In vitro activity of tomopenem (CS-023/RO4908463) against anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:319-322.
- 4) Sugisaki H, Yamanaka K, Kakeda M, Kitagawa H, Tanaka K, Watanabe K, Gabazza EC, Kurokawa I, Mizutani H. Increased interferon-gamma, interleukin-12p40, and IL 8 production in *Propionibacterium acnes*-treated perioheral blood mononuclear cells from patients with acne vulgaris: host response but not bacterial species is the determinant factor of the diseases. J Dermatol Sci. 2009;55(1):47-52.

- 5) Furukawa A, Uchida K, Ishige Y, Ishige I, Kobayashi I, Takemura T, Yokoyama T, Iwai K, Watanabe K, Shimizu S, Ishida N, Suzuki Y, Suzuki T, Yamada T, Ito T, Eishi Y. Characterization of *Propionibacterium acnes* isolates from sarcoidosis and non-sarcoidosis tissues with special reference to cell invasiveness, serotype, and trigger factor gene polymorphism. *Microb Pathog.* 2009;46(2):80-87.
- 6) Sawada A, Mochizuki K, Katada T, Kawakami H, Yamamoto T, Mikamo H, Watanabe K. *Gemella* species-associated late-onset endophthalmitis after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C. *J Glaucoma.* 2009;18(69):496-497.
- 7) Oyama T, Yasui Y, Sugie S, M Koketsu, Watanabe K, Tanaka T. Dietary triclin suppress inflammation-related colon carcinogenesis in male Crj: CD-1 mice. *Cancer Prev Res.* 2009;2(12):1031-1038.
- 8) Nakao K, Tanaka K, Ichiishi S, Mikamo H, Shibata T, Watanabe K. Susceptibilities of 23 *Desulfovibrio* isolates from humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(12):5308-5311.

学会

【国際学会】

- 1) Tanaka K, Mikamo H, Takesue Y, Yokoyama T, Shinagawa N, Watanabe K. A study on bacteria isolated from intra-abdominal infections in Japan and their antimicrobial susceptibility. 19th European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Helsinki, Finland, 2009.5.16-19.
- 2) Yamagishi Y, Tanaka K, Watanabe K, Mikamo H. Clinical implications of drug resistant anaerobes in respiratory tract infections and intra-abdominal infections. 26th International Congress of Chemotherapy and Infection. Tront, Canada, 2009.6.18-21.

【国内学会・研究会 一般演題】

- 1) 市石卓、仲尾賢一、田中香お里、後藤隆次、三鴨廣繁、渡邊邦友：ヒト由来 *Desulfovibrio* spp. の同定法に関する検討、第 82 回日本細菌学会、名古屋、2009.3.12-14.
- 2) 市石卓、仲尾賢一、田中香お里、三鴨廣繁、渡邊邦友：*Desulfovibrio* spp. の薬剤感受性、第 12 回日本臨床腸内微生物学会総会、岐阜、2009.9.5.
- 3) 市石卓、田中香お里、三鴨廣繁、渡邊邦友：培養法による臍からの H₂S 産生菌（硫酸還元細菌）の分離、第 46 回日本細菌学会中部支部総会、名古屋、2009.10.23-24.

【国内学会・研究会 招待講演】

- 1) 田中香お里：教育講演「学会報告 Anaerobe2008」第 39 回日本嫌気性菌感染症研究会、岐阜、2009.3.7.
- 2) 田中香お里：講演「レンサ球菌感染症ー病態と診断・治療と予防ー」第 116 回感染防止研究会、名古屋、2009.5.23
- 3) 田中香お里：教育講演「ヒトと硫酸還元細菌・*Desulfovibrio* を中心に - 」第 12 回日本臨床腸内微生物学会総会、岐阜、2009.9.5
- 4) 後藤隆次：教育講演「グラム陽性嫌気性球菌の全ゲノム解析」第 39 回日本嫌気性菌感染症研究会、岐阜、2009.3.7.

【国内学会 座長・司会】

- 1) 渡邊邦友：シンポジウム、第 39 回日本嫌気性菌感染症研究会、岐阜、2009.3.7
- 2) 渡邊邦友：一般演題、第 12 回日本臨床腸内微生物学会総会、岐阜、2009.9.5.
- 3) 渡邊邦友：教育講演、第 57 回日本化学療法学会西日本支部総会・第 52 回日本感染症学会中日本地方会学術集会、名古屋、2009.11.26-28.
- 4) 田中香お里：一般演題、第 57 回日本化学療法学会西日本支部総会・第 52 回日本感染症学会中日本地方会学術集会、名古屋、2009.11.26-28.

4. 研究費獲得状況

競争的資金

研究代表者：後藤隆次；平成 21 年度大学活性化経費（研究：科研採択支援）：*Bacteroides fragilis* の新規イミペネム排出ポンプの同定；平成 21 年度；900 千円

奨学寄附金受入

4 件

5. 学会活動

1) 学会役員

渡邊邦友：

- 1) 日本感染症学会評議員・中日本地方会理事（～平成 22 年 4 月）
- 2) 臨床微生物迅速診断研究会幹事（～現在）
- 3) 日本化学療法学会評議員
- 4) 日本臨床腸内微生物学会理事（平成 20 年 9 月～現在）
- 5) 日本細菌学会中部支部評議員
- 6) 日本臨床微生物学会評議員（～現在）
- 7) 日本臨床微生物学会嫌気性菌検査マニュアル作業委員会委員（平成 21 年 8 月～現在）

田中香お里：

- 1) 日本化学療法学会評議員
- 2) 日本臨床微生物学会評議員
- 3) 日本細菌学会中部支部評議員
- 4) 日本嫌気性菌感染症研究会運営委員
- 5) 日本臨床微生物学会 嫌気性菌検査マニュアル作業委員会委員（平成 21 年 8 月～現在）

2) 学会開催

渡邊邦友：

第 12 回日本臨床腸内微生物学会総会学術集会、岐阜、平成 21 年 9 月 5 日。

3) 学術雑誌

渡邊邦友：

臨床微生物迅速診断研究会誌（JARMAM）；編集委員（～現在）

6. 社会活動

《嫌気性菌検査セミナー》

今日の大学医学部における感染症学の講義が内科学の講義全体に占める割合は、極めて少ないことがわかっている。また、感染症学の中でも嫌気性細菌学に関する講義の占める割合はさらに極めて少なく、その教育のほとんどは卒後教育に依存しなければならない現状である。検査技師の教育に関しても同様のことが言える。嫌気性細菌学と嫌気性菌感染症の卒後教育における本施設の役割は、わが国において極めて大きいと考えられる。

嫌気性菌感染症は、内科、外科、整形外科、産婦人科、耳鼻咽喉科、歯科口腔外科など幅広い領域で見られ、嫌気性菌の臨床検査は感染症の診断・治療に重要である。本セミナーは、嫌気性菌および嫌気性菌感染症に興味のある方々に、最新の情報を交えた全般的な知識と検査に関わる技術（検体採取、分離、培養、同定、遺伝子検査など）を習得して頂くことを目的として実施し

ている。

2009年講習内容:嫌気性菌の取扱や臨床嫌気性菌学に必要な知識を学ぶ講義と臨床材料から分離される主要な嫌気性菌の形態・性状観察を主体とした実習。実習は2人1組で実施し、実習を通して嫌気性菌の分離・同定までを把握出来るようになることを目標とした。

これまでの開催回数:39回 総参加人数:約1,580名

《嫌気性菌の菌株保存状況と菌株の分与》

1) 嫌気性菌保存菌株の保有状況

- a) 嫌気性菌参考菌株 約190株
- b) 各種感染症、病態由来の嫌気性菌臨床分離株 約6,600株
感染症別内訳:
胆道感染症、腹腔内感染症、産婦人科感染症、耳鼻咽喉科感染症、整形外科感染症、
口腔外科領域感染症、呼吸器科領域感染症 由来菌株

2) 菌株の分与

日本細菌学会教育用菌株の分与	2菌種	2株
研究用菌株の分与	39菌種	96株
開発研究用菌株の分与	2菌種	33株

7. 支援

- ・院内感染調査にともなう分離菌のPFGE解析(依頼):学内 2件(15検体)
:学外 1件(11検体)
- ・院内感染調査にともなう鼻腔検査(依頼):学内 1件(300検体)
- ・臨床材料から分離された嫌気性菌の性状試験、同定(依頼):学内 2件(2株)
:学外 13件(23株)
- ・殺菌水の細菌芽胞に対する効果の確認(依頼):学外 1件
- ・合成有機化合物の抗菌力測定(施設利用および技術指導):学内 1件
- ・*C.difficile*の毒素産生について(情報提供):学外 2件
- ・嫌気性菌の同定について(技術相談):学内 2件
- ・嫌気性菌の分離・培養について(技術相談):学外 2件
- ・臨床材料から分離・同定された嫌気性菌種について(情報提供):学外 2件
- ・臨床材料から分離された嫌気性菌の臨床的意義、抗菌薬感受性について(情報提供):学内 3件
:学外 3件
- ・その他(相談):学外 24件

8. 施設設備

岐阜大学生命科学総合研究支援センター嫌気性菌研究分野は、医学部棟7階に位置する。系統保存の部屋を備えている。

嫌気性グローブボックス、嫌気性ワークステーション（各1台）
ガス置換装置(1台)
ふらん器、炭酸ガスインキュベーター
クリーンベンチ
安全キャビネット
自動細菌同定、感受性測定システム
DNA シークエンサー
サーマルサイクラー

9. 臨床嫌気性菌学の展望について

嫌気性菌の培養法の改良により無芽胞嫌気性菌を研究の対象とする研究者は増加した。例えば、歯周病病原体の一つである *Porphyromonas gingivalis* のように特定の無芽胞嫌気性菌の菌種について、病原因子の研究などが、分子生物学的なレベルでかなり奥深く行われている。しかし、複数菌感染症である無芽胞嫌気性菌による感染症は、感染巣からの無芽胞嫌気性菌の菌種を個々に解析するこのような分子生物学的アプローチの他に、感染巣の無芽胞嫌気性菌を好気性菌との関わりの中で総合的に解析する必要がある。コッホの原則に合致しない嫌気性菌感染症の発生機構の解明には、臨床と連携した詳細なアプローチが必要である。

また、高齢化社会の到来による医療コストの上昇に対するいろいろな対策が講じられるようとしている。特に、新しく採用される方向にある医療制度の将来の変革の方向性によっては、科学的な思考とアプローチが必要で、医学的に適正な検査計画が必要となる。感染症の診断治療に重要な培養や同定が煩雑な嫌気性菌に関する検査をどのように行っていくかは大きな関心事である。分子生物学的手法による迅速化は、分離した菌の同定法としては大いに期待されるが、旧来からの生物学的手法も軽視することはできない。これらの方法論を融合させた感染症に対する検査法のガイドラインを整備していくことは質の高い医療を行う上で極めて重要である。特に、嫌気性菌感染症の中でも体内深部に発生する病変で、検体採取が困難な感染症における嫌気性菌の関与を早期に正確に知るには、分子生物学的手法以外の新しい手法の開発が必要である。

悪性腫瘍や糖尿病、さらには移植や後天性免疫不全症候群など免疫不全宿主が爆発的に増加しつつある今、人の粘膜に優勢に存在する潜在的病原性を有する日和見病原体である無芽胞嫌気性菌の重要性はますます高くなるであろう。今後、臨床との密接な共同研究ができるような新しい組織づくりを模索して行く予定である。

付表. 臨床材料・正常細菌叢にみられる主な嫌気性菌

Phylum BXIII *Firmicutes*
Class (綱) I *Clostridia*
Order (目) I *Clostridiales*
Family (科) I. *Clostridiaceae*
Genus *Clostridium*
C. perfringens
C. bifermentans
C. novyi

C. sordellii
C. butyricum
C. coccoides
C. sphenoides
C. oroticum
C. innocuum
C. ramosum
C. scindens
C. hylemonae
C. hiranonis
C. sporogenes
C. clostridiiforme
C. paraputrificum
C. putrificum
C. septicum
C. difficile

Family III. *Peptostreptococaceae*

Genus *Peptostreptococcus*

P. anaerobius

P. stomatis

Genus *Finegoldia*

F. magna

Genus *Parvimonas*

P. micra

Genus *Peptoniphilus*

P. asaccharolyticus

P. harei

P. lacrimalis

P. ivorii

P. indolicus

Genus *Anaerococcus*

A. prevotii

A. hydrogenalis

A. tetradius

A. vaginalis

A. lactolyticus

Genus *Filifactor*

F. alocis (← *Fusobacterium alocis*)

Family IV. *Eubacteriaceae*

Genus *Eubacterium*

E. saphenum

E. nodatum

E. saburreum

E. sulci (← *Fusobacterium sulci*)

E. brachy

Genus *Mogibacterium*

M. timidum

Genus *Pseudoramibacter*

P. lactolyticus

Family V. *Peptococcaceae*

Genus *Peptococcus*

P. niger

Family VII. *Acidaminococcaceae*

Genus *Dialister*

D. pneumosintes

D. invisus

D. microaerophilus

D. propionifaciens

Genus *Selenomonas*

S. sputigena

S. fluggei

S. infelix

S. noxia

S. diana

S. artemidis

Genus *Veillonella*

V. parvula

V. atypica

Class II *Mollicutes*

Order V. *Incerta sedis*

Family *Erysiperotrichaceae*

Genus *Bulleidia*

B. extructa

Genus *Solobacterium*

S. moorei

Class III *"Bacilli"*

Order I. *Bacillales*

Family VII. *Staphylococcaceae*

Genus *Staphylococcus*

S. saccharolyticus

Genus *Gemella*

G. haemolysans

G. morbillorum

Order II. *Lactobacillales*

Family I. *Lactobacillaceae*

Genus *Lactobacillus*

L. salivarius

L. acidophilus

L. brevis

L. casei

L. fermentum

L. plantarum

L. reuteri

Phylum BXII *Proteobacteria*

Class II. *Betaproteobacteria*

Order I. *Burkholderiales*
 Family III. *Alcaligenaceae*
 Genus *Sutterella*
 S. wadsworthensis

Order IV. *Neisseriales*
 Family I. *Neisseriaceae*
 Genus *Eikenella*
 E. corrodens

Class IV. *Deltaproteobacteria*
Order II. *Desulfovibrionales*
 Family I. *Desulfovibrionaceae*
 Genus *Desulfovibrio*
 D. piger
 D. desulfuricans
 Genus *Bilophila*
 B. wadsworthia

Class V. *Epsilonproteobacteria*
Order I. *Campylobacterales*
 Family I. *Campylobacteriaceae*
 Genus *Campylobacter*
 C. gracilis
 C. concisus
 C. rectus
 C. showae

Phylum BXX. *Bacteroidetes*
Class I. *Bacteroidetes*
Order I. *Bacteroidales*
 Family I. *Bacteroidaceae*
 Genus *Bacteroides*
 B. fragilis
 B. thetaiotaomicron
 B. vulgatus
 B. uniformis
 B. ovatus
 B. caccae
 B. stercoris
 B. nordii
 B. salyersiae
 B. finegoldii
 B. nordii
 B. eggerthii
 “*B. ureolyticus*”
 Genus *Parabacteroides*
 P. distasonis
 P. goldsteinii
 P. johnsonii

P. merdae
Genus *Megamonas*
M. hypermegas

Family III. *Porphyromonadaceae*

Genus *Porphyromonas*
P. gingivalis
P. endodontalis
P. bennonis
P. cangingivalis
P. salivosa
P. gulae
P. gingivicanis

Family IV. *Prevotella*

Genus *Prevotella*
P. intermedia
P. nigrescens
P. denticola
P. loescheii
P. melannogenica
P. pallens
P. corporis
P. tanneriae
P. buccae
P. oris
P. oralis
P. veroralis
P. heparinolytica

Class III. *Flavobacteria*

Family I. *Flavobacteriaceae*
Genus *Capnocytophaga*
C. ochracea

Phylum BXXI. *Fusobacteria*

Class I. *Fusobacteria*

Order I. *Fusobacteriales*

Family *Fusobacteriaceae*
Genus *Fusobacterium*
F. nucleatum
F. necrophorum
F. varium
F. mortiferum
Genus *Leptotrichia*
L. buccalis

Class I. *Actinobacteria*

Subclass III. *Coriobacteridae*

Order I. *Coriobacteriales*

Suborder I. *Coriobacterinae*

Family I. *Coriobacteriaceae*

Genus *Atopobium*

A. parvulum(←*Streptococcus*)

A. minutum(←*Lactobacillus*)

A. vaginae

Genus *Collinsella*

C. aerofaciens

C. stercoris

C. intestinalis

Genus *Cryptobacterium*

C. curtum

Genus *Eggerthella*

E. lenta(←*Eubacterium*)

Genus *Slackia*

S. exigua(←*Eubacterium*)

Subclass V. *Actinobacteridae*

Order I. *Actinomycetales*

Suborder I. *Actinomycineae*

Family I. *Actinomycetaceae*

Genus *Actinomyces*

A. naeslundii

A. turicensis

A. israelii

A. odontolyticus

A. radingae

Genus *Mobiluncus*

M. mullieris

M. curtis

Suborder IV. *Propionibacterianeae*

Family I. *Propionibacteriaceae*

Genus *Propionibacterium*

P. acnes

P. avidum

P. granulosum

Order II. *Bifidobacteriales*

Family I. *Bifidobacteriaceae*

Genus *Bifidobacterium*

B. breve

B. longum

B. adolescentis

B. bifidum

B. pseudolongum

Genus *Falcivibrio*

Genus *Gardnerella*

G. vaginalis

Genus *Parascardovia* (←*Bifidobacterium*)

P. denticolens
Genus *Scardovia* (←*Bifidobacterium*)
S. inopinata