

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の感染症の診断、治療、そして予防に役だ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(分担), 松本哲哉監修. 嫌気性菌感染症: 図説臨床看護学医学 デジタル版 8 感染症, 東京: 株式会社エディターシップ; 2010年
- 2) 田中香お里, 渡邊邦友(分担), 一山智, 山口恵三 監修, 飯沼由嗣, 舘田一博 編. 耐性嫌気性菌: *Bacteroides*, *C. difficile*; 感染症診療の基礎と臨床—耐性菌の制御に向けて— 大阪・東京: 医薬ジャーナル社; 2010年: 64-70.

総説

- 1) 渡邊邦友, 後藤隆次, 田中香お里. グラム陽性嫌気性球菌群. モダンメディア 2010年; 56(12): 320-328

原著

- 1) 大門康志, 田中香お里, 渡邊邦友. 嫌気性グラム陰性桿菌として見逃されやすいフットボール型 *Clostridium* の同定に関する検討, 日本臨床微生物学雑誌 2010年; 20巻(1号): 9-19.
- 2) 河元宏史, 野村伸彦, 満山順一, 山岡一清, 浅野裕子, 澤村治樹, 末松寛之, 寺地真弓, 橋渡彦典, 松川洋子, 松原茂規, 宮部高典, 三鴨廣繁, 渡邊邦友. 血液材料より分離された肺炎球菌に対する各種抗菌薬の抗菌活性及びモンテカルロシミュレーションを用いたレスピラトリーキノロン薬の有効性評価, *The Japanese Journal of Antibiotics* 2010年; 63巻(1号): 1-10.
- 3) 阿久澤和彦, 山田理恵, 果 長暁, 定也秀貴, 松原京子, 土田裕三, 渡邊邦友, ニノ宮真之, 額瀬守, 村山次哉. クマザサ含有成分によるヒトサイトメガロウイルスの増殖抑制効果, 日本補完代替医療学会雑誌 2010年; 7巻(1号): 171-177.
- 4) 木村国男, 山岸由佳, 寺田道德, 大木恵美子, 田中香お里, 渡邊邦友, 三鴨廣繁. *Bifidobacterium* および *Clostridium difficile* に対する経口キノロン系薬の抗菌活性, *The Japanese Journal of Antibiotics* 2010年; 63巻(2号): 171-177.
- 5) 山岸由佳, 田中香お里, 藤巻愛, 森稔高, 木下伸吾, 渡辺員支, 若槻明彦, 渡邊邦友, 三鴨廣繁. 卵巣癌末期の癌性腹膜炎に合併した *Clostridium sordellii* によるまれな菌血症の一例報告および文献的考察, 日本外科感染症学雑誌 2010年; 7巻(2号): 155-160.
- 6) 松川洋子, 山岸由佳, 三鴨廣繁, 澤村治樹, 松原茂規, 山岡一清, 浅野裕子, 石郷潮美, 末松寛之, 武藤敏弘, 寺地真弓, 橋渡彦典, 寺田浩史, 佐伯浩和, 宮部高典, 田中香お里, 渡邊邦友, 秋田茂樹, 岡田雅子, 竹本靖彦, 佐久間孝. 岐阜県下における肺炎球菌の疫学解析, *The Japanese Journal of*

Antibiotics 2010年; 63巻(3号): 224-241.

- 7) Ichiishi S, Tanaka K, Nakao K, Izumi K, Mikamo H, Watanabe K. First isolation of *Desulfovibrio* from human vaginal flora. *Anaerobe* 2010;16:229-233.
- 8) Ninomiya M, Tanaka K, Tsuchida Y, Muto Y, Koketsu M, Watanabe K. Increased bioavailability of triclin – Amino acid derivatives via a prodrug approach. *Journal of Medicinal Chemistry* 2011; 54:1529-1536.

学会

【国際学会】

- 1) Yamagishi Y, Tanaka K, Watanabe K, Mikamo H. Bacteremia caused by *Clostridium sordellii*: a case report and a review of the literature. 10th Biennial Congress of the Anaerobe Society of the Americas. Philadelphia, USA, 2010.7.7-10.

【国内学会・研究会 一般演題】

- 1) 市石卓、田中香お里、三鴨廣繁、渡邊邦友：産婦人科領域における培養法及び分子生物学的手法による硫酸還元細菌の検索、第 84 回日本感染症学会総会、京都、2010.4.5-6
- 2) 後藤隆次、田中香お里、Tran Minh Chau、渡邊邦友：*Bacteroides fragilis* 由来のカルバペネム高度耐性伝達性プラスミドの全塩基配列決定ならびに菌株間での分布解析、第 47 回日本細菌学会中部支部総会、新潟、2009.9.5.
- 3) 田中香お里、仲尾賢一、Tran Minh Chau、後藤隆次、三鴨廣繁、渡邊邦友：寒天平板希釈法により検討した *Desulfovibrio* の薬剤感受性、第 58 回日本化学療法学会西日本支部総会、大分、2010.11.25-26.
- 4) 戸口章弘、大楠清文、田中香お里、大塚喜人、栗原真澄、山田智、高木理恵、古村絵里、小栗豊子、細川直人、稲角麻衣、江崎孝行：血液培養より急性前骨髄性白血病から検出された新菌種 *Leptotrichia* sp.、第 22 回日本臨床微生物学会総会、岡山、2011.1.8-9
- 5) 小林万里子、田中史子、藤原智子、国広誠子、江成博、田中香お里、渡邊邦友：嫌気性菌用半流動確認培地の評価-臨床分離株での成績-、第 22 回日本臨床微生物学会総会、岡山、2011.1.8-9
- 6) 江成博、田中香お里、渡邊邦友：嫌気性菌用半流動確認培地の評価-保存菌株での成績-、第 22 回日本臨床微生物学会総会、岡山、2011.1.8-9
- 7) 山岸由佳、澤村治樹、田中香お里、渡邊邦友、三鴨廣繁：*Desulfovibrio fairfieldensis* 菌血症の 1 例、第 41 回日本嫌気性菌感染症研究会、兵庫、2011.3.12
- 8) 後藤隆次、田中香お里、Tran Minh Chau、渡邊邦友：*Bacteroides fragilis* 由来のカルバペネム耐性プラスミドの全塩基配列決定ならびに菌株間での分布解析、第 41 回日本嫌気性菌感染症研究会、兵庫、2011.3.12

【国内学会・研究会 招待講演】

- 1) 渡邊邦友：特別講演「嫌気性菌の薬剤耐性の現状」第 84 回日本感染症学会総会、京都、2010.4.5-6
- 2) 渡邊邦友：シンポジウム「高齢者疾患に向けた新しい創薬シーズとしてのクマザサ」第 10 回日本臨床中医薬学会、富山、2010.9.
- 3) 田中香お里：感染症レビュー「嫌気性菌感染症レビュー」第 84 回日本感染症学会総会、京都、2010.4.5-6
- 4) 田中香お里：シンポジウム「感染症の診断と治療そして予防 Up-to-Date:嫌気性菌感染症」、岐阜、2010.6.26

【国内学会 座長・司会】

- 1) 渡邊邦友：一般演題、第 41 回日本嫌気性菌感染症研究会、兵庫、2011.3.12.

4. 研究費獲得状況

奨学寄附金受入	5 件
受託研究	2 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
- 2) 臨床微生物迅速診断研究会幹事
- 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
- 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
- 7) 日本嫌気性菌感染症研究会運営委員
- 8) 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) 学術雑誌

渡邊邦友：

- 1) 臨床微生物迅速診断研究会雑誌；編集委員(～平成 24 年 5 月)
- 2) Anaerobe (Elsevier): Editorial board(2010.03～)

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。

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にしている。

これまでの開催回数：40回 総参加人数：約1602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6,800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 3菌種 3株

研究用菌株の分与 3菌種 12株

開発研究用菌株の分与 1菌種 12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（24検体）
：学外 1件（2検体）
- ・院内感染調査にともなう鼻腔検査（依頼）：学内 1件（36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 1件（1株）
：学外 8件（13株）
- ・多剤耐性嫌気性菌の精査（依頼）：学外 2件
- ・原因不明疾患における菌検索（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*の同定と毒素産生について（情報提供）：学外 1件
- ・乳児ボツリヌス症について（情報提供）：学内1件、学外1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 2件

・その他（相談）：学外 20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病機構の解明には、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. coccooides
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. alactolyticus
- 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 *Erysipero-trichaceae*
Genus *Bulleidia*
B. extracta
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

