

第36回 日本バイオフィルム学会 学術集会

プログラム・抄録集

会期：2022年9月24日（土）25日（日）

会場：はまぎんホールヴィアマーレ

会長：館田 一博

（東邦大学医学部
微生物・感染症学講座 教授）



バイオフィルム制御への挑戦

画像提供：筑波大学 野村暢彦 先生

第 36 回
日本バイオフィルム学会学術集会
講演抄録集

会期 2022年9月24日(土)・9月25日(日)
会場 はまぎんホールヴィアマーレ
〒220-8611 横浜市西区みなとみらい3-1-1
会長 舘田 一博(東邦大学医学部 微生物・感染症学講座 教授)

事務局 第36回日本バイオフィルム学会学術集会事務局
東邦大学医学部 微生物・感染症学講座
〒143-8540 東京都大田区大森西5-21-16
TEL : 03-3762-4151 (内線 2396) FAX : 03-5493-5415
E-mail : biofilm-36@ml.toho-u.jp

目次

会長挨拶	2
開催概要	3
会場へのアクセス	4
会場のご案内	6
参加者へのご案内	7
司会・座長・演者の先生方へのご案内	9
日程表	13
プログラム	14
講演抄録	
合同シンポジウム	22
シンポジウム	29
ランチョンセミナー	36
教育セミナー	38
一般演題	40
謝辞	59

会長挨拶

2022年9月24日（土）～25日（日）に横浜のはまぎんホールヴィアマールで第36回日本バイオフィルム学会学術集会を開催させていただくことになりました。1987年に Bacterial Adherence 研究会が発足し、2000年には Bacterial Adherence & Biofilm 研究会と名称を変更、2014年に日本バイオフィルム学会となり今日を迎えています。時代とともにバイオフィルムに注目が集まり、医学・歯学・薬学・獣医学の領域だけでなく、自然界・工業界を含め微生物が存在するところで必ずと言っていいほどバイオフィルムが関与していることが明らかとなっています。東邦大学では難治性・慢性感染症、耐性菌、劇症型感染症の診断や治療に関して研究を行ってきました。特に感染症の難治化・慢性化においてバイオフィルム形成はもっとも重要な要因であることに疑いはありません。臨床現場で“効くはずの薬が効かない”といった症例で、しばしばカテーテルなどの異物や膿瘍形成、すなわちバイオフィルムが原因と考えられる症例に遭遇します。医療の現場において、バイオフィルムの形成のメカニズムや治療法・予防法に関して多くの研究が行われていますが、まだまだ解決には程遠い状態と言わざるを得ません。単細胞生物である微生物が、多細胞的な特徴を示すのがバイオフィルムの本質であり、微生物の進化と生き残り戦略の視点でバイオフィルム研究を進めていくことの重要性を痛感しております。

第36回日本バイオフィルム学会の直前に、第10回国際レジオネラ会議を同じ横浜はまぎんホールで開催させていただくことになりました（2022年9月20日～24日）。ご承知のようにレジオネラも自然界の水系に広く存在する細菌であり、冷却塔、水道、温泉などでバイオフィルムを形成して生息することが知られています。このような背景のもと野村暢彦理事長のお許しをいただき、また機能水研究振興財団堀田国元理事長のご協力をいただき、9月24日の午前中に日本バイオフィルム学会、国際レジオネラ会議、日本機能水学会の合同シンポジウムを開催させていただけることになりました。レジオネラのバイオフィルムに関するトピックスだけでなく、機能水の働き、微生物の形成するバイオフィルム全般にわたって3学会から多くの研究者にご参加いただけることを期待しています。

第36回日本バイオフィルム学会学術集会
会長 舘田 一博
(東邦大学医学部微生物・感染症学講座)

開催概要

- 学会名： 第36回日本バイオフィルム学会学術集会
- 会長： 舘田一博（東邦大学医学部微生物・感染症学講座 教授）
- 会期： 2022年9月24日（土）・9月25日（日）
- 会場： はまぎんホールヴィアマーレ
〒220-8611 横浜市西区みなとみらい3-1-1
TEL：045-225-2173（事務室）
- テーマ： バイオフィルム制御への挑戦
- 理事会： 9月25日（日）9:00～9:30
- 評議員会： 9月25日（日）9:30～10:00
- 総会： 9月25日（日）13:10～13:30
- 学会事務局： 東邦大学医学部微生物・感染症学講座
〒143-8540 東京都大田区大森西5-21-16
TEL：03-3762-4151（内線2396）FAX：03-5493-5415
E-mail：biofilm-36@ml.toho-u.jp
- 学会ホームページ：<https://www.societyinfo.jp/biofilm-36/>

会場へのアクセス

会場：はまぎんホールヴィアマーレ

住所：〒220-8611 横浜市西区みなとみらい 3-1-1

TEL：045-225-2173（事務室）



電車ご利用でのアクセス

J R ・横浜市営地下鉄線 桜木町駅下車 動く歩道利用 5分

みなとみらい線 みなとみらい駅下車「クイーンズスクエア連絡口」「けやき通り口」より徒歩7分

※駐車場のご用意がございませんので、ご来場の際は、公共の交通機関等をご利用ください。

<新幹線新横浜駅からのご案内>

■JR 横浜線

新横浜駅～（JR 東神奈川駅）～JR 京浜東北線桜木町駅（15分）

JR 桜木町駅～ヴィアマーレ（徒歩約5分）

■横浜市営地下鉄

新横浜駅～横浜市営地下鉄桜木町駅（15分）

横浜市営地下鉄桜木町駅～ヴィアマーレ（徒歩約9分）

空港からのアクセス

○羽田空港

■京浜急行羽田空港駅～横浜駅（24分）

JR 横浜駅～JR 京浜東北線桜木町駅（3分）～ヴィアマーレ（徒歩約5分）

（またはみなとみらい線横浜駅～みなとみらい駅（3分）～ヴィアマーレ（徒歩約7分）

■リムジンバス～横浜シティエアーターミナル（YCAT）（約30分）

横浜シティエアーターミナル（YCAT）（横浜駅東口）～ヴィアマーレ（タクシー約5分）

（または①JR 横浜駅～JR 京浜東北線桜木町駅（3分）～ヴィアマーレ（徒歩約5分）

②みなとみらい線横浜駅～みなとみらい駅（3分）～ヴィアマーレ（徒歩約7分）

○新東京国際空港（成田空港）

■JR 成田エクスプレス～横浜駅（90分）

JR 横浜駅～JR 京浜東北線桜木町駅（3分）

JR 桜木町駅～ヴィアマーレ（徒歩約5分）

■リムジンバス～横浜シティエアーターミナル（YCAT）（約90分）

横浜シティエアーターミナル（YCAT）（横浜駅東口）～ヴィアマーレ（タクシー約5分）

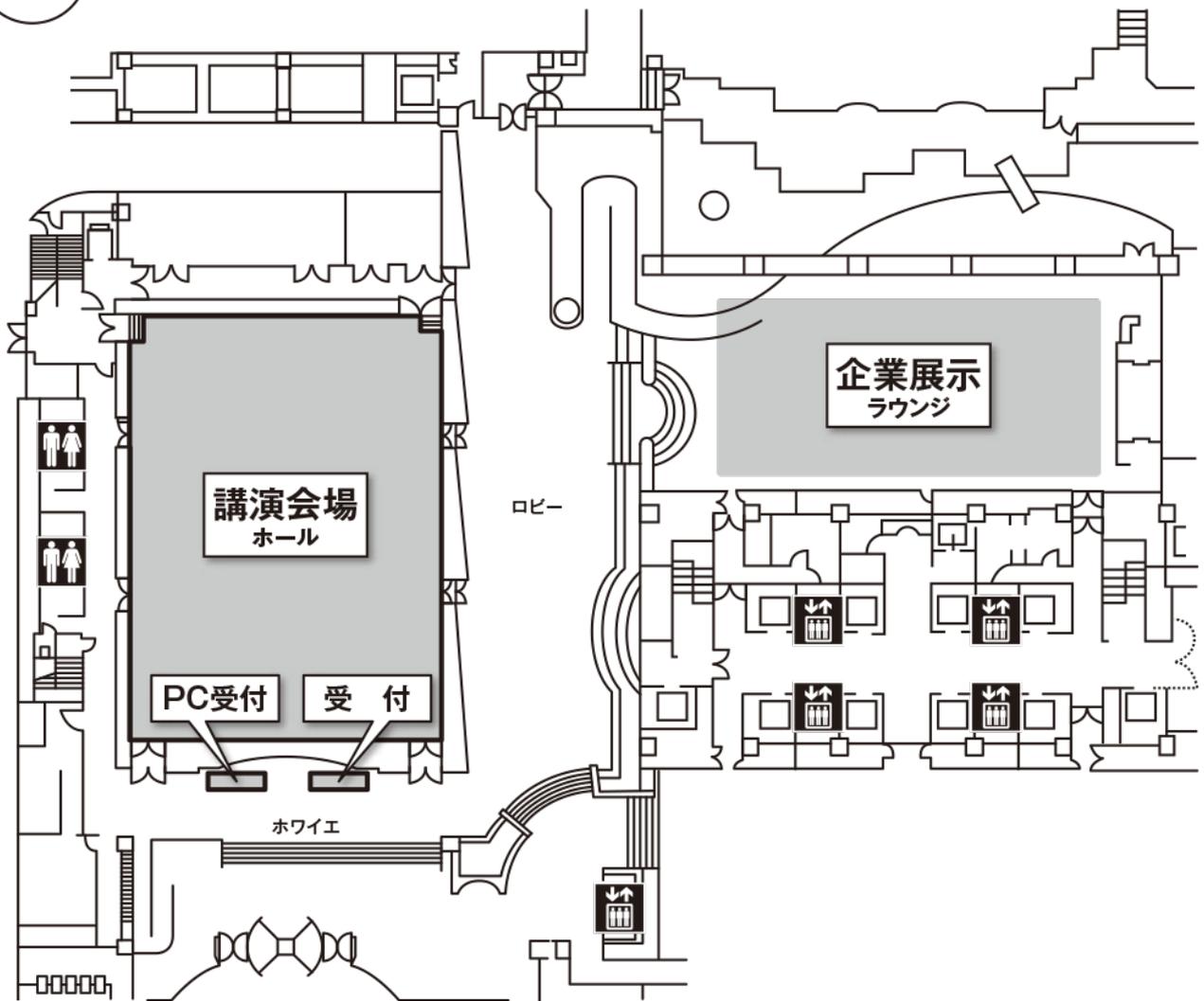
（または①JR 横浜駅～JR 京浜東北線桜木町駅（3分）～ヴィアマーレ（徒歩約5分）

②みなとみらい線横浜駅～みなとみらい駅（3分）～ヴィアマーレ（徒歩約7分）

会場のご案内

はまぎんホール ヴィアマーレ

1F



参加者へのご案内

感染対策について

新型コロナウイルスの感染拡大防止のため、以下ご理解、ご協力のほどお願いいたします。

体調管理のお願い

会期中は、体調管理にくれぐれも気を付け、発熱（37.5度以上）・咳・咽頭痛などの風邪症状がある場合、新型コロナウイルス感染が疑われる場合、新型コロナウイルス感染者の濃厚接触者であることが判明した場合は、参加はお控えいただけますようお願いいたします。

マスク着用・手指消毒のお願い

会場内では、ソーシャルディスタンスを考慮し、ランチョンセミナーでお食事(黙食をお願いいたします)を召し上がる場合以外は、常時マスクの着用をお願いいたします。

また、アルコール消毒薬を随所に設置しておきますので、手指アルコール消毒にご協力ください。

体調自己申告書ご提出のお願い

会場入口受付にて、体調自己申告書をお渡しいたします。ご記入の上ご提出をお願いいたします。現地会場参加の朝には、検温の上ご参加いただけますようお願いいたします。

1. 開催形式

現地開催

2. 受付

参加登録完了メールで添付いたしました参加証を印刷してお持ちいただき、受付でご提示ください。

携帯の画面のご提示でもかまいません。

参加証をご提示いただきましたらネームカード、カードホルダーをお渡しいたします。

● 2022年9月24日（土） 8：30～ はまぎんホールヴィアマーレ1F受付

● 2022年9月25日（日） 8：30～ はまぎんホールヴィアマーレ1F受付

※24日（土）は午前中より国際レジオネラ会議・日本機能水学会との合同シンポジウムに参加可能

3. 参加登録

参加登録は、HPからの事前参加登録のみといたします。

【参加費】

会員：3,000円

非会員：6,000円

学部学生・大学院生、留学生：無料

4. 懇親会

開催いたしません。

5. 総会

2022年9月25日（日）13：10～13：30

はまぎんホールヴィアマーレ

総会にて日本バイオフィルム学会トラベルアワードの賞状および助成金を授与。

6. 理事会（オンライン開催）

2022年9月25日（日）9：00～9：30

はまぎんホールヴィアマーレ

7. 評議員会（オンライン開催）

2022年9月25日（日）9：30～10：00

はまぎんホールヴィアマーレ

8. 閉会式

2022年9月25日（日）16：30～

はまぎんホールヴィアマーレ

閉会式にて若手優秀発表賞の賞状および記念品を授与。

9. クローク

クロークを設けておりません。

広い会場となりますので、隣の席にお荷物を置くなど、ご自身で管理していただけますようお願いいたします。

司会・座長・演者の先生方へご案内

I. 司会・座長の先生へ

1. 司会ならびに座長の先生は、ご担当いただくセッション開始 15 分前までに各会場の次座長席にご着席ください。
時間になりましたらセッションを開始してください。
各セッションの進行は司会及び座長の先生にお任せ致しますが、定刻通りの進行をお願いいたします。
2. 一般演題の発表時間は 10 分、討論時間は 3 分となっています。

II. 演者の先生へ（企画演題/一般演題/ランチョンセミナーを含む全演題共通）

COI 自己申告の基準に基づき利益相反に関するスライド（以下参照）を発表スライドの一枚目に入れてください。

1. COI 自己申告の基準について

COI 自己申告が必要な金額は、以下のごとく、各々の開示すべき事項について基準を定めるものとする。

※発表については、演題登録時から遡り 3 年間

1. 医学系研究に関連する企業・法人組織や営利を目的とした団体（以下、企業・組織や団体という）の役員、顧問職については、1 つの企業・組織や団体からの報酬額が年間 100 万円以上とする。
2. 株式の保有については、1 つの企業についての 1 年間の株式による利益（配当、売却益の総和）が 100 万円以上の場合、あるいは当該全株式の 5% 以上を所有する場合とする。
3. 企業・組織や団体からの特許権使用料については、1 つの権利使用料が年間 100 万円以上とする。
4. 企業・組織や団体から、会議の出席（発表、助言など）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当（講演料など）については、一つの企業・団体からの年間の講演料が合計 50 万円以上とする。
5. 企業・組織や団体がパンフレット、座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料については、1 つの企業・組織や団体からの年間の原稿料が合計 50 万円以上とする。
6. 企業・組織や団体が提供する研究費については、1 つの企業・団体から、医学系研究（共同研究、受託研究、治験など）に対して、申告者が実質的に用途に決定し得る研究契約金の総額が年間 100 万円以上のものを記載する。
7. 企業・組織や団体が提供する奨学（奨励）寄附金については、1 つの企業・組織や団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る寄付金の総額が年間 100 万円以上のものを記載する。

8. 企業・組織や団体が提供する寄附講座に申告者らが所属している場合とする。但し、申告者が実質的に用途を決定し得る寄付金の総額が年間 100 万円以上のものを記載する。
9. その他、研究とは直接無関係な旅行、贈答品などの提供については、1 つの企業・組織や団体から受けた総額が年間 5 万円以上とする。

但し、開示基準 1「企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職」とは、研究機関に所属する研究者が特定企業の役員、顧問職に就任し、契約により定期的にかつ継続的に従事し報酬を受け取る場合を意味しており、相手企業からの依頼により単回でのアドバイスなどの提供は開示基準 4「企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演などの報酬」として申告すること。

さらに、6、7については、すべての申告者は所属する部局（講座、分野）あるいは研究室などへ関係する企業や団体などから研究経費、奨学寄附金などの提供があった場合に申告する必要がある。なお、企業などから提供される研究費・寄付金に係る判断基準額については、申告者が実質的に用途を決定し得る金額を申告すると明確に示した。申告された内容の具体的な開示、公開の方法については所定の様式に従う。

【利益相反に関するスライド】（サンプルを HP に掲載しています）

様式 1-A 学術集会口頭発表時、申告すべき
COI 状態がない時

様式 1-B 学術集会口頭発表時、申告すべき
COI 状態がある時

口頭発表時、申告すべきCOI状態がない時

第36回日本バイオフィルム学会学術集会

COI 開示
発表者全員の氏名を記載(◎筆頭演者とする)

演題発表内容に関連し、発表者らに開示すべき
COI 関係にある企業などはありません。

口頭発表時、申告すべきCOI状態(過去3年間)がある時
第36回日本バイオフィルム学会学術集会

COI 開示
発表者全員の氏名を記載(◎筆頭演者とする)

演題発表内容に関連し、筆頭および共同発表者が開示すべきCOI 関係にある企業などとして、

- ①顧問:
- ②株保有・利益:
- ③特許使用料:
- ④講演料:
- ⑤原稿料:
- ⑥受託研究・共同研究費:
- ⑦奨学寄付金:
- ⑧寄付講座所属:
- ⑨贈答品などの報酬:

(記載例)
発表者全員、過去3年間を一括して
講演料: 令和製薬、東邦製薬
原稿料: バイオ製薬
奨学寄付金: 日本製薬

! 開示すべき内容が過去3年間にある項目のみ記載

2. 発表データの受付について

①会場参加の方

学会当日に発表データの受付を行います。

ご発表の 30 分前までに「PC 受付」までご持参ください。

受付場所: はまぎんホールヴィアマーレ 1F ホワイエ

受付時間: 9 月 24 日 (土) 8:30~16:30

: 9 月 25 日 (日) 9:00~13:00

※24 日 (土) は翌日のデータも受け付けします。

試写後はご発表のセッション開始 10 分前までに次演者席にご着席ください。

3. 発表方法 (PowerPoint による PC 発表のみです。)

1. PC 操作は講演台のキーボードとマウスで行っていただきます。
2. 発表データは USB メモリに保存してご持参ください。
3. 動画や音声ファイルがある場合は、ご自身の PC 本体をご持参ください。
動画データ使用の場合は、Windows Media Player で再生可能であるものに限定いたします。
※動画や音声ファイルがある場合は、PC 受付に、その旨お知らせください。
(一般演題につきましては動画や音声ファイルのご使用はご遠慮ください)
4. Macintosh をご利用の方もご自身の PC をご持参ください。
※なお、PC 本体をご持参の場合は【PC をご持参される先生方へのお願い】をご参照ください。
(一般演題につきましては、PC 本体の持ち込みは原則として受けません)
5. お預かりしたデータは、学会終了後に責任を持って一括消去いたします。
6. データファイル名は以下のように順に付けてください。
一般演題：“O”「演題番号」「氏名」 【例】 O1-01 日本花子
シンポジウム：“S”「シンポジウム NO」「ご発表順番 1 桁の数字」「氏名」 【例】 S2-2 東邦太郎
ランチョンセミナー：“L”「ランチョンセミナーNO」「氏名」 【例】 L1 横浜路子
教育セミナー：“ES”「氏名」 【例】 ES 東京次郎

【PC 発表用のデータ作成上のお願い】

事務局で用意いたします PC の OS は、Windows 10 となります。

1. 発表用データは USB メモリでご持参ください。バックアップも必ずご持参ください。
2. 使用できるアプリケーション：Windows PowerPoint 2019
3. フォントは OS 標準のみご使用ください。
文字化け、レイアウト崩れを防ぐため下記フォントを推奨いたします。
MS ゴシック、MSP ゴシック、MS 明朝、MSP 明朝、Arial、Century、Century Gothic、Times New Roman
4. 画像のサイズは 16：9 でお願いいたします。(4:3 で作成いただいても結構です)
5. 最新のウイルス駆除ソフトにてチェックをお済ませの上、ご持参ください。
6. 環境の異なる PC で問題なくスライドショーが再生可能かを確認してからご持参いただくこと
をお勧めします。Mac OS で作成されたファイルは、あらかじめ Windows PowerPoint で試
写の上ご持参ください。
7. PC 受付でのデータ修正はできませんのでご了承ください。
8. 発表者ツールは使用できません。

【PC をご持参される先生方へのお願い】

1. トラブルに備え、バックアップメディアも忘れずにご持参ください。
2. PC 受付にて映像の出力チェックを必ず行い、PC を会場内の PC オペレータ席へご自身でお持
ちください。
3. PC の機種や OS により出力設定方法が異なりますので、事前に確認しておいてください。

4. 会場で用意する PC ケーブルコネクタの形状は、D-SUB mini 15pin または HDMI (図参照) です。この出力端子を持つ PC をご用意いただくか、この形状に変換するコネクタを必要とする場合には必ずご持参ください。



電源ケーブルもお忘れなくお持ちください。

5. 再起動をすることがありますので、パスワード設定を解除してお持ちください。
6. スクリーンセーバーならびに省電力設定は事前に解除しておいてください。
7. コンセント用電源アダプターは必ずご持参ください。バッテリーのみの場合、トラブルの原因になることがあります。

講演記録（後抄録）原稿提出のお願い

当学術集会終了後、講演後抄録集(Bacterial Adherence & Biofilm)を例年通りの形で作成いたします。

日本バイオフィルム学会HPに掲載されています[学会誌投稿規定 \(umin.ac.jp\)](http://umin.ac.jp)に従い原稿を作成していただき、下記第36回学術集会事務局に送付してください。

期日 2022年11月25日（金）を厳守いただきますようお願いいたします。

提出（送付）先：第36回日本バイオフィルム学会学術集会事務局 biofilm-36@ml.toho-u.jp

日程表

2022年9月24日(土)			2022年9月25日(日)		
施設名	はまぎんホールヴィアマーレ	ラウンジ	はまぎんホールヴィアマーレ	ラウンジ	施設名
8:00		企業 展 示		企業 展 示	8:00
8:30	受付開始		受付開始		8:30
9:00	会長挨拶		9:00～9:30 理事会		9:00
10:00	9:00～12:00 Joint Symposium Legionella, Biofilm and Functional Water Chair: Nobuhiko Nomura (University of Tsukuba, Japan) Maria Luisa Ricci (Istituto Superiore di Sanità, Italy) Kunimoto Hotta (Functional Water Foundation) Speaker: From Biofilm Nobuhiko Nomura (University of Tsukuba, Japan) Shinya Sugimoto (The Jikei University School of Medicine, Japan) From Legionella Hiroyuki Yamaguchi (Hokkaido University, Japan) Frederik Hammes (Drinking Water Microbiology Eawag, Switzerland) From The Japanese Society for Functional Water Kunimoto Hotta (Functional Water Foundation) Ayumu Umemoto (TOTO Ltd.)		9:30～10:00 評議員会		10:00
11:00	12:10～13:00 ランチョンセミナー 1 病原体核酸を対象とした 多項目同時測定システムの活用を考える 共催：デンカ株式会社 司会：松本 哲哉 (国際医療福祉大学) 演者：青木 弘太郎 (東邦大学)		10:10～10:50 教育セミナー HFIM：新規抗菌薬・抗ウイルス薬の開発を促進するPK/PD 試験モデル 共催：MeijiSeika ファルマ株式会社 司会：池田 宰 (宇都宮大学) 演者：濱田 将風 (東邦大学)		11:00
12:00	13:10～14:02 一般演題 1 (1-01～1-04) 座長： 小林 寅詰 (東邦大学) 花輪 智子 (杏林大学)		10:55～12:00 一般演題 4 (4-01～4-05) 座長： 金子 幸弘 (大阪公立大学大学院) 小林 治 (国立がん研究センター中央病院)		12:00
13:00	14:20～15:50 シンポジウム 1 分泌小胞の病原的意義に関するシンポジウム 学術集会企画 司会：松本 壮吉 (新潟大学) 金城 雄樹 (東京慈恵会医科大学) 演者：青柳 哲史 (東邦大学) 尾花 望 (筑波大学) 落谷 孝広 (東京医科大学)		12:10～13:00 ランチョンセミナー 2 真菌感染症の難治化要因を考える ～バイオフィーム感染症も含めて～ 共催：ミヤリサン製薬株式会社 司会：渡邊 浩 (久留米大学) 演者：三嶋 廣繁 (愛知医科大学大学院)		13:00
14:00	16:00～17:05 一般演題 2 (2-01～2-05) 座長： 神谷 茂 (杏林大学) 矢野 剛久 (花王株式会社)		13:10～13:30 総会		14:00
15:00	17:05～18:10 一般演題 3 (3-01～3-05) 座長： 高田 徹 (福岡大学) 泉福 英信 (日本大学)		13:40～16:10 シンポジウム 2 バイオフィーム治療薬としてのファージ・エンドライシンの開発 共催：bitBiome 株式会社 司会：津田 宗一郎 (bitBiome 株式会社) 演者：山口 哲央 (東邦大学) 常田 聡 (早稲田大学) 岩野 英知 (酪農学園大学) 青木 一晃 (bitBiome 株式会社)		15:00
16:00			16:30～ 閉会式及び授賞式		16:00
17:00					17:00
18:00					18:00

第36回日本バイオフィルム学会学術集会プログラム

合同シンポジウム

合同シンポジウム 9月24日(土) 9:00~12:00

Legionella, Biofilm and Functional Water Joint Symposium

Chair:

Nobuhiko Nomura (University of Tsukuba, Japan)

Maria Luisa Ricci (Istituto Superiore di Sanità, Italy)

Kunimoto Hotta (Functional Water Foundation)

Speaker:

From Biofilm

Biofilms and membrane vesicles

Nobuhiko Nomura (University of Tsukuba, Japan)

Development of a new optical clearing method to visualize biofilms

Shinya Sugimoto (The Jikei University School of Medicine, Japan)

From Legionella

Interactions between protozoa and bacteria : a hint for understanding bacterial dynamics in natural environments

Hiroyuki Yamaguchi (Hokkaido University, Japan)

Legionella in complex biofilms : collaborators and antagonists within the building plumbing microbiome

Frederik Hammes (Drinking Water Microbiology Eawag, Switzerland)

From The Japanese Society for Functional Water

Electrolytically-generated hypochlorous acid Water : scientific basis and application of anti-microbial activities

Kunimoto Hotta (Functional Water Foundation)

Suppression of biofilm on home equipment with water supply by tap water derived electrolyzed functional water

Ayumu Umemoto (TOTO Ltd.)

シンポジウム

S1 シンポジウム 1 9月24日 (土) 14:20~15:50

「分泌小胞の病原的意義に関するシンポジウム」

司会： 松本 壮吉 (新潟大学 医学部医学科細菌学講座)

金城 雄樹 (東京慈恵会医科大学 細菌学講座)

S1-1 Microparticles の感染症病態における役割：内包される IL-36 サイトカインを中心に
青柳 哲史 (東邦大学 医学部微生物・感染症学講座)

S1-2 細菌が能動的に産生する細胞外膜小胞
尾花 望 (筑波大学 医学医療系トランスボーダー研究センター
筑波大学 微生物サステナビリティ研究センター)

S1-3 がんや感染症領域におけるエクソソーム研究の新展開
落谷 孝広 (東京医科大学 医学総合研究所分子細胞治療研究部門)

S2 シンポジウム 2 9月25日 (日) 13:40~16:10 (共催：bitBiome株式会社)

「バイオフィルム治療薬としてのファージ・エンドライシンの開発」

司会： 津田 宗一郎 (bitBiome 株式会社)

S2-1 臨床で問題となるバイオフィルム—黄色ブドウ球菌感染症—
山口 哲央 (東邦大学 医学部微生物・感染症学講座)

S2-2 バイオフィルムの各形成段階における制御技術
常田 聡 (早稲田大学 先進理工学部生命医科学科)

S2-3 細菌感染症におけるバクテリオファージとエンドライシンの可能性と課題
岩野 英知 (酪農学園大学 獣医学類獣医生化学ユニット)

S2-4 ファージ由来タンパク質”エンドライシン”の細菌感染症治療薬への応用
青木 一晃 (bitBiome 株式会社)

ランチョンセミナー

L1 ランチョンセミナー 1 9月24日 (土) 12:10~13:00 (共催：デンカ株式会社)

「病原体核酸を対象とした多項目同時測定システムの活用を考える」

司会： 松本 哲哉 (国際医療福祉大学 医学部感染症学講座)

演者： 青木 弘太郎 (東邦大学 医学部微生物・感染症学講座)

L2 ランチョンセミナー2 9月25日（日）12:10～13:00（共催：ミヤリサン製薬株式会社）

「真菌感染症の難治化要因を考える ～バイオフィルム感染症も含めて～」

司会： 渡邊 浩 （久留米大学 医学部感染制御学講座）

演者： 三嶋 廣繁 （愛知医科大学大学院 医学研究科臨床感染症学）

教育セミナー

ES 教育セミナー 9月25日（日）10:10～10:50（共催：MeijiSeikaファルマ株式会社）

「HFIM：新規抗菌薬・抗ウイルス薬の開発を促進する PK/PD 試験モデル」

司会： 池田 宰 （宇都宮大学）

演者： 濱田 将風 （東邦大学 医学部微生物・感染症学講座）

一般演題（口演）

一般演題1 9月24日（土） 13:10～14:02

座長： 小林 寅喆（東邦大学 看護学部感染制御学）
花輪 智子（杏林大学 医学部感染症学教室）

1-01 13:10～13:23

細菌低付着性材におけるバイオフィーム形成評価手法の確立と解析

○原田 潤¹、上原 礼佳¹、中村 淳一²、加藤 剛司²、宮崎 祐子²、豊福 雅典^{1,3}、野村 暢彦^{1,3}
筑波大学 生命環境系¹、三菱ケミカル株式会社²、
筑波大学 微生物サステナビリティ研究センター³

1-02 13:23～13:36

病院水周りの薬剤耐性菌制御を目的とした抗菌表面の検討

○伊藤 淑貴¹、駒見 成実²、長谷川 嘉則²、熊本 吉晃²、矢野 剛久¹
花王株式会社 安全性科学研究所¹、花王株式会社 テクノケミカル研究所²

1-03 13:36～13:49

Novel Aztreonam-EDTA or Ceftazidime-Avibactam-EDTA combinations for successful eradication of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* catheter related biofilm infections

○Dhammika Leshan Wannigama¹、阿部 修一¹
山形県立中央病院 感染症内科¹

1-04 13:49～14:02

緑膿菌感染症の克服に向けた遺伝子標的型フェージ製剤の基盤技術の確立

○川口 智史¹、渡邊 真弥¹、劉 怡¹、崔 龍洙¹
自治医科大学 感染・免疫学講座 細菌学部門¹

一般演題2 9月24日（土） 16:00～17:05

座長： 神谷 茂（杏林大学 医学部）
矢野 剛久（花王株式会社 安全性科学研究所）

2-01 16:00～16:13

緑膿菌バイオフィームにおける *recA* 高発現細胞の可視化と抗生物質耐性の確認

○鶴木 海緒¹、矢野 真弓²、伊澤 徹²、野村 暢彦^{2,3}、豊福 雅典^{2,3}
筑波大学生命環境学群 生物資源学類¹、筑波大学 生命環境系²、
筑波大学 微生物サステナビリティ研究センター³

2-02 16:13~16:26

Leptothrix属細菌の網目状ペリクル形成に關与する因子の同定

○小野 絵里香¹、山本 達也²、尾花 望^{3,4}、杉本 真也⁵、Utada Andrew S^{2,3}、久能 樹²、野村 暢彦^{2,3}

筑波大学大学院 生命地球科学研究群¹、筑波大学 生命環境系²、

筑波大学 微生物サステナビリティ研究センター³、

筑波大学 医学医療系 トランスボーダー研究センター⁴、東京慈恵会医科大学 細菌学講座⁵

2-03 16:26~16:39

皮膚細菌が形成する複合バイオフィルムの解析

○中山 瑞鵬¹、釣流 香織¹、野村 暢彦^{2,3}、A. S. Utada^{2,3}、尾花 望^{3,4}

筑波大学大学院 生命環境系¹、

筑波大学 生命環境系²、筑波大学 微生物サステナビリティ研究センター³、

筑波大学 医学医療系 トランスボーダー研究センター⁴

2-04 16:39~16:52

大腸菌の細胞外アミロイド線維 Curli の産生において分子シャペロン DnaK のヌクレオチド交換因子 GrpE は必須なのか？

○奈良 萌子^{1,2}、大瀧 琴音^{1,2}、杉本 真也^{2,3}、金城 雄樹^{2,3}

東京慈恵会医科大学 医学部医学科¹、東京慈恵会医科大学 細菌学講座²、

東京慈恵会医科大学 バイオフィルム研究センター³

2-05 16:52~17:05

黄色ブドウ球菌における細胞壁のアセチル化がバイオフィルムに与える影響

○馬場 有夢^{1,2}、千葉 明生^{1,3}、小貫 友暉^{1,2}、山田 ほのり^{1,2}、金城 雄樹^{1,3}

東京慈恵会医科大学 細菌学講座¹、東京慈恵会医科大学 医学部医学科²、

東京慈恵会医科大学 先端医学推進拠点 バイオフィルム研究センター³

一般演題3

9月24日 (土)

17:05~18:10

座長： 高田 徹 (福岡大学 医学部腫瘍・血液・感染症内科学)

泉福 英信 (日本大学 松戸歯学部感染免疫学講座)

3-01 17:05~17:18

ホスホマイシンが有効であった、ペースメーカー関連緑膿菌バイオフィルム感染症と考えられた1例

○山森 温¹、小清水 直樹²、秋山 訓通²、鈴木 一周³、八木 さゆり⁴、半田 理沙⁴、

大石 瑞樹⁴、大畑 めぐみ⁴、松浦 紘生⁴、戸塚 美愛子⁵、小林 亜紀子⁵、中嶋 純平⁶、

柳本 将大⁶、増田 あかり⁶、榎田 和美⁶

藤枝市立総合病院 救急科¹、同 呼吸器内科²、同 心臓血管外科³、同 薬剤部⁴、

同 感染管理室⁵、同 細菌検査室⁶

3-02 17:18~17:31

新生児集中治療室にてアウトブレイクを起こした *C. parapsilosis* のバイオフィーム解析

○三宅 淳^{1,2}、後藤 憲志^{1,2}、坂本 透¹、岩橋 潤¹、木下 正啓²、太田 啓介³、渡邊 浩¹
久留米大学医学部 感染制御学講座¹、久留米大学医学部 小児科学講座²、
久留米大学医学部 解剖学講座 顕微解剖・生体形成部門³

3-03 17:31~17:44

ブラケット表面におけるバイオフィーム形成量の定量化について

○加藤 博之^{1,2}、泉福 英信^{3,4}、根岸 慎一^{1,4}
日本大学松戸歯学部 歯科矯正学講座¹、日本大学大学院 松戸歯学研究科²、
日本大学松戸歯学部 感染免疫学講座³、日本大学 口腔科学研究所⁴

3-04 17:44~17:57

Anticariogenic biofilm activity of dental material to reduce and prevent dentin hypersensitivity

○Niraya Kornsobut¹, Shoji Takenaka¹, Jutharat Manuschai¹, Maki Sotozono¹, Ryoko Nagata¹,
Takako Ida¹, and Yuichiro Noiri¹
Division of Cariology, Operative Dentistry and Endodontics, Faculty of Dentistry &
Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University¹

3-05 17:57~18:10

Protocol establishment of *Porphyromonas gingivalis* biofilm and initial detection of extracellular Z-DNA in *Porphyromonas gingivalis* biofilm

○Zheng Yilin¹、Sitosari Heriati¹、Weng Yao^{1,2}、味野 範子³、福原 瑤子¹、池亀 美華¹、
弘田 克彦⁴、岡村 裕彦¹
岡山大学 学術研究院医歯薬学域 口腔形態学分野¹、
岡山大学 学術研究院医歯薬学域 インプラント再生補綴学分野²、
岡山大学病院 総合歯科部門³、高知学園短期大学 歯科衛生学科⁴

一般演題4 9月25日(日) 10:55~12:00

座長：金子 幸弘 (大阪公立大学大学院 医学研究科細菌学教室)
小林 治 (国立がん研究センター中央病院 感染症部)

4-01 10:55~11:08

透析用機器の biofilm 汚染に対する sustainable な消毒法の評価

○大藪 英一^{1,4}、本田 和美¹、井上 有紀¹、市村 恭子¹、根岸 秀樹¹、熊谷 拓也¹、
志水 健夫¹、山崎 佑馬¹、宮澤 直也¹、小林 茜¹、富田 みずき¹、鎌野 千佐子¹、
川本 進也²、高久 俊³、野呂瀬 嘉彦⁴、森田 林平⁴
越谷大袋クリニック¹、独協医科大学日光医療センター 腎臓内科²、
日本医科大学 医学教育センター³、日本医科大学 微生物学免疫学教室⁴

4-02 11:08～11:21

非結核性抗酸菌臨床菌株におけるゲノムワイドな遺伝子必須性の相違と低酸素バイオフィルム形成との関係

○立石 善隆¹、松本 壮吉¹
新潟大学医学部 細菌学講座¹

4-03 11:21～11:34

低分子化合物による呼吸の活性化は黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成を阻害し代謝リモデリングを誘導する

○奥田 賢一^{1,2}、金城 雄樹^{1,2}
東京慈恵会医科大学 医学部 細菌学講座¹、
東京慈恵会医科大学 バイオフィルム研究センター²

4-04 11:34～11:47

無莢膜型インフルエンザ菌によるバイオフィルム産生に対する抗菌薬の効果について

○河野 正充¹、保富 宗城¹
和歌山県立医科大学 医学部 耳鼻咽喉科頭頸部外科¹

4-05 11:47～12:00

新規チアゾリジンジオン誘導体のカンジダバイオフィルムに対する殺菌効果について

○村上 圭史¹、瀬部 真由¹、小林 和瑚¹、岡部 加奈子²、山田 作夫²、近末 久美子²、
藤猪 英樹³、中尾 允泰⁴、佐野 茂樹⁴、安倍 正博⁵
川崎医療福祉大学 医療技術学部 臨床栄養学科¹、臨床検査学科²、
慶応義塾大学 医学部 生物学教室³、徳島大学大学院 医歯薬学研究部 分子創薬化学分野⁴、
血液・内分泌代謝内科学分野⁵

講演抄録

Joint Symposium

Biofilms and membrane vesicles

Nobuhiko Nomura

Professor: Faculty of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba

Director: Microbiology Research Center for Sustainability (MiCS)

Research Director: JST ACT-X Project Environment and Biotechnology

Visiting Professor: Kyoto University

Control of bacteria is required in many areas such as pharmaceuticals. Bacteria exist as multi-species biofilms (BF). Control technology and the theory of innovative multi-species biofilms are of vital importance. However, biofilm control is based on typical chemical or engineering approaches such as antibiotics, pH, and nutrients, etc. These approaches are reaching their limit, and a next-generation approach is desired. Therefore, it is important to understand more about biofilms. Biofilms change their morphology and properties with changes in the environment (1). Biofilms are constructed by bacterial cells and a matrix including EPS, proteins, DNA, RNA, and membrane vesicles (MV). In biofilms, there are interactions such as cell-cell communication. It has been reported that MV is involved in cell-cell communication (2). MVs include DNA, RNA, proteins, and bacterial signals, indicating that MVs are like communication balls in a biofilm. Almost all gram-negative and positive bacteria produce MVs. We reported that the Holin endolysin (HL) system, which is encoded on bacterial genomes, is a universal mechanism for MV induction among bacteria (3-5). Interestingly, the expression pattern of the HL system is heterogenous. As HL is genetically programmed, we consider that this is a bacterial programmed cell death. It is interesting to consider the relation of MV and bacterial communication.

1. Obana, N., *et al.* Temperature-regulated heterogeneous extracellular matrix gene expression defines biofilm morphology in *Clostridium perfringens*. *npj Biofilms and Microbiomes*, 6: 29 (2020).
2. Toyofuku, M., *et al.* Membrane vesicle-mediated bacterial communication. *The ISME Journal*, 11:1504-1509 (2017).
3. Turnbull, L., Toyofuku, M., *et al.* Explosive cell lysis as a mechanism for the biogenesis of bacterial membrane vesicles and biofilms. *Nature Communications*, 7:11220 (2016).
4. Toyofuku, M., *et al.* Prophage-triggered membrane vesicle formation through peptidoglycan damage in *Bacillus subtilis*. *Nature Communications*, 8:481 (2017).
5. Toyofuku, M., Nomura, N., Eberl L. Types and origins of bacterial membrane vesicles. *Nature Reviews Microbiology*, 17:13-24 (2019).

Development of a new optical clearing method to visualize biofilms

Shinya Sugimoto^{1,2}

Department of Bacteriology¹ and Jikei Center for Biofilm Science and Technology²,
The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

Biofilms are complex and highly-organized microbial communities that can be either beneficial or deleterious to humans based on the surfaces on which they form. Whole-biofilm imaging at high resolution is necessary for system-level analysis of cellular heterogeneity, identification of key matrix component functions and response to immune cells and antimicrobials. However, their thickness and heterogeneity have impeded investigations. To overcome them, we have recently developed a whole-biofilm clearing and imaging method, termed instantaneous clearing of biofilms (iCBiofilm). iCBiofilm is a simple, rapid, and efficient method involving the immersion of fixed biofilm samples in a reflective index-matching medium, enabling whole-biofilm imaging with confocal laser scanning microscopy. iCBiofilm is applicable for multicolor imaging of fluorescent proteins, immunostained matrix components (eDNA, polysaccharides, secreted proteins, amyloid fibers, phospholipids, *etc.*), and fluorescence labeled cells in biofilms with a thickness of several hundred micrometers. iCBiofilm is scalable from bacterial (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) to fungal biofilms (*Candida albicans*). Additionally, iCBiofilm can be used to analyze biofilm-neutrophil interactions. We also developed non-fixing iCBiofilm, enabling live and dynamic imaging of biofilm development and actions of antimicrobials, which has not yet been achieved by conventional tissue-clearing methods. Specifically, our results challenge the long-established concepts: (i) live-cell imaging using conventional tissue-clearing methods is difficult as they require time-consuming procedures including sample fixation, clearing, and decolorization, (ii) biofilm formation proceeds attachment of planktonic cells followed by the formation and expansion of microcolonies, (iii) biofilm-embedded bacterial cells are protected from neutrophil phagocytosis, (iv) existence of a basal polylayer of yeast-form cells in *C. albicans* biofilms. We also demonstrate heterogeneous distributions of biofilm matrix components in *S. aureus* biofilms and propose an underlying mechanism how the spatial distributions of biofilm matrix proteins are determined. Therefore, iCBiofilm represents an important advance for examining the dynamics and functions of biofilms and revisiting bacterial and fungal biofilm formation.

Interactions between protozoa and bacteria: a hint for understanding bacterial dynamics in natural environments

Hiroyuki Yamaguchi

Department of Medical Laboratory Science, Faculty of Health Sciences, Hokkaido University, Kita 12, Nishi
5, Kitaku, Sapporo 060-0812, Japan

The microbial community in natural environments such as soil, pond water or artificial surface, consists of a diverse mixture of bacteria and protozoa such as ciliates or amoebae, interacting with complex metabolic pathways to ensure each other of survival. This phenomenon is universal to the microbial community, creating an opportunity for cell-to-cell contact among bacteria, providing a place for learning when adapting pathogenic bacteria to human cells. However, a detailed understanding of the mechanisms relating to bacterial survival into the community via protozoa remains to be elucidated. Since we have found the following unique protozoa-bacterial interactions, in this session we introduce their interactions. The specific contents are briefly shown below.

Although gene transfer in natural environments has long been considered to secure the evolution of bacteria, few studies have addressed questions regarding sites supporting effective gene transfer among bacteria. Regarding this, we found the conjugation frequency of bacteria (*Escherichia coli* or *Aeromonas caviae*) to be significantly higher in vesicles of ciliates (*Tetrahymena thermophila*) than those in culture suspension, contributing to gene transfer by conjugation among packed bacteria in these vesicles. We also have found that ciliates promote bacterial AI-2 accumulation in a mixed culture, via accumulation of disrupted bacteria in ciliate vacuoles followed by expulsion of the vacuoles.

As similar to ciliates, amoebae are a member of a microbial community in the natural environment. We therefore have focused the researches for discovering a unique interaction with bacteria for the amoebae (*Acanthamoebae*). Forty-one environmental amoeba strains were isolated from 66 samples collected from geographically different places in Hokkaido, Japan. Six bacterial endosymbionts, found in five environmental *Acanthamoeba* isolates were characterized. Phylogenetic analysis revealed that three bacterial endosymbionts belonged to α - and β -Proteobacteria phyla and the remaining endosymbionts belonged to the order *Chlamydiales*. Regarding this, we have found that endosymbiont environmental chlamydiae alter the growth speed and/or motility of their host *Acanthamoeba*, indicating a close mutual relationship between amoebae and environmental chlamydiae. In particular, we show that *Acanthamoeba* S13WT required the *Neochlamydia* endosymbiont to backpack human pathogenic bacteria and resist *Legionella* infection on solid agar.

In a recent study, we have established ciliates (*Anteglaucoma* CS11A) that are very sensitive (killed) to *Legionella* (JR32) in a Dot/Icm-dependent manner from environmental sewage. Image analysis with lysotracker revealed that the formation of lysophagosomes in these ciliates that have taken up *Legionella* was delayed during which time *Legionella* escapes into the cytoplasm, responsible for the highly sensitivity. Currently, we are investigating what pathogenic genes of *Legionella* are involved in the killing of this ciliate from the experiments using Tn-inserted mutants.

We hope that these phenomena will give you hints for facilitating your future research.

Legionella in complex biofilms: collaborators and antagonists within the building plumbing microbiome

Frederik Hammes¹, Alessio Cavallaro^{1,2}, Céline Margot, Margot Olive, William J. Rhoads¹

¹Department of Environmental Microbiology, Eawag: Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology, 8600 Dübendorf, Switzerland

²Department of Environmental Systems Science, Institute of Biogeochemistry and Pollutant Dynamics, ETH Zürich, 8092 Zürich, Switzerland

Building plumbing systems are engineered aquatic environments where opportunistic pathogenic *Legionella* species survive and proliferate as members of complex biofilm communities. However, a considerable part of current *Legionella* knowledge is based solely on planktonic, axenic culture experiments. Ecological interactions between *Legionella* and the plumbing microbiome – relative to prevailing environmental conditions – present one important aspect of understanding and controlling unwanted *Legionella* growth. Our research group study these ecological interactions on multiple levels: On *full-scale* we extract and analyse biofilms from domestic plumbing systems and use a range of molecular tools to identify both prokaryotic and eukaryotic microbiome members that correlate with the presence or absence of *Legionella* in biofilms. In order to bridge correlation with causation, we do *lab-scale* studies where we isolate bacteria with broad-spectrum anti-*Legionella* activity and then use whole genome sequencing to identify potential inhibitory compounds contributing to inhibition. We also developed a standardised approach to reproducibly co-cultivate *Legionella* in natural, complex community biofilms, and then use this approach to study the response to changing environments, including stagnation, temperature and changes in the background microbiome, on *Legionella* survival and growth. I will present data from these different studies, focussing on non-chlorinated drinking water systems and with specific emphasis on highlighting knowledge gaps and future research opportunities.

Electrolytically-generated hypochlorous acid water: scientific basis and application of anti-microbial activities

Kunimoto Hotta, Ph.D.

Functional Water Foundation

The concept of functional water was born in the early 1990s in Japan in order to explain aqueous solutions that acquired novel useful function due to the formation of low concentration of chemical substances by scientific treatment such as electrolysis. They are called 'Electrolyzed water' or 'Denkaisui' and include the following:

1. HOCl water and Ozonated water with killing activity against microbes
2. Strongly alkaline (pH>10.5) electrolyzed water capability of removing oily & organic substances
3. Potable alkaline (pH9-10) ionized water capable of improving gastro-intestine conditions

Electrolytically-generated hypochlorous acid water (HAW) will be a representative functional water. HAW is produced by the electrolysis of aqueous solution containing chloride ion (Cl⁻). There are different types of electrolysis system that may produce different types of HAW with acidic ranges of pH and low available chlorine concentration ranging 10-80 ppm. They include strongly acidic (pH<2.7) HAW, slightly acidic (pH5.0-6.5) HAW and 'Ion-less' HAW with extremely low ion concentration. The former two are available as stream like tap water from their electrolysis apparatus, while the latter is produced by reverse osmosis treatment of the particular slightly acidic HAW.

Every HAW shows high killing and inactivating activities against wide varieties of bacteria including *Legionella* and viruses including SARS-CoV-2. In addition, HAW shows remarkable low toxicity to human, animal and environment and was approved as indirect food additive in Japan. Therefore, HAW has been practically applied in the fields of medicine, dentistry, food processing and community so as to keep good hygiene. Substantially, no resistant bacteria emerged so far.

In order to control *Legionella* contamination in aqueous solutions, we believe that direct electrolysis of the contaminated solutions will be effective and practical based on the following experience. We established a tap water tank with intermittent electrolysis system to keep available chlorine concentration range of 0.2-0.4 ppm that is capable of suppression of bacterial growth. This system worked well to keep the quality of the tap water during winter to summer.

Since the electrolysis produce HOCl in the tap water, we believe *Legionella* contamination in aqueous solutions may be controlled by introducing this system. We would like to discuss about its feasibility.

**Suppression of biofilm on home equipment with water supply
by tap water derived electrolyzed functional water**

Ayumu Umemoto, Takuo Okuda, Motokazu Sato, Toshiyuki Murahashi, Satoru Matsumoto
TOTO Ltd., Fukuoka Pref., Japan

Tap water derived electrolyzed functional water is a kind of electrolytically-generated hypochlorous acid water (HAW), which is created from chloride ions in water and fits drinkable tap water regulations.

Our living space around water always have dirt including biofilms, so we have some kind of duty to remove and clean it. It is difficult to completely eliminate this cleaning duty, but we have effective choices to maintain the clean condition by HAW. We have succeeded in keeping the cleanness without a strong chemical detergent, by tap water derived electrolyzed functional water.

講演抄録

シンポジウム

ランチョンセミナー

教育セミナー

Microparticles の感染症病態における役割：内包される IL-36 サイトカインを中心に

○青柳 哲史

東邦大学医学部 微生物・感染症学講座

細胞外小胞(EVs)は、ほぼすべての生細胞から分泌され不均一な脂質二重膜構造を有する小胞の総称である。分泌様式、大きさにより exosomes、microparticles、apoptotic body に大別される。EVs は主に mRNA、タンパク質、脂質など細胞由来の生体物質を内包し、輸送する媒体として機能することで細胞間コミュニケーションを円滑にする。Microparticles(MPs)は 0.1~1.0 μm の大きさでの細胞膜の断片からなる不均一な集合体粒子で、活性化された細胞やアポトーシスを起こした細胞から分泌される。MPs の細胞表面マーカーや内包解析を行うことは、急性感染症の病態を把握する上で有用なツールであると考えられる。特に、感染症の重症病態である敗血症や急性呼吸窮迫症候群(ARDS)において、MPs は炎症カスケードの促進、凝固活性の促進および血管内皮細胞障害の促進に関与することで、感染症の重症病態に深く関与すると考えられているが不明な点が多い。

IL-36 サイトカインは IL-1 サイトカインファミリーの一つで、3 つの IL-36 受容体アゴニスト (IL-36 α , β , γ) および 2 つの IL-36 受容体アンタゴニスト (IL-36Ra, IL-38) と共通の受容体である IL-36 受容体(IL-36R)からなる。IL-36 サイトカインは、上皮細胞やマクロファージ/単球細胞に発現する。

しかし、微生物に応答する IL-36 サイトカインの誘導・分泌機構は不明な点が多く、これまで我々はウイルスやグラム陰性菌感染に応答する IL-36 サイトカインの発現した細胞からの分泌に細胞死 (pyroptosis/apoptosis) が深く関与し、MPs に包埋される形で細胞外に分泌されていることを明らかにした。また、*In vitro*、*In vivo* の検討で IL-36 受容体アゴニストが炎症誘導、凝固活性化、細胞障害性を亢進、さらに貪食細胞における微生物の殺菌抑制に関与し、ウイルスや細菌による ARDS や敗血症の病態増悪に深く関与していることを明らかにしてきた。一方、IL-36R 欠損や IL-36 受容体アンタゴニスト投与により病態の改善を認めている。以上より、MPs に包埋された IL-36 サイトカインは感染症の重症病態に深く関与すると考えられる。本講演では、IL-36 サイトカインを中心に MPs と感染症病態の重症化について我々の知見を紹介したいと思います。

細菌が能動的に産生する細胞外膜小胞

○尾花 望^{1,2}、野村 暢彦^{2,3}

筑波大学 医学医療系 トランスボーダー医学研究センター¹、
筑波大学 微生物サステナビリティ研究センター²、筑波大学 生命環境系³

細菌は 20-400 nm の球状構造体である細胞外膜小胞（メンブレンベシクル：MV）を放出する。MV は DNA や RNA といった核酸、タンパク質、細胞壁成分およびシグナル物質などを含有し、それらの輸送体として機能する。細菌由来 MV は海洋や活性汚泥、腸管内といった様々な環境中から検出されており、多様な生物学的プロセスに関与すると考えられている。近年の研究結果より、細菌の MV 産生は能動的過程であり、周囲の環境によってその内容物や機能が制御されていることが示されている。また、細菌が能動的に産生する MV は免疫誘導能や抗生物質耐性に寄与することから、細菌-細菌間相互作用のみならず、細菌-宿主間相互作用にも深く関与することが示唆されている。

ヒトに定着している腸内細菌叢は、宿主の健康や疾患に深く関与することが明らかとなってきた。腸内細菌叢もまた *in vitro* および *in vivo* で MV を分泌することが示されてきており、腸内細菌由来 MV は栄養獲得、炎症および免疫など宿主-細菌間相互作用に関与すると考えられる。これまでの研究から我々は腸内細菌の MV 産生が環境因子に応答して能動的に制御されていることを見出した。また、腸内細菌由来 MV が細胞よりも宿主免疫誘導能を有することを見出し、MV が宿主の腸内環境において免疫調節物質として機能することを示唆した。本講演では我々の研究成果とともに、MV を利用したワクチン開発など、応用に向けた研究についても紹介する。腸内細菌 MV の特性の理解は、腸内細菌-宿主間相互作用の解明や、新規の腸内細菌叢制御プラットフォームの開発に大きな可能性を秘めていると考えられる。

がんや感染症領域におけるエクソソーム研究の新展開

○落谷 孝広

東京医科大学 医学総合研究所 分子細胞治療研究部門

あらゆる細胞が分泌する「エクソソーム」に世界中が注目している。この細胞外小胞の一種であるエクソソームは生体の恒常性を保つ働きがあるばかりか、がんや認知症、感染症などの様々な疾患と関連する情報伝達因子を詰め込んでいることが次々と解明された。この疾患特異的なエクソソームが運ぶ大容量の情報の意義を分子生物学的に解き明かそうとする試みが世界中でなされている。こうした疾患エクソソームの解明から学んだ教訓を我々人類は今後の新しい診断・治療や産業にどう活かそうとするのか、本講演では、エクソソームの生物学的役割の原点を見つめ直すことで、エクソソーム研究が医学全体に新たなる潮流と医療革命を生み出すツールとなるかどうかを展望する。

臨床で問題となるバイオフィルム —黄色ブドウ球菌感染症—

○山口 哲央

東邦大学医学部 微生物・感染症学講座

黄色ブドウ球菌は人間の皮膚と鼻腔の一般的な定着菌であり、我が国においては約 20%の人が無症候性に保菌している。しかし、この細菌は皮膚常在菌であるにも関わらず、免疫能が正常な健康人にさえ、様々な種類の感染症を引き起こす。黄色ブドウ球菌は生体内に侵入すると、血流感染症や骨・関節感染症などの侵襲性感染症を引き起こすが、これが多剤耐性である MRSA による感染になるとさらに治療に難渋する。MRSA 感染症の成立には様々な毒素産生とともに、菌にとっては過酷な環境である血液中で身を守るバイオフィルム (BF) の役割が大きいと考えられている。特に MRSA はフィブリノゲンを凝集させるコアグラゼなどの血漿凝集素を産生するが、血漿中では凝固系蛋白を利用することで強固な BF を形成することが分かっている。我々は、これまでに血漿の存在により MRSA-BF は厚みを増し、起伏に富んだ剥がれやすい構造 (plasma-BF) を呈することを明らかにしている。この plasma-BF は抗菌薬の浸透を阻害することも分かっており、生体内において菌自身の防御機構として働くと考えられる。また、興味深いことに、plasma-BF 形成能は菌株間で大きく異なる。近年問題となっている市中で健康人に感染する市中感染型 MRSA (CA-MRSA) は従来の院内感染型 MRSA (HA-MRSA) と比較し、plasma-BF の形成速度が早く、形成量が多い。CA-MRSA は医療関連施設内への浸透が進んでおり、菌血症を引き起こす主要なクローンとなっているが、plasma-BF 形成能の高さが病原性の高さに寄与している可能性がある。

MRSA は医療関連施設において、最も遭遇する機会の多い耐性菌であるが、CA-MRSA や家畜関連 MRSA (LA-MRSA) など環境に適応することで伝播する新しいタイプの MRSA が出現してきている。MRSA による菌血症は治療期間が長く、治療抵抗性を示すことも少なくない。MRSA 株の特徴やその感染病態に応じた、より効果的な治療戦略を考える必要がある。本発表では生体内で黄色ブドウ球菌が形成するバイオフィルムについて MRSA を中心に考えたい。

バイオフィルムの各形成段階における制御技術

○常田 聡

早稲田大学先進理工学部 生命医科学科

医療分野においてバイオフィルムは人々の健康を脅かす存在であり、その形成抑制技術が求められている。本講演では、バイオフィルムの各形成段階における制御技術をレビューする。バイオフィルムの形成は、①固体表面への細菌の付着、②固体表面上での細菌の増殖、および③細胞外代謝物の分泌によるバイオフィルムの成熟化という3段階から成る。このうち、形成の第1段階である固体表面への細菌の付着は、細胞表面と固体表面の相互作用によって支配される。一般に細菌の細胞表面は負に帯電しており、正の表面電位を有する固体表面に強く付着する。一方、表面電位がゼロに近い固体表面に対しては弱く付着する。演者らは、このような初期付着における固体表面との相互作用が細菌の生死を左右し、その後に成長するバイオフィルムの構造や強度に大きな影響を及ぼすことを明らかにした。このように、バイオフィルム形成の初期段階である細菌の付着過程を制御することがバイオフィルム制御の第一歩である。

バイオフィルム形成の第2段階では、固体表面上で細菌が増殖し、細胞を密集させながらコミュニティを形成していく。この段階でバイオフィルム形成を阻害する方法として、例えばベンゾイミダゾール誘導体の添加によって細胞表面の多糖類の結合に関与するタンパク質の働きを阻害する方法が知られている。また、細胞間コミュニケーションとして知られるクオラムセンシングを攪乱する化合物・酵素・アプタマーを添加することでバイオフィルム形成を抑制できることも知られている。

バイオフィルム形成の第3段階ではバイオフィルムが成熟した状態になる。成熟段階に入ると、バイオフィルム内で様々な“不均一性”が生じ、これがバイオフィルム制御を一段と困難にする。特に、細胞分裂を一時的に停止させる *dormant persister* と呼ばれる亜集団がバイオフィルム深部に出現し、抗菌薬の効き目が弱くなることが知られている。演者らは、緑膿菌の FtsZ に蛍光タンパク質を融合することで細胞分裂面を可視化し、バイオフィルム深部に生息する細菌が分裂を停止させることで抗菌薬抵抗性を持つことを立証した。この第3段階でバイオフィルムを除去する方法は、“受動的バイオフィルム分散”と“能動的バイオフィルム分散”の二つに分けられる。受動的バイオフィルム分散とは、物理的にバイオフィルムを根こそぎ剥がす方法である。一方、能動的バイオフィルム分散とは、マトリクス分解酵素や分散促進物質の添加によってバイオフィルムを除去するアプローチである。特に近年、バクテリオファージやエンドリシンを用いてバイオフィルムを破壊する試みが数多く報告され、バイオフィルム制御への応用が期待されている。いずれのアプローチにおいても、浮遊状態とは異なるバイオフィルム中での細菌の特殊な生理生態の理解が制御の成功の鍵を握っていることは言うまでもない。

細菌感染症におけるバクテリオファージとエンドライシンの可能性と課題

○岩野 英知¹、藤木 純平^{1,2}、中村 暢宏^{1,3,4}

酪農学園大学 獣医学類 獣医生化学ユニット¹、カリフォルニア大学サンディエゴ校²、早稲田大学総合研究機構ファージセラピー研究所³、国立感染症研究所治療薬・ワクチン開発研究センター⁴

抗生物質に耐性を獲得した薬剤耐性菌は着実に広がっており、このまま何も対処しないと 2050 年にはがんの死亡者を超えて年間に 1000 万人以上の死者が出ると予測されている。その対策の切り札として細菌にのみ感染するウイルスであるバクテリオファージ（ファージ）を用いたファージセラピーが期待されている。ファージセラピーは抗生物質より古くから細菌感染症治療に用いられ、特に東欧諸国では盛んに行われてきた治療法である。近年、多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* の感染による危篤状態からファージセラピーにより復帰したパターンソン症例 (*Antimicrob Agents Chemother.* 2017 61(10):e00954-17) や嚢胞性繊維症 (cystic fibrosis) における遺伝子改変ファージの応用例 (*Nature Medicine* 25, 730-733) などが報告され、世界中でファージ製剤の開発や実用化の動きが活発に行われている。ファージの実用化においては様々な課題があるが、特に以下の 2 点については大きなハードルであると考えている。

- ① 細菌、ファージ共に多くの多様性を持っていること。
- ② 細菌のファージに対する耐性化

細菌とファージの多様性はかなり広く、そのためファージセラピーにおいてはファージの感染性、溶菌特性などの組み合わせを精査した「ファージカクテル」の設計が鍵を握る。そのためベルギーなどでは、国レベルで多様なファージを集めたファージバンクをシステム化して運営し、ファージセラピーを実現している。遺伝子の変異を伴う細菌のファージ耐性化は、治療において病原細菌の排除を難しくすることも考えられるが、むしろそのトレードオフにより我々にとって有利となる細菌の表現系の変化を引き起こすことが分かってきた（薬剤感受性の亢進や病原性の低減など）。

本発表では、ファージセラピーの現状と実用化への様々な課題、そして我々が行った犬の難治性細菌感染症への臨床試験の成功結果を通して、ファージセラピーの臨床応用の利点と課題を中心に、そしてファージ由来の溶菌酵素であるエンドライシンについて解説していく予定である。ファージセラピーの実用化に向けて、細菌とファージの多様性、そして感染メカニズムの深い理解、さらにはどのような疾患へ応用して行くか、そのような点を考慮しながら臨床試験を積み重ねて行くことが必要であると考えている。

ファージ由来タンパク質”エンドライシン”の細菌感染症治療薬への応用

○青木 一晃、依田 卓也、松橋 歩、柴垣 翔平、松下 愛、須永 史子、笹倉 由貴江、
津田 宗一郎、細川 正人

bitBiome 株式会社

エンドライシンは、宿主細菌からバクテリオファージが放出できるように宿主細菌の細胞壁を切断するファージ由来の酵素である。組み換えタンパク質として菌体外から添加しても殺菌することが可能であり、記の特長を有することから、新たな作用機序を持つ細菌感染症治療薬として実用化できる可能性がある。海外においては、バイオベンチャーを中心に既に数剤の臨床開発が進められている。

<エンドライシンの特長>

- ① 速やかな殺菌効果を示す。
- ② 薬剤耐性が発生しにくい。
- ③ バイオフィルムを効率よく破壊する。
- ④ 他の抗菌剤との併用効果がある。
- ⑤ ファージ製剤と比べ製造が容易である。

我々は、エンドライシンの遺伝子配列が宿主細菌ゲノムに溶原化されたプロファージ配列の一部として見出されることを利用し、微生物シングルセルゲノム解析技術 bit-MAP®を活用したエンドライシン探索プラットフォームを確立した。bit-MAP®では一細胞レベルでのゲノムデータを取得することができるため、エンドライシン遺伝子の配列情報と同時に、ファージが感染していた宿主細菌の情報も同時に得ることができ、効率的なエンドライシン探索が可能となる。我々は、これまでに、本プラットフォームを活用して MRSA に対するエンドライシン探索を実施し、報告されているエンドライシンと比較して高い殺菌活性を示すエンドライシンを取得することに成功している。

本講演においては、エンドライシン研究および創薬の動向も交え、我々のエンドライシンの探索及び開発状況について紹介する。

病原体核酸を対象とした多項目同時測定システムの活用を考える

○青木 弘太郎

東邦大学医学部 微生物・感染症学講座

医療現場において、培養に依存せず、迅速で、かつ感度および特異度が高い検査法として病原体核酸検査が活用されている。病原体核酸検査の原理は、核酸増幅法、ハイブリダイゼーション、およびシーケンシングの大きく3つに分けられる。検査においては、1項目あたりの費用および労力を下げる目的で、多項目同時測定(マルチプレックス)系の構築および活用が重要である。体外診断用医薬品としてマルチプレックスリアルタイムPCRを原理とする検査キットが多く販売されており、臨床材料あるいは菌液をセットするだけで、核酸抽出から検出までの工程を全自動で行う複数のシステムが利用可能である。マルチプレックスPCRの1アッセイあたりの同時検出対象数の上限は、蛍光標識の識別の限界があるため内部コントロールを除いて4つ程度である。これ以上の数の対象を同時に検出しようとする場合には、異なるアッセイを並行して実行する必要がある。

ハイブリダイゼーションによる多項目同時測定は、検出対象塩基配列の相補鎖からなるプローブを固相する担体上の座標あるいは担体自体に付した識別コードを用いることで実現されている。IntelliPlex™システム(デンカ株式会社)は、1アッセイにおける同時測定項目数を大きく増やすためにPlexBio社が独自開発した担体である π Code™MicroDisc(マイクロディスクにIDパターンを刻印したもの)を用いるユニークなシステムである。 π Code™MicroDiscにプローブを固相することで、1アッセイで100項目以上の多項目同時測定を実現する。これまでに多数の変異箇所の解析が必要となる新型コロナウイルスの変異部位検出アッセイにおいて研究用試薬キットを国内で販売している。

超並列型シーケンサーを用いた方法は、究極のマルチプレックス解析法とすることができる。超並列型シーケンサーは、解読標的を限定する必要がないことが最大の特徴であり、得られた配列情報について、既知の情報(論文や公共データベース)に基づいて目的の解析を加えることができる。また、サンプル識別のための分子バーコードを付加することで、多検体同時測定が可能である。分離菌株を対象とした場合は比較的現実的なスループットで全ゲノム情報を対象に検索可能であるが、一方で臨床材料を対象とした場合は宿主ゲノム情報がスループットのうちのかなりの部分を占有してしまうため、解読費用や情報解析リソースのコストが高いことに注意が必要である。

本講演では、原理の面から検査に用いられる多項目同時測定システムについての概要をお示しし、目的に応じた各種方法の活用について考える。

真菌感染症の難治化要因を考える ～バイオフィルム感染症も含めて～

○三嶋 廣繁¹、山岸 由佳²、平井 潤¹

愛知医科大学大学院医学研究科 臨床感染症学¹、高知大学教育研究部 医療学系臨床医学部門²

日和見感染症としての側面が大きい深在性真菌症は重篤な基礎疾患を有する患者に発症し、症例によっては予後不良となり得る。深在性真菌症は早期診断が困難であり、免疫不全患者では抗真菌薬の副作用のために十分な治療が行えない症例も経験される。感染症の難治化の要因としては、原因微生物である真菌側の要因と宿主側の要因が考えられる。原因真菌側の代表的な要因として真菌の耐性化、バイオフィルム形成などが考えられる。アゾール系抗真菌薬の耐性は長期投与によって誘導され、非選択的な薬剤排出機構がその耐性に大きく関与していることが生化学的ならびに遺伝学的に証明されている。カンディン系抗菌薬についてはカンジダ属に関しては耐性関連遺伝子も特定され一般臨床でも特定の施設では検査も実施されている。いずれにせよ、薬剤耐性については、今後の継続的な監視が必要である。また、バイオフィルム形成も、感染症の難治化、治療抵抗性と大きく関係している。カンジダ属を中心に感染症の難治化要因を考える。

HFIM：新規抗菌薬・抗ウイルス薬の開発を促進する PK/PD 試験モデル

○濱田 将風

東邦大学医学部 微生物・感染症学講座

Hollow-Fiber Infection Model (HFIM) は、薬物動態 Pharmacokinetics (PK) / 薬力学 Pharmacodynamics (PD) 理論に基づいて抗菌薬もしくは抗ウイルス薬の適切な用法用量を設定するための *in vitro* 培養モデルである。細菌・真菌・ウイルス/細胞の培養器として中空糸膜モジュール (Hollow-Fiber Cartridge : HFC) を使用し、HFC の中空糸外空間 (Extra-Capillary Space : ECS) 内で薬剤の体内動態を再現しつつ、その条件下における供試株の消長や耐性出現を観察することができる。PK/PD 理論に基づき、薬効に相関する PK/PD パラメータ (Time above MIC、Area Under the Curve/MIC もしくは C_{max} /MIC) を設定し、有効性が期待される薬物量 (PK/PD ターゲット値) を決定する。得られた非臨床試験データを新薬の申請資料に使うことで、負担の大きい臨床試験の一部を省略した迅速な開発プロセスが可能になる。実際に、欧米では抗菌薬の開発プロセスに HFIM が活用されており、近年上市された β -ラクタム薬/ β -ラクタマーゼ阻害剤 Zerbaxa® (Ceftolozane と Tazobactam) は代表例として知られている。抗ウイルス薬については未だ研究レベルでの活用に留まっているが、SARS-CoV-2 もしくは今後出現する可能性のある未知のウイルスに対する抗ウイルス薬候補物質の薬効評価系として期待されている。一方で、我が国では未だ HFIM が新薬の開発プロセスに導入されておらず、AMED の支援を受けて東邦大学医学部 微生物・感染症学講座が導入に向けた基礎研究を進めている。

HFIM は、バイオフィーム感染症に対する抗菌薬治療の検討にも応用できる可能性を秘めている。HFC の中空糸膜表面にはバイオフィームが形成されていると考えられるが、実際の試験においては、ECS 内にアクセスするポートから浮遊菌の培養液を経時的に採取している。バイオフィーム構成菌を扱った報告は皆無に近いが、1 例だけ報告されている。Broussou ら (Frontiers in Microbiology 2018; 9: 572) は ECS 内に黄色ブドウ球菌バイオフィームを形成させて、バンコマイシン・アミカシンの抗菌薬併用療法を検討した。バイオフィーム感染症に対する Hollow-Fiber Simulation を検討した点は興味深い。ECS 内のバイオフィームが未だ可視化されておらず、実態が掴めていないのが現状である。

本セミナーでは、HFIM を取り巻く現状を説明し、我々の研究成果の一部を紹介する。

講演抄録

一般演題（口演）

1-01

細菌低付着性材におけるバイオフィルム形成評価手法の確立と解析

○原田 潤¹、上原 礼佳¹、中村 淳一²、加藤 剛司²、宮崎 祐子²、豊福 雅典^{1,3}、野村 暢彦^{1,3}

筑波大学 生命環境系¹、三菱ケミカル株式会社²、
筑波大学 微生物サステナビリティ研究センター³

【目的】微生物は単細胞生物ながら、バイオフィルム (BF)形態で集団として存在することで、浮遊状態とは異なる特徴を発揮することが知られている。金属腐食や食品腐敗、水処理など様々な領域に影響を及ぼしており、我々の住環境においても、悪臭や汚れの原因となっている。BF 形成による衛生状態の悪化は、感染の温床にもなりうることから、身の回りの環境における BF 制御が広く必要とされている。そこで、本研究では、細菌などの微生物が付着しづらいまたは簡便に除去できる材の開発と評価を通じて、BF 制御に貢献することを目的としている。

【方法】i) 使用菌株及び培養条件 *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 を用いた。フィルム片はポリカーボネート (医療用グレード)、抗菌材(MCC 加工品)、低付着性のない UV 硬化樹脂 A(MCC 製)及び低付着性のある UV 硬化樹脂 B(MCC 製)を用いた。各フィルム片を 24 ウェルプレートに立てかけ、LB 培地にて *P. aeruginosa* PAO1 を培養した。静置培養した後、フィルム表面を実体顕微鏡及び共焦点レーザー顕微鏡にて観察した。ii) 顕微鏡を用いた BF 観察 各フィルム辺を核酸染色剤にて染色した後、実体顕微鏡及び共焦点レーザー顕微鏡で観察した。iii) BF 量の定量 共焦点レーザー顕微鏡観察により得られた蛍光データより BF を定量した。

【結果】BF 量を定量したところ、16 時間では、ポリカーボネートに対して UV 硬化樹脂 A で BF 量はやや少なく、UV 硬化樹脂 B、抗菌材では顕著に少なかった。抗菌材では、24 時間で BF 量がポリカーボネートと同程度まで増加したのに対し、UV 硬化樹脂 B では、抗菌材ほどの BF 量の増加は観察されず、24 時間で形成された BF 量が最も少なかった。また、BF 形態についても各サンプル間で差異が観察された。

【考察】本研究では、フィルムのポリマー組成が BF 形成に影響を与えることが示された。本成果は、細菌低付着性材の評価や開発に資することが期待される。

1-02

病院水周りの薬剤耐性菌制御を目的とした抗菌表面の検討

○伊藤 淑貴¹、駒見 成実²、長谷川 嘉則²、熊本 吉晃²、矢野 剛久¹

花王株式会社 安全性科学研究所¹、花王株式会社 テクノケミカル研究所²

【背景・目的】薬剤耐性菌の制御において環境衛生に基づく院内感染予防は重要である。特に病院環境における手洗い場排水口等の水周りは薬剤耐性菌が高頻度で検出される重要制御対象箇所であるが、清掃後も薬剤耐性菌が検出される報告も多数あり課題が多いことから、これまで最適な清掃法を検討・提案してきた。この度我々は、高頻度に使用する病院手洗い場において、次の清掃までの間、薬剤耐性菌の増殖を持続的に抑制させることを目的に、硬質表面で適用可能な簡易的な塗膜法及び最適な抗菌性担持法を検討した。

【方法】塗膜としては、排水口表面でも流水で流されず、低環境負荷素材でもあるセルロースナノファイバー（CNF）とアミノ変性シリコンによるピッカリングエマルジョンに着目した。また、抗菌剤としては、排水口表面に付着した薬剤耐性菌だけが表面で選択的に生残するリスクが低い種々の化合物を検討した。即ち、薬剤耐性菌として特に注目されている *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* の薬剤耐性菌株並びに感受性菌株を含む計 77 株を対象に様々な抗菌剤の最小発育阻止濃度（MIC）を評価し、薬剤耐性菌株と感受性菌株への各 MIC に差異が無いものを選択した。抗菌剤含有表面はスライドガラスに塗工液を塗布、乾燥させて形成した。抗菌性は処理表面に菌液を塗布し、ガラス処理面で挟んだ状態で清掃間隔を模して一晩培養した際の生残菌数で評価した。

【結果・考察】抗菌剤の選定について、4 級アンモニウム塩は構造の違いに関わらず、供した全ての化合物に関して、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）で感受性菌（MSSA）と比べて MIC が 8 倍程度高かった。薬剤耐性菌・感受性菌で MIC に差異が認められなかった抗菌剤のうち、Benzisothiazolinone: BIT を滑液表面に混入させて抗菌試験を実施した結果、供試した薬剤耐性菌株・感受性菌株全てにおいて検出下限以下となり、顕著な抗菌効果を確認した。以上より、本技術は対象表面の薬剤耐性菌制御に有効であると考えられた。

1-03

Novel Aztreonam-EDTA or Ceftazidime-Avibactam-EDTA combinations for successful eradication of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* catheter related biofilm infections

○Dhammika Leshan Wannigama¹、阿部 修一¹

山形県立中央病院 感染症内科¹

【Purpose】 Developing an effective therapy to overcome catheter-related biofilm infections of multidrug resistance (MDR) *Klebsiella pneumoniae* is an important therapeutic challenge that must be addressed urgently. Here, we explored use of EDTA combination with Aztreonam or Ceftazidime-Avibactam *in vitro* and *in vivo* against MDR *K. pneumoniae* biofilm infections.

【Methods】 Activity of Aztreonam or Ceftazidime-Avibactam combination with EDTA were evaluated against 450 MDR clinical isolates of *K. pneumoniae* via a novel high-throughput assay coupled with confocal microscopy to assess bacterial biofilm formation and killing. Further investigated its synergistic activity and ability to eliminate catheter-related biofilm were assessed using *in vivo* subcutaneous mouse catheter model.

【Results】 According to synergy testing of this study, novel Aztreonam-EDTA or Ceftazidime-Avibactam-EDTA combination were demonstrated to be significantly ($p<0.001$) effective in eliminating planktonic and mature biofilms *in vitro*, as well as eradicating MDR *K. pneumoniae* catheter-related biofilm infections in subcutaneous mouse catheter model *in vivo*. Both combinations revealed significant therapeutic efficacies in reducing bacterial load in internal organs and protecting treated mice from mortality.

【Conclusion】 Conclusively, this is the first *in vitro* and *in vivo* study to demonstrate that novel Aztreonam-EDTA or Ceftazidime-Avibactam-EDTA combinations provide favorable efficacy and safety for successful eradication of colistin-resistant *K. pneumoniae* catheter-related biofilm infections.

1-04

緑膿菌感染症の克服に向けた遺伝子標的型ファージ製剤の基盤技術の確立

○川口 智史¹、渡邊 真弥¹、劉 怡¹、崔 龍洙¹

自治医科大学 感染・免疫学講座 細菌学部門¹

【目的】日和見感染細菌の一種である緑膿菌は、薬剤排出ポンプの高発現やバイオフィルムの形成、外来性の薬剤耐性遺伝子の獲得によって耐性化し、難治性緑膿菌感染症を引き起こす。薬剤耐性緑膿菌感染症を克服するために新規治療薬の開発が重要であるが、低分子の候補化合物は減少傾向にあり、新しいブレイクスルーが必要である。近年、細菌に感染するバクテリオファージ（ファージ）が治療薬の候補として注目を集めている。また、分子生物学の急速な発展により、ファージを人工的に改変することでファージに付加価値を付与することが可能になった。そこで我々は、緑膿菌ファージに殺菌性物質を搭載した新しいファージ製剤の開発を目指している。本研究では、遺伝子配列特異的な殺菌作用を示す CRISPR-Cas13a を緑膿菌ファージカプシド内に搭載した抗菌カプシドを構築することで、標的遺伝子を持つ緑膿菌のみ殺菌する遺伝子標的型ファージカプシドを開発し、新規ファージ製剤開発のための基盤技術を確立する。

【方法】まず初めに、phiMS037 のカプシド内に DNA が移行するように設計したファージミドに、カルバペネム耐性遺伝子 *bla*_{IMP-1} に対して配列特異的な殺菌活性を示す CRISPR-Cas13a を搭載した Cas13a_IMP1 ファージミドを構築した。次に、Cas13a_IMP1 ファージミドを phiMS037 が溶原化している緑膿菌に形質転換することで、Cas13a_IMP1 ファージミドが phiMS037 カプシドに封入される抗菌カプシドを産生する宿主細菌を作製した。さらに、宿主細菌をマイトマイシン C に暴露することで抗菌カプシドを産生した。Cas13a_IMP1 ファージミドの遺伝子特異的な殺菌作用を *bla*_{IMP-1} 産生緑膿菌で評価した。

【結果】マイトマイシン C 暴露によって、抗菌カプシドを 10⁸ CFU/mL 得た。また、得られた抗菌カプシドを *bla*_{IMP-1} 遺伝子保有または非保有緑膿菌に感染させたところ、*bla*_{IMP-1} 遺伝子保有緑膿菌でのみ抗菌カプシドによる殺菌作用が確認された。つまり、抗菌カプシドによる緑膿菌の遺伝子配列特異的な殺菌作用に成功したことを示している。

【考察】本研究で構築した抗菌カプシドは、標的遺伝子を持つ緑膿菌の配列特異的な殺菌に成功した。抗菌カプシドは、CRISPR-Cas13a のスペーサーを変更するだけで容易に標的遺伝子変更することができる。そのため、新規治療薬としてだけでなく、遺伝子検査等の異なる用途で広範囲に応用できると考える。また、本技術を用いて、更に臨床応用に適したファージ製剤の開発を目指す。

2-01

緑膿菌バイオフィームにおける *recA* 高発現細胞の可視化と抗生物質耐性の確認

○鶴木 海緒¹、矢野 真弓²、伊澤 徹²、野村 暢彦^{2,3}、豊福 雅典^{2,3}

筑波大学生命環境学群 生物資源学類¹、筑波大学 生命環境系²、
筑波大学 微生物サステナビリティ研究センター³

【目的】多くの細菌は実環境中で、細胞と細胞外マトリクスからなるバイオフィームを形成する。これまで、バイオフィーム内部では多様な表現型の細胞や突然変異株が存在することが報告されている。このことは、近年問題視される抗生物質耐性菌の出現との関連性が予想される。DNA 修復を司る SOS 応答と抗生物質耐性獲得との関連が報告されている一方で、バイオフィーム中の SOS 応答が上昇していることが示唆される。そこで、本研究ではバイオフィーム内部での SOS 応答に着目した。SOS 応答のマーカーとして *recA* の発現を利用して、バイオフィーム内部での *recA* の局在性を解析した。さらに、フローサイトメーターを用いてバイオフィーム中に自然発生した *recA* 高発現細胞を採取し、その表現型の解析を試みることにした。

【方法】バイオフィーム研究のモデル細菌である緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa* PAO1) を用いて解析を行った。*recA* プロモーターレポータープラスミドを作製・導入した緑膿菌を用いて、バイオフィーム内部の *recA* 高発現細胞を可視化した。そして、バイオフィーム内部の *recA* 高発現細胞をフローサイトメーターにより分取し、抗生物質に曝露することで抗生物質耐性を検証した。

【結果】共焦点レーザー顕微鏡を用いた三次元観察の結果、*recA* 高発現細胞はバイオフィーム全体に一樣に存在するのではなく、局在が観察された。また、バイオフィーム中からフローサイトメーターにより *recA* 高発現細胞の分取を行う系を確立し、分取した細胞を抗生物質に曝露することで耐性の有無を検証した。

【考察】RecA 依存的な自然突然変異株の出現は DNA 損傷によって誘導されることから、バイオフィーム底面部に DNA ストレスを誘発する微小環境の存在が示唆された。これらの細胞が臨床における抗生物質耐性菌の発生要因の一因である可能性がある。

2-02

Leptothrix 属細菌の網目状ペリクル形成に關与する因子の同定

○小野 絵里香¹、山本 達也²、尾花 望^{3,4}、杉本 真也⁵、Utada Andrew S^{2,3}、
久能 樹²、野村 暢彦^{2,3}

筑波大学大学院 生命地球科学研究群¹、筑波大学 生命環境系²、
筑波大学 微生物サステナビリティ研究センター³、
筑波大学 医学医療系 トランスボーダー研究センター⁴、東京慈恵会医科大学 細菌学講座⁵

【目的】活性汚泥法では、好気性微生物叢を用い汚水中の有機物などを分解させている。ところが、糸状性細菌の異常増殖は、固液分離障害によって浄水効率を低下させる。そこで細菌を殺さず糸状成長を抑制することが求められている。糸状性細菌 *Leptothrix cholodnii* は、細胞表面から複合多糖鎖からなる無数の微小繊維を分泌し、それらが折り重なったチューブ状鞘構造を形成することで糸状成長する。また、静置培養により気液界面に特徴的な網目状ペリクルを形成することがわかってきた。そこで本研究では、*L. cholodnii* の遺伝子組換え系を構築し、破壊株を作製することでペリクル形成に關与する因子の同定を目的とした。

【方法】異種間接合伝達を行うため、*L. cholodnii* SP-6 株のファンピシン(Rif)耐性株 (以下 WT*) を取得し抗生物質による選択を可能にした。大腸菌 S17-1 株との異種間接合伝達による遺伝子導入により、WT* 株の遺伝子破壊を行った。遺伝子破壊は、ダブルクロスオーバーの相同組換えにより、目的遺伝子をカナマイシン(Km)耐性遺伝子に置き換えた。遺伝子破壊株は Km および Rif を添加培地で選択し、コロニー PCR で目的遺伝子の破壊を確認した。分泌微小繊維や鞘構造は、蛍光顕微鏡や大気圧走査型電子顕微鏡で観察した。また、気液界面に形成されるペリクルは、ズーム顕微鏡および自作観察システムで上方及び側面から継時観察した。

【結果】*Leptothrix* 属細菌は、極鞭毛で水中を泳ぐことが知られている。そこで極鞭毛欠損となる *flgA flgB* 遺伝子破壊株を作製したところ、遊泳出来なくなりペリクルを形成しなかった。また、分泌微小繊維の生合成に関わる糖転移酵素をコードする *lthA* 遺伝子の破壊株は、鞘構造を形成できず、WT* とは異なる模様のないペリクルを形成した。この *lthA* 破壊株のペリクルは、時間経過と共に細胞が蓄積することで崩壊したが、WT* のペリクルは細胞の集積が抑制されるため崩壊しなかった。

【考察】静置培養において、*Leptothrix* 属細菌の浮遊細胞は、極鞭毛を使って泳ぐことで気液界面に集積することがわかった。WT* 株においては気液界面に浮遊し続ける網目状ペリクルを形成する一方、鞘構造を形成しない *lthA* 破壊株はペリクルを形成するものの、その形状は異なり、ペリクルの成長に伴い崩壊した。このことから、鞘形成が網目状ペリクルの形成に重要であるとともに、酸素獲得に有利な気液界面上に存在し続けることにも關与していると考えられる。

2-03

皮膚細菌が形成する複合バイオフィルムの解析

○中山 瑞鵬¹、釣流 香織¹、野村 暢彦^{2,3}、A. S. Utada^{2,3}、尾花 望^{3,4}

筑波大学大学院 生命環境系¹、
筑波大学 生命環境系²、筑波大学 微生物サステナビリティ研究センター³、
筑波大学 医学医療系 トランスボーダー研究センター⁴

【目的】皮膚表面に常在する皮膚細菌は、複数種から成る複合バイオフィルム様の生活様式を示すと考えられる。また複合バイオフィルム中における異種細菌間相互作用は、宿主の健康や疾患に影響すると考えられるが、皮膚細菌の複合バイオフィルムの時空間的挙動に関する知見は乏しい。本研究では皮膚常在細菌である表皮ブドウ球菌(*Staphylococcus epidermidis*)とアクネ菌(*Cutibacterium acnes*)を用いて、皮膚細菌間相互作用が複合バイオフィルム形成に与える影響の解明を目的とした。

【方法】ヒトの皮膚表面上の皺の深さを計測し、皮膚の凹凸を簡易的に模倣したマイクロデバイスを作製した。共焦点レーザー顕微鏡を用いて、本デバイス上に形成された表皮ブドウ球菌およびアクネ菌のバイオフィルムを観察・解析した。

【結果】表皮ブドウ球菌単独および共培養時にはバイオフィルム形成が認められ、共培養時では単独培養と比較してバイオフィルム形成量が増加していた。共培養時のバイオフィルム底面部には、単独ではバイオフィルムを形成できないアクネ菌が定着していた。また、複合バイオフィルムでは表皮ブドウ球菌由来の細胞外 DNA 量が増加しており、本細胞外 DNA は複合バイオフィルムの細胞外マトリクスとして機能し、アクネ菌の定着に寄与していることが明らかとなった。また、平面上と凹凸表面上における複合バイオフィルム形成を比較したところ、凹凸表面上ではアクネ菌の存在割合が増加することが示された。

【考察】表皮ブドウ球菌とアクネ菌は協調的に強固な複合バイオフィルムを形成すると考えられ、皮膚の凹凸表面構造はアクネ菌の複合バイオフィルムへの定着量や、複合バイオフィルムの性状に影響を与えることが示唆された。

2-04

大腸菌の細胞外アミロイド線維 Curli の産生において分子シャペロン DnaK のヌクレオチド交換因子 GrpE は必須なのか？

○奈良 萌子^{1,2}、大瀧 琴音^{1,2}、杉本 真也^{2,3}、金城 雄樹^{2,3}

東京慈恵会医科大学 医学部医学科¹、東京慈恵会医科大学 細菌学講座²、
東京慈恵会医科大学 バイオフィーム研究センター³

【目的】 Curli は大腸菌を含む腸内細菌科細菌のバイオフィーム形成に重要な役割を果たす細胞外アミロイド線維である。Curli は主要成分 CsgA と補助成分 CsgB によって構成され、外膜にアンカーした CsgF を介して菌の表面に結合する。これらのタンパク質は、リボソームで合成されたあと、Sec 膜透過装置を通してペリプラズムへ輸送され、最終的に外膜に埋め込まれた CsgG のチャネルを通して菌体外へ分泌される。近年我々は、分子シャペロン DnaK が細胞質において CsgA の凝集を抑制し、CsgA がペリプラズムへ正しく輸送されるのを助けることを明らかにした (Sugimoto et al. Commun. Biol. 2018)。また、DnaK と協調して働く 3 つの J ドメインタンパク質のうち DnaJ と CbpA が Curli の産生において相補的に機能することを報告した (Sugimoto et al. J. Mol. Biol. 2021)。本研究では、DnaK の ADP/ATP 交換因子として機能する GrpE が Curli の産生において必須であるかについて検討した。

【方法・結果】 大腸菌 C600 株 (野生株) と DA259 株 (*grpE* 欠損株) を、コンゴレッドを含む寒天培地上で 3 日間培養し、Curli の産生を評価した。その結果、野生株はアミロイド線維に特徴的な赤色のコロニーを形成したが、*grpE* 欠損株のコロニーは赤色を呈さず、Curli の産生は認められなかった。次に、GrpE 発現プラスミドを用いて *grpE* 欠損株を形質転換し、Curli の産生を調べたところ、予想外なことに GrpE を発現しても Curli の産生は回復しなかった。一方、高温感受性を示す *grpE* 欠損株は、同じプラスミドを用いて GrpE を発現すると、野生株と同様に 43°C でも生育できるようになった。よって、*grpE* 欠損株のゲノム上には *grpE* の欠損以外に何らかの変異が存在する可能性が示唆されたため、PCR によって Curli の産生に関わる遺伝子の欠損を確認した。その結果、*grpE* 欠損株では *csgABDEFG* の増幅断片が得られず、これらの遺伝子を欠損していることが判明した。そこで、CsgABDEFG を共発現するプラスミドを構築し、*grpE* 欠損株に導入したところ、Curli の産生が回復した。さらに、DnaK と GrpE の相互作用が Curli の産生には必須ではないことを確認するために、GrpE と相互作用できない DnaK 変異体 (DnaK^{Δ28-33}) を *dnaK* 欠損株でプラスミドから発現したところ、熱感受性は回復しなかったが、Curli の産生は回復した。

【結論】 以上の結果より、DnaK は Curli の産生に必須であるが、DnaK の ADP/ATP 交換因子である GrpE は必須ではないことが明らかとなった。従来、GrpE は DnaK の機能において必須であると考えられてきたが、本研究により GrpE 非依存的な DnaK の生理機能を新たに見出すことができた。

2-05

黄色ブドウ球菌における細胞壁のアセチル化がバイオフィームに与える影響

○馬場 有夢^{1,2}、千葉 明生^{1,3}、小貫 友暉^{1,2}、山田 ほのり^{1,2}、金城 雄樹^{1,3}

東京慈恵会医科大学 細菌学講座¹、東京慈恵会医科大学 医学部医学科²、
東京慈恵会医科大学 先端医学推進拠点 バイオフィーム研究センター³

【目的】黄色ブドウ球菌はカテーテルやインプラントを介した感染症を引き起こす。このような感染症の多くはバイオフィームが関連しており、その形成機序の解明は新規の感染症対策に繋がる。黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌の細胞壁には壁タイコ酸 (Wall teichoic acid: WTA) が存在し、固体表面への接着といったバイオフィーム形成だけでなく、細胞分裂などの恒常性維持に関与している。このため WTA の欠損はバイオフィーム形成不全や分裂障害に伴う溶菌を引き起こす。黄色ブドウ球菌の WTA は、ペプチドグリカン層の N-アセチルムラミン酸の C6-水酸基に結合することで菌体から表出している。この水酸基は、細胞膜タンパク質の O-acetyltransferase A (OatA) によりアセチル化され、溶菌酵素リゾチームへの耐性を獲得し、生存性を高めている。本研究では OatA に着目し、細菌の表層構造の変化がバイオフィーム形成に及ぼす影響について調べた。

【方法】黄色ブドウ球菌 RN4220 株の OatA 欠損株と OatA 発現株を作製した。これらの細菌にバイオフィームを形成させ、Crystal violet 染色で形成量を測定した。形成されたバイオフィームから細胞外マトリクスを 1.5M NaCl を用いて抽出し、アガロースゲル電気泳動で核酸を検出した。また、生死菌染色を行ったバイオフィームの立体構造を共焦点レーザー顕微鏡で観察した。細菌から抽出した WTA はポリアクリルアミドゲル電気泳動で展開し、Alcian Blue 染色で検出した。病原性を評価するためにカイコ幼虫を用いた感染実験を行った。

【結果】バイオフィームの形成量は OatA の欠損では変化しなかったが、OatA の発現により減少し、その発現量に依存して剥がれやすくなった。細胞外マトリクスの解析では、OatA 発現株の細胞外核酸量が著しく増加し、自己溶菌の促進が示唆された。共焦点レーザー顕微鏡では、OatA 発現によりバイオフィーム内の生菌数の減少と細胞外核酸の増加が観察された。以上から、OatA のアセチル化が WTA の結合を競合的に阻害し、細胞壁への表出を減少させることが想定された。そこで OatA 発現株の WTA 量を調べたところ、著明な減少を認めた。また、感染実験では OatA 発現株は非発現株と比較し生存期間が有意に延長した。

【結論】生存戦略のために獲得した OatA を高発現させると、WTA の減少を介し、バイオフィーム形成量の低下と溶菌の促進という逆説的な現象を見出した。WTA 発現量を間接的に制御することで、様々なグラム陽性菌を標的としたバイオフィーム感染症対策の開発に寄与することが期待される。

3-01

ホスホマイシンが有効であった、ペースメーカー関連緑膿菌バイオフィーム感染症と
考えられた1例

○山森 温¹、小清水 直樹²、秋山 訓通²、鈴木 一周³、八木 さゆり⁴、半田 理沙⁴、
大石 瑞樹⁴、大畑 めぐみ⁴、松浦 紘生⁴、戸塚 美愛子⁵、小林 亜紀子⁵、中嶋 純平⁶、
柳本 将大⁶、増田 あかり⁶、梗田 和美⁶

藤枝市立総合病院 救急科¹、同 呼吸器内科²、同 心臓血管外科³、同 薬剤部⁴、
同 感染管理室⁵、同 細菌検査室⁶

【症例】87歳男性

【主訴】発熱

【既往歴】脳梗塞、高血圧、X-14年完全房室ブロックのためペースメーカー（PM）植え込み術

【生活歴】既喫煙30～35歳まで、飲酒歴日本酒1合/日

【現病歴】3日前からの発熱を主訴に、X年Y月29日当院受診、右腰背部叩打痛と膿尿があり、
尿路感染として入院。尿培養よりMRSAが検出されたため、Y+1月2日～14日までリネゾリドを
投与し改善した。Y+1月13日に右片麻痺が出現、頭部CTにて左視床梗塞と診断した。Y+1月23
日に悪寒戦慄を伴う39度台の発熱がみられ、血液培養から緑膿菌が検出された。感受性検査など
から、Y+1月24日からタゾバクタム/ピペラシリンを投与したが解熱せず、Y+1月26日からメロ
ペネムに変更するも解熱しなかった。ガリウムシンチグラフィを施行するも感染源は不明で、PM
関連の血流感染と考えられた。緑膿菌感染であり、感染制御チームは介入していたが、この時点で
抗菌薬適正使用支援チーム（AST）も介入することとなった。難治性感染であり、Y+2月8日から
ゲンタマイシンおよびレボフロキサシンの併用を提案し投与するも、やはり解熱は得られなかった。
感受性のある抗緑膿菌薬投与中にもかかわらず、血液培養検査は抗菌薬に感受性のある緑膿菌培養
陽性が持続した。効果もない一方、投与した抗菌薬の耐性化もみられなかったことから、抗菌薬と
緑膿菌が接していない状況、バイオフィームの関与などを疑った。バイオフィーム形成阻害作用を
期待して、感受性検査は耐性であったが、Y+2月23日よりホスホマイシン（FOM）を追加したと
ころ、その2日後より解熱した。Y+3月13日すべての抗菌薬を中止としたが、その後も再燃なく
経過し、リハビリ目的にて他院に転院となった。

【考察】本症例は感受性のある抗菌薬投与だけでは効果が得られず、感受性のないFOMの併用で
改善が得られたことから、緑膿菌が形成していたバイオフィームへのFOMの効果が治療が奏功し
た理由と考えた。今回ASTの介入において、バイオフィーム感染を起こしやすい緑膿菌が起炎菌
であったことよりFOM投与を提案したことが臨床的改善につながったと考えている。今後も難治
性感染症においては、バイオフィーム感染を念頭においてAST活動を行うことが、患者さんの利
益、施設の感染対策にも重要と考えられた。

3-02

新生児集中治療室にてアウトブレイクを起こした *C. parapsilosis* のバイオフィーム解析

○三宅 淳^{1,2}、後藤 憲志^{1,2}、坂本 透¹、岩橋 潤¹、木下 正啓²、太田 啓介³、渡邊 浩¹

久留米大学医学部 感染制御学講座¹、久留米大学医学部 小児科学講座²、
久留米大学医学部 解剖学講座 顕微解剖・生体形成部門³

【目的】カンジダ属はバイオフィームを形成しやすく、院内感染症の主要原因菌の一つである。*C. parapsilosis* はカンジダ属の中でも *C. albicans* に次いで二番目に血流感染症などの侵襲性感染症を起こしやすく、アウトブレイクの報告も多い。2020年9月、当院新生児集中治療室にて *C. parapsilosis* によるアウトブレイクが発生したため、Infection Control Team が介入し環境調査が行われた。保育器の加湿器から *C. parapsilosis* が分離され、同一性試験にて患者から分離された菌株と同一であったため加湿器が感染経路に関連していると考えられた。今回、我々はアウトブレイクや侵襲性カンジダ感染症を起こした *C. parapsilosis* の病原性の一つとしてバイオフィームに注目し、乾燥重量測定と電子顕微鏡による観察を行ったため報告する。

【対象・方法】対象は侵襲性 *C. parapsilosis* 感染症を発症した患者3名から得た3菌株と環境培養にて得た2菌株の計5株。それらに対してバイオフィームの乾燥重量測定、走査型電子顕微鏡でのバイオフィーム観察を行った。

【結果】乾燥重量測定では得られた5菌株は全てバイオフィームを産生しており、測定量に有意差はなかった。電子顕微鏡でのバイオフィーム観察では複数の菌体が一塊となり巨大なバイオフィームを形成しており、表面は滑らかではなかった。また、プレパラート表面に粘液状の細胞外マトリックスを多量に産生し粘稠度の高いバイオフィームを形成していた。

【考察】今研究で得られた *C. parapsilosis* はバイオフィームを産生しており、バイオフィームが病原性の一因と考えた。バイオフィームの測定量に有意差はなく、同一菌であったため差がなかったと考えた。我々が観察したバイオフィームの電子顕微鏡画像は既に報告されている *C. parapsilosis* のバイオフィームの画像と比べ、特異的な画像であった。アウトブレイクを起こした *C. parapsilosis* を実際に電子顕微鏡で観察した報告はなく、我々が観察し得た特徴が病原性に関わっていると考えた。発表では実際に得られた画像を供覧する。

3-03

ブラケット表面におけるバイオフィーム形成量の定量化について

○加藤 博之^{1,2}、泉福 英信^{3,4}、根岸 慎一^{1,4}

日本大学松戸歯学部 歯科矯正学講座¹、日本大学大学院 松戸歯学研究科²、
日本大学松戸歯学部 感染免疫学講座³、日本大学 口腔科学研究所⁴

【目的】口腔清掃は、歯表面のバイオフィームを物理的に除去できるが、完全に除去することはできない。特に、矯正歯科治療中に装着する固定式歯科矯正装置（マルチブラケット装置）は長期間口腔内に装置が介在するため、清掃が困難である。よって、歯の自浄作用および口腔清掃効果を低下させ口腔バイオフィームの蓄積量を増やしてしまう。その結果、マルチブラケット装置装着により初期齲蝕やホワイトスポットレジション（WSL）と呼ばれるエナメル質の脱灰が引き起こされ、バイオフィームは審美性を損なう最悪の影響があると歯科矯正治療上の問題点として指摘されている。口腔細菌叢は700種類を超える口腔微生物により形成され、その中で *Streptococcus mutans* は歯表面でバイオフィーム形成を誘導し、齲蝕の主な病因として注目されている。そこで本研究では *S. mutans* によるマルチブラケット装置表面へのバイオフィームの形成量を定量化し、ブラケット間で比較、検討を行うことを目的とした。

【方法】0.25%スクロースが含まれた Tryptic soy 培地（TSBs）において、*S. mutans* および、*S. mutans renG* 変異株を培養する。オートクレーブにかけたメタル、ポリウレタン、ポリアミドのブラケットをそれぞれ1個2個3個の群にわけ、各ブラケットが互いに重なることなく歯面接着面が底面方向を向くように *S. mutans renG* 菌体液中に浸漬させ、5%の CO₂ を含む大気において37°Cで一晩培養し、バイオフィームの形成を行う。Control 群として通常の *S. mutans* にも同様の実験を行う。リン酸緩衝生理食塩水（PBS）で洗浄を2回行い、蛍光試薬（ViviRen™）をPBSに溶解し、各群200μl浸漬させて遮光し、20分作用させて蛍光度{Luminescence (RLU)}を測定し、ブラケット表面におけるバイオフィームの形成量を計測した。

【結果】ブラケット表面に形成されたバイオフィームの量を蛍光度として測定でき、定量化することができた。ブラケットの個数が増えるほどバイオフィームの形成量が増加した。ブラケット表面におけるバイオフィームの形成量はポリアミド、ポリウレタン、メタルの順に高いことが明らかとなった。

【考察】ブラケット表面におけるバイオフィームの形成量に違いが出たことの原因として、表面性状が違うことが考えられる。メタルブラケットが安定して数値が出たことの原因としてはバイオフィーム形成時にブラケットがTSBsに浸漬しやすいためと考えられる。この方法を用いることで、矯正装置に形成されたバイオフィームを3次元的に定量化することができた。

3-04

Anticariogenic biofilm activity of dental material to reduce and prevent dentin hypersensitivity

○Niraya Kornsobut¹, Shoji Takenaka¹, Jutharat Manuschai¹, Maki Sotozono¹, Ryoko Nagata¹, Takako Ida¹, and Yuichiro Noiri¹

Division of Cariology, Operative Dentistry and Endodontics, Faculty of Dentistry & Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University¹

【Purpose】 Dentin hypersensitivity inhibitor can be expected to have an antimicrobial effect as well as suppressing hypersensitivity because it contains some metal elements in addition to fluoride ion. This study aimed to estimate the anticariogenic biofilm activity of dentin desensitizers using a modified Robbins device flow-cell system (MRD).

【Methods】 Two types of dentin desensitizers were used: (1) Silver diamine fluoride (SDF; Bee Brand Medico Dental), (2) Caredyne Shield including fluoro-zinc-silicate glass (CS; GC Corporation). A pair of human dentin slices with a thickness of 1.5 mm was prepared and mounted on the MRD. The specimen was treated with one of two test materials according to the manufacture's instruction, followed by mounting on the MRD. *Streptococcus mutans* biofilm was allowed to develop for 24 h at 37 °C under anaerobic condition. The morphological structure and the bacterial viability were analyzed using a confocal laser scanning microscopy (CLSM) and scanning electron microscopy (SEM). The number of viable cells on the specimen was determined by colony forming units (CFU) counting and adenosine triphosphate (ATP) bioluminescence assay. The elemental mapping of the fluoride, zinc, and silver ions in the material-dentin surface was analyzed using a wavelength-dispersive X-ray spectroscopy electron probe microanalyzer (EPMA).

【Results】 Biofilm formation on all test materials was inhibited in comparison with the control group. The viable cells on the sample were 11.6 ± 0.2 for SDF, 16.2 ± 0.2 for control of SDF, 13.0 ± 0.1 for CD, and 14.5 ± 0.02 log CFU for control of CD, respectively. Among all the test materials, SDF had the highest effect of suppressing bacterial adhesion. The ATP assay showed consistent results with CFU counting. CLSM showed that most of the microorganisms in the biofilm formed on the test materials were viable. EPMA analysis showed that the incorporation of ions into the dentin of all test materials was restricted on the dentin surface.

【Conclusion】 Silver diamine fluoride (SDF) incorporated both silver and fluoride ions exhibited superior antimicrobial properties when compared with Caredyne Shield (CD) containing fluoro-zinc-silicate glass.

3-05

Protocol establishment of *Porphyromonas gingivalis* biofilm and initial detection of extracellular Z-DNA in *Porphyromonas gingivalis* biofilm

○Zheng Yilin¹、Sitosari Heriati¹、Weng Yao^{1,2}、味野 範子³、福原 瑤子¹、池亀 美華¹、
弘田 克彦⁴、岡村 裕彦¹

岡山大学 学術研究院医歯薬学域 口腔形態学分野¹、岡山大学 学術研究院医歯薬学域
インプラント再生補綴学分野²、岡山大学病院 総合歯科部門³、高知学園短期大学 歯科衛生学科⁴

【Purpose】 To establish the best condition to develop the most stable bacterial biofilm of *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) and detect the extracellular Z-DNA in *P. gingivalis* biofilm.

【Methods】 After culturing *P. gingivalis* biofilm for 12 h/24 h/48 h/72 h/96 h, harvested biofilm was analyzed by Biofilm Safranin-staining Assay, LIVE/DEAD Biofilm Viability Assay and Scanning Electron Microscopy (SEM) Assay to establish the best condition for establishing the suitable *P. gingivalis* biofilm. Then the extracellular Z-DNA of *P. gingivalis* was detected by Immunological Fluorescence Assay (IFA) with antibody against Z-DNA.

【Results】 1. We found that 12 h and 48 h is a suitable period for observation of *P. gingivalis* biofilm. 2. We detected the extracellular Z-DNA inside of *P. gingivalis* biofilm.

【Conclusion】 Recent study suggested that a sort of extracellular DNA (eDNA) and DNA binding II (DNANII) proteins -based architecture were related with stabilization of extracellular polymeric matrix (EPM) in *Haemophilus influenzae* (*NTHI*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), and *Streptococcus mutans* (*S. mutans*). As biofilms of these bacteria matured, a conversion of DNA from B-DNA (DNase sensitive) to Z-DNA (DNase resistance) is induced in the eDNA of EPM. They also found that bacterial DNABII proteins could inactivate neutrophil extracellular trap (NET)-mediated bacterial killing function of polymorphonuclear leukocytes (PMNs) through conversion of host-derived B-DNA to Z-DNA. *P. gingivalis* is one of the major bacteria that causes periodontal diseases and can be detected in biofilm formed in gingival sulcus. Up until now, there is no report about DNA type conversion in *P. gingivalis* biofilm. Some researchers found DNase had little effect on the mature *P. gingivalis* biofilm matrix (48 h). Depend on this result, we suspected it might be Z-DNA in the matrix to protect biofilm from DNase. Therefore, we wanted to confirm whether Z-DNA existed in mature *P. gingivalis* biofilm matrix. Before this plan, keeping culture result of biofilm with same conditions plays an important role in next study. Because the result of biofilm culture is easier to be affected by many factors. For example, during our experiments, biofilm was progressively thicker and more complex as it matured, which also increased the risk of being rinsed in future wash steps. And biofilm formation is commonly considered to be a 4-step-cycle: 1. Bacterial attachment to a surface, 2. Microcolony formation, 3. Biofilm maturation and 4. Detachment of bacteria. After the dispersal, the bacteria may colonize new areas. However, the formation mode of this cyclic and nonlinear growth will also affect the comparison of experimental samples later. Therefore, another objective of this study was to examine the most optimum condition for *P. gingivalis* biofilm observation. Finally, we detected the extracellular Z-DNA in *P. gingivalis* biofilm. For next plan, more experiments should be still applied to further prove extracellular Z-DNA exists in *P. gingivalis* biofilm, such as DNase treatment, DNA-intercalating agent chloroquine treatment and IFA of B-DNA.

4-01

透析用機器の biofilm 汚染に対する sustainable な消毒法の評価

○大藪 英一^{1,4}、本田 和美¹、井上 有紀¹、市村 恭子¹、根岸 秀樹¹、熊谷 拓也¹、
志水 健夫¹、山崎 佑馬¹、宮澤 直也¹、小林 茜¹、富田 みずき¹、鎌野 千佐子¹、
川本 進也²、高久 俊³、野呂瀬 嘉彦⁴、森田 林平⁴

越谷大袋クリニック¹、独協医科大学日光医療センター 腎臓内科²、日本医科大学 医学教育セ
ンター³、日本医科大学 微生物学免疫学教室⁴

【背景】透析監視装置内の部品や配管は構造が複雑なため biofilm が形成されやすく、日々の洗浄消毒が汚染の制御に不可欠である。SDGs-持続可能な開発目標- 達成のためにこの領域でも環境負荷の少ない消毒への関心が高まっているが、biofilm に対する効果を見た報告はない。現在消毒には、メーカーの取扱説明書に従い次亜塩素酸ナトリウム(NaClO)が広く用いられているが、部品交換時には残留毒性を解消するための事後水洗に必要な時間が十分に取れず不向きである。

【目的】臨床応用もしくは試用されている、暴露後放置で水に戻る消毒法の biofilm に対する効果を検討する。

【方法】透析液から分離した *Methylobacterium radiotolerance* の懸濁菌と、EPA が抗菌活性評価法として認可した CDC-biofilm reactor を用い高 shear 圧下で形成した biofilm に、O₃・UV・熱水を 10 分間反応させた時の対数減数率 LRV を測定し NaClO と比較した。

【結果】O₃ 4ppm の懸濁菌に対する LRV は 3 であったが、biofilm に対しては LRV1、10ppm でも 1.8 であった。同様に UV 256nm 距離 2cm の懸濁菌に対する LRV は 1.9、biofilm には無効であり、いずれの方法に対しても biofilm は耐性を示した。一方、80°C熱水では懸濁菌・biofilm と LRV6 に達し、NaClO 1000ppm と同等以上であった。しかし温度の低下とともに効果は減弱し室温放置では LRV3 まで低下した。

【結論】耐熱性のある部品の場合には、80°Cを維持する方策があれば十分な効果が得られる。しかし熱に脆弱な部品の場合、O₃ や UV による消毒を化学消毒の代替とするには限界があると考えられた。

4-02

非結核性抗酸菌臨床菌株におけるゲノムワイドな遺伝子必須性の相違と低酸素
バイオフィーム形成との関係

○立石 善隆¹、松本 壮吉¹

新潟大学医学部 細菌学講座¹

【目的】肺非結核性抗酸菌症は、排菌性の活動性結核を上回る罹患率で急増している慢性難治性呼吸器感染症である。我々は、肺非結核性抗酸菌症の主要病原体 *Mycobacterium intracellulare* に焦点を当て、臨床菌株の比較ゲノム解析を行い、ATCC 標準株に対してトランスポゾンシーケンシング (TnSeq) による生存必須遺伝子・低酸素バイオフィーム形成必須遺伝子の同定を行った (Tateishi Y, Matsumoto S. BMC Microbiol. 2021, Sci Rep. 2020)。今回、患者由来臨床菌株に対する TnSeq により、ATCC 標準株と比較したゲノムワイドな遺伝子必須性の相違を検出し、低酸素バイオフィーム形成との関係について実験検討した。

【方法】臨床菌株として、比較ゲノム解析で異なるゲノム型に属した患者由来菌株 8 株、対照菌株として、ATCC 標準株である *M. intracellulare* ATCC13950 を使用した。Tn 変異株作製、ゲノム DNA 抽出、TnSeq のための DNA ライブラリー調整は既報の通り実施した (Sci Rep. 2020)。シーケンシングは新潟大学脳研究所の NextSeq500 を使用した (150 bp, single-end read)。菌の増殖試験・バイオフィーム形成試験は、1%酸素条件下で実施した。

【結果】ATCC 株と比較して臨床菌株で遺伝子必須性の高まった遺伝子を 121 遺伝子検出した。そのうち、9 遺伝子が、臨床菌株 3 株から 5 株で共通して検出された。遺伝子必須性の高まった共通遺伝子には、ATCC 標準株における低酸素バイオフィーム形成必須遺伝子である解糖系、グリシン開裂系、タイプ VII 分泌系の遺伝子が含まれていた。臨床菌株は ATCC 標準株に比べて、1%酸素条件下で早期に対数増殖に入った。また、臨床菌株は ATCC 標準株に比べて、1%酸素条件下で早期に低酸素菌膜型バイオフィーム (ペリクル) を形成した。

【考察】非結核性抗酸菌における菌株間での遺伝子必須性の相違は、低酸素環境に対する増殖適応性の差に関わることが示唆された。

4-03

低分子化合物による呼吸の活性化は黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成を阻害し
代謝リモデリングを誘導する

○奥田 賢一^{1,2}、金城 雄樹^{1,2}

東京慈恵会医科大学 医学部 細菌学講座¹、東京慈恵会医科大学 バイオフィルム研究センター²

【目的】黄色ブドウ球菌が形成するバイオフィルムは難治性感染症の原因となるため、効果的な制御法の開発が求められている。本研究では、化合物スクリーニングにより黄色ブドウ球菌に対するバイオフィルム形成阻害剤を取得し、その作用機序を明らかにすることを目的とした。

【方法】東京大学創薬機構の低分子化合物ライブラリーから黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成を阻害する化合物をスクリーニングした。ヒット化合物のバイオフィルム形成阻害活性を評価した後、抗菌薬感受性および種々の表現型に与える影響を以下に述べる手法により解析した。

【結果】スクリーニングにより黄色ブドウ球菌に対してバイオフィルム形成阻害活性を示す化合物 JBD1 を取得した。JBD1 は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含む黄色ブドウ球菌と表皮ブドウ球菌の複数の臨床分離株に対して高いバイオフィルム形成阻害活性を示した。また、JBD1 は黄色ブドウ球菌の細胞呼吸を活性化し、アミノグリコシド系抗菌薬に対する感受性を向上させることが明らかとなった。トランスクリプトームおよびメタボローム解析を行った結果、JBD1 存在下においてアミノ酸の合成や輸送に関連する遺伝子の発現低下と細胞内アミノ酸構成パターンの顕著な変化が観察され、JBD1 が黄色ブドウ球菌の代謝リモデリングを誘導することが示された。さらに、JBD1 によるバイオフィルム形成阻害、アミノグリコシド感性化、代謝リモデリングの効果は、いずれも過剰量のメナキノンの添加によって呼吸活性を抑制した条件下においては観察されないことを見出した。

【結論】JBD1 による黄色ブドウ球菌の細胞呼吸の活性化はバイオフィルム形成阻害、アミノグリコシド感性化、代謝リモデリングの引き金になっていることが示された。これらの知見は、黄色ブドウ球菌によって引き起こされるバイオフィルム感染症に有効な治療薬を開発する上で、黄色ブドウ球菌の細胞呼吸がターゲットになり得ることを示唆している。

4-04

無莢膜型インフルエンザ菌によるバイオフィルム産生に対する抗菌薬の効果について

○河野 正充¹、保富 宗城¹

和歌山県立医科大学 医学部 耳鼻咽喉科頭頸部外科¹

【目的】無莢膜型インフルエンザ菌 (NTHi) により産生されるバイオフィルムは、宿主免疫応答や抗菌薬からの逃避機構として重要であり、上気道における細菌感染の遷延化、難治化に関与している。本研究では、NTHi が産生するバイオフィルムに対する抗菌薬の有効性を *in vitro* で評価した。

【方法】NTHi のバイオフィルム産生量は 96 ウェルピンレプリケーターを用いたクリスタルバイオレット染色法にて、NTHi のバイオフィルム産生量を吸光度により定量評価した。抗菌薬曝露前後のバイオフィルム産生量およびバイオフィルム中の NTHi の生存率を評価した。

【結果】NTHi 標準株である IH-202 株は 96 ウェルプレートでの培養によってバイオフィルムを産生し、その量は経時的に増加した。アモキシシリンは、低濃度 (1/2MIC または MIC) で作用させた場合、バイオフィルムの新規形成および成熟バイオフィルムのいずれに対しても有意な抑制作用を認めず、バイオフィルム内の NTHi は生存していた。またアモキシシリンを高濃度で作用させたところ、新規のバイオフィルム産生を抑制したが、成熟バイオフィルムに対する抑制効果は認めなかった。一方で、キノロン系抗菌薬であるトスフロキサシンとガレノキサシンは、NTHi によるバイオフィルム形成および成熟バイオフィルムの著明な抑制効果を示した。またこれらのキノロン系抗菌薬はアモキシシリンと比較して、MIC 以下の濃度でもバイオフィルム内の NTHi を有意に多く殺菌した。

【結論】NTHi は、MIC レベルのアモキシシリンに暴露されても、バイオフィルム内で生存する。このことは、臨床現場において上気道感染症に対しアモキシシリンによる抗菌薬治療が奏功しない症例が存在する理由の一つである可能性がある。一方で、キノロン系抗菌薬は、NTHi のバイオフィルム形成の抑制効果と、成熟したバイオフィルムの破壊作用を有し、NTHi による上気道感染症例のアモキシシリンによる治療失敗例に対する第二選択薬となりうることを支持する基礎的知見となる。

4-05

新規チアゾリジンジオン誘導体のカンジダバイオフィームに対する殺菌効果について

○村上 圭史¹、瀬部 真由¹、小林 和瑚¹、岡部 加奈子²、山田 作夫²、近末 久美子²、
藤猪 英樹³、中尾 允泰⁴、佐野 茂樹⁴、安倍 正博⁵

川崎医療福祉大学 医療技術学部 臨床栄養学科¹、臨床検査学科²、慶応義塾大学 医学部
生物学教室³、徳島大学大学院 医歯薬学研究部 分子創薬化学分野⁴、血液・内分泌代謝内科学分野⁵

【目的】近年医療の進歩に伴う免疫抑制患者の増加や、高齢者の増加により、真菌感染症の患者は増加している。一方、現在日本で用いられている抗真菌薬の種類は限られており、その多くは静菌的な作用しか有していない。そこで、殺菌効果を有する新規抗真菌薬の開発が期待されている。我々はこれまでに、チアゾリジンジオンを基本骨格に持つ、抗がん剤の一つである SMI-4a が、*Candida albicans* に対し抗真菌活性を示すことを見出したが、その活性は弱かった。そこで、新たにチアゾリジンジオン誘導体を合成し、それらの *C. albicans* に対する抗真菌活性や殺菌効果、バイオフィーム形成菌に対する効果について検討を行った。

【方法】新規チアゾリジンジオン誘導体の *C. albicans* CAD1 株に対する最小発育阻止濃度(MIC)を、RPMI 培地を使用し、測定した。殺菌試験では、前培養した菌液を、サブローデキストロース培地にて 1.0×10^6 CFU/ml になるように調整し、化合物を 10, 25, 50 $\mu\text{g/ml}$ となるように添加し、37°C で振盪培養した。化合物添加直前と添加 2, 4, 6 時間後に、サブローデキストロース寒天培地に播種し、CFU を測定し、化合物添加直前の菌数を 100% として、各時間の生存率を算出した。バイオフィーム形成菌に対する効果については、24 穴平底プレートの各ウェルにセルデスク (13.5 mm ϕ : 住友ベークライト) を入れ、ムチンで処理し、YNBNP 培地で CAD1 株を 90 分培養後、YNB+20%グルコース培地で 37°C、24 時間培養することにより、セルデスク上にバイオフィームを形成させた。その後、50 $\mu\text{g/ml}$ の化合物を添加したサブローデキストロース培地に、セルデスクを 24 時間浸漬し、トリプシンでバイオフィームを剥離し、サブローデキストロース寒天培地に播種し、生菌数を測定した。

【結果】35 種類のチアゾリジンジオン誘導体のうち、MIC が 32 $\mu\text{g/ml}$ 以下となるものが 7 種類見出された。また、殺菌試験の結果、5 種類の化合物では、25 または 50 $\mu\text{g/ml}$ で殺菌効果を示し、特に 3 種類では強い殺菌効果を有していることが明らかとなった。この 3 種類の化合物について、バイオフィーム形成菌に対する殺菌試験を行った結果、2 種類の化合物では、強い殺菌効果を示した。

【考察】本実験結果から、新規チアゾリジンジオン誘導体は、*C. albicans* に対する新たな抗真菌薬となる可能性が期待される。

謝辞

第36回日本バイオフィルム学会学術集会の開催にあたり、多くの皆様からのご支援とご協力をいただきました。ここに厚く御礼申し上げます。

第36回日本バイオフィルム学会学術集会会長
舘田 一博（東邦大学医学部微生物・感染症学講座）

協賛企業一覧

共催セミナー

デンカ株式会社
bitBiome株式会社
ミヤリサン製薬株式会社
MeijiSeikaファルマ株式会社

広告掲載

アステラス製薬株式会社
栄研化学株式会社
MSD株式会社
株式会社LSIメディエンス
杏林製薬株式会社
グラクソ・スミスクライン株式会社
サラヤ株式会社
塩野義製薬株式会社
住友ファーマ株式会社
株式会社ツムラ
デンカ株式会社
東京化成工業株式会社
TOTO株式会社
ニプロ株式会社
ファイザー株式会社
富士フイルム富山化学株式会社
株式会社ミズホメディー

企業展示

デンカ株式会社

寄付

花王株式会社
サラヤ株式会社

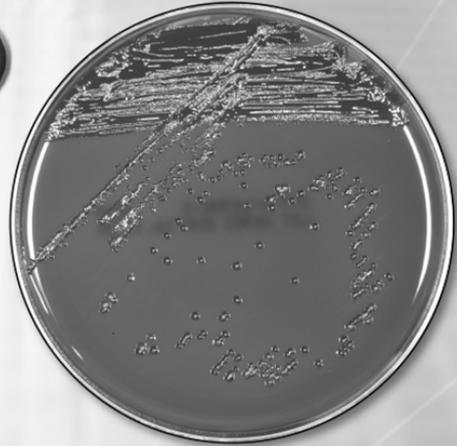
(2022年9月5日現在 50音順・敬称略)

嫌気性菌分離用

ポアメディア®ブルセラ寒天培地HKRS

嫌気性菌全般の分離・培養に

- ビタミンK₁、ヘミン添加
- ウサギ溶血液とヒツジ脱線維素血液を併用
- Prevotella* spp.、*Porphyromonas* spp.の黒色集落の鑑別に



Porphyromonas asaccharolytica
35℃、72時間、嫌気培養

製品名	貯蔵方法	有効期間	包装単位	製品コード	統一商品コード
ポアメディア®ブルセラ寒天培地HKRS	2~10℃ 遮光保存	4ヵ月間	5枚×2	E-MT01	026227702

嫌気性グラム陰性桿菌選択分離用

ポアメディア® PV加ブルセラ寒天培地 HKウサギ

口腔外科領域、呼吸器材料等のグラム陽性菌と混在する検査材料からの嫌気性グラム陰性桿菌の選択分離に

- ブルセラ寒天培地HKにパロモマイシン(P)とバンコマイシン(V)を添加
- 口腔外科領域、呼吸器材料等のグラム陽性菌と混在する検査材料に
- 1枚包装×10

製品名	貯蔵方法	有効期間
ポアメディア® PV加ブルセラ寒天培地 HKウサギ	2~10℃ 遮光保存	4ヵ月間

包装単位	製品コード	統一商品コード
1枚×10	E-MT02	026227719

嫌気性菌選択分離用

ポアメディア® PEA加ブルセラ寒天培地 HKウサギ

腸内細菌等の通性嫌気性グラム陰性桿菌と混在する検査材料からの嫌気性菌の選択分離に

- ブルセラ寒天培地HKにフェニルエチルアルコール(PEA)を添加
- 腸内細菌等の通性嫌気性グラム陰性桿菌と混在する検査材料に
- 1枚包装×10

製品名	貯蔵方法	有効期間
ポアメディア® PEA加ブルセラ寒天培地 HKウサギ	2~10℃ 遮光保存	4ヵ月間

包装単位	製品コード	統一商品コード
1枚×10	E-MT03	026227726

バクテロイデス・フラジリス選択分離用

ポアメディア® BBE寒天培地

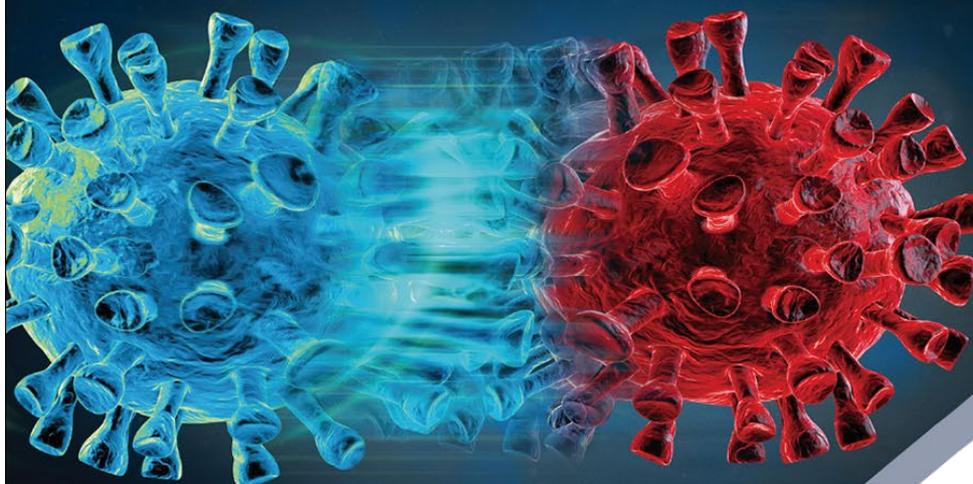
Bacteroides fragilis groupの選択分離に

- ビタミンK₁、ヘミン添加
- 胆汁、ゲンタマイシンによる選択分離
- エスクリン加水分解の観察が可能
- 1枚包装×10

製品名	貯蔵方法	有効期間
ポアメディア® BBE寒天培地	2~10℃ 遮光保存	4ヵ月間

包装単位	製品コード	統一商品コード
1枚×10	E-MT04	026227733

内容については、予告なく変更することがあります。予めご了承ください。



抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体

薬価基準未収載

生物由来製品 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

ゼビユデイ点滴静注液500mg

XEVDY for Intravenous Injection

ソトロビマブ(遺伝子組換え)注

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む注意事項等情報については電子添文をご参照ください。

製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

文献請求先及び問い合わせ先

TEL : 0120-561-007 (9:00~17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

PM-JP-SOT-ADVT-210001
作成年月2021年12月



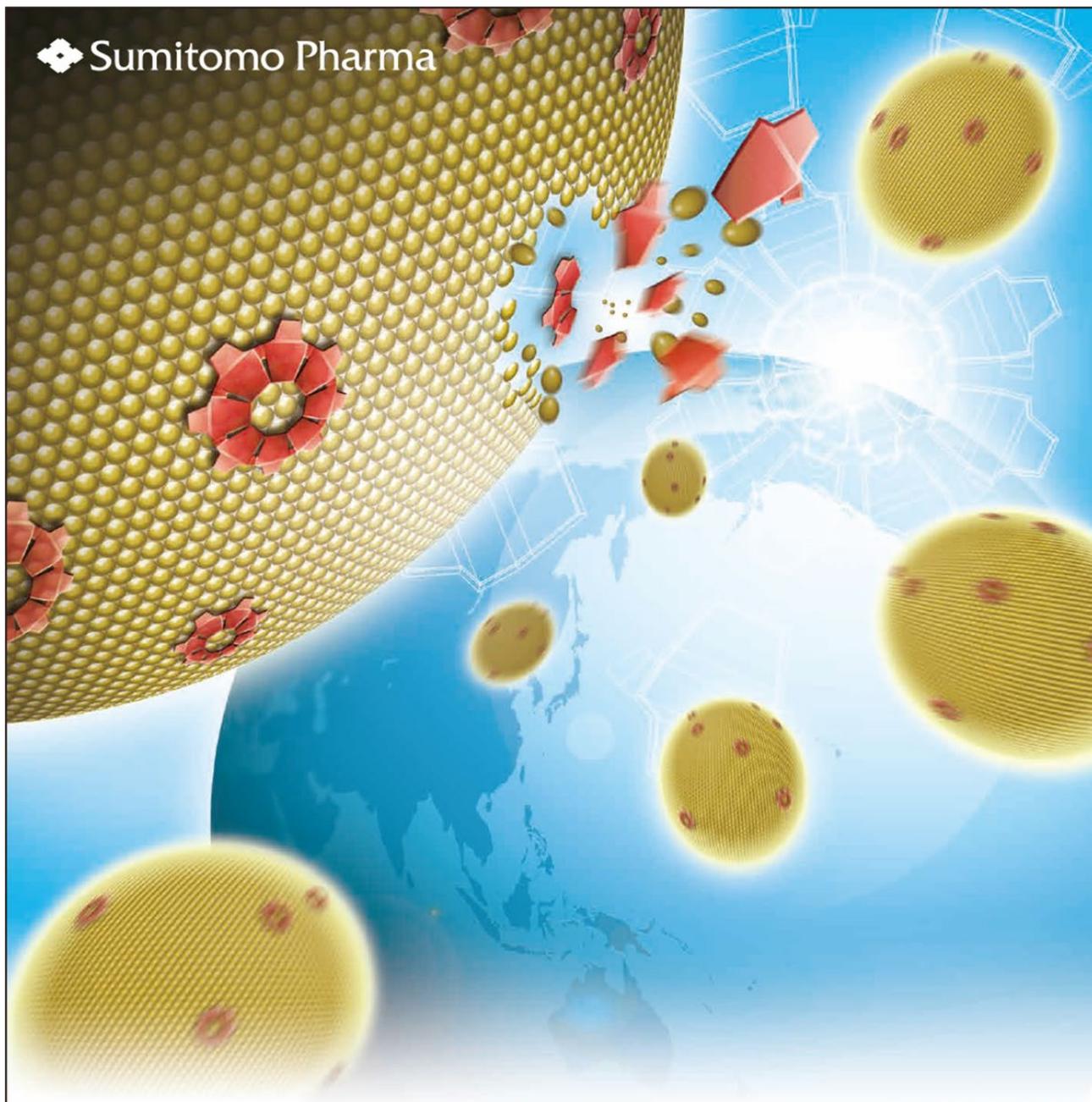
あしたの感染症と、 たたかっている。

感染症がこの世からなくなることはない。
パンデミックも、きっとまた起こる。
だからこそ、シオノギは逃げずに向き合い続けます。
その時私たちの創るワクチンが、治療薬が、
強く、強く、ひとつでも多くのいのちを守れるように。

薬ができることの、その先へ。



 Sumitomo Pharma



ポリエチレンマクロライド系抗真菌性抗生物質製剤
毒薬・処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

薬価基準収載

アムビゾーム[®] 点滴静注用**50mg**
注射用アムホテリシンBリポソーム製剤（略号:L-AMB） **AmBisome[®]**

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

製造販売元（文献請求先及び問い合わせ先）
住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間／月～金 9:00～17:30（祝・祭日を除く）
<https://sumitomo-pharma.jp/>

提携



2021.12作成

試験研究用

IntelliPlex™ システム

磁性マイクロディスクを用いた高感度・多項目同時測定システム

DNA・RNA・Protein検出を 自在にデザイン

多項目同時検出

(100項目以上/well)

高感度検出

(核酸:2-3コピー/反応、タンパク質:2-10 pg/mL)

詳細な原理についてはキ
コーテック株式会社のホー
ムページをご参照ください。



[https://www.kiko-tech.co.jp/
products/plexbio_microdisc/](https://www.kiko-tech.co.jp/products/plexbio_microdisc/)

- PlexBio社が独自開発した担体に「標的分子に対して特異的な核酸またはタンパク質」を自由選択し設計が可能
- 複数のウイルスや細菌の遺伝子、抗体などのタンパク質を検出するのに最適



PlexBio™ 100 Analyzer RUO



IntelliPlex™ 1000
π Code Processor RUO

[お問い合わせ先] <https://kiko-tech.co.jp/contact/>

国内総代理店

デンカ株式会社

〒103-8338 東京都中央区日本橋室町2-1-1

国内販売店

キコーテック株式会社

〒562-0036 大阪府箕面市船場西三丁目10番3号
TEL 072-730-6790 FAX 072-730-6795

製造元

PlexBio Co., Ltd.

6F-1, No. 351, Yangguang St., Neihu Dist.,
Taipei City 11491, Taiwan

●本製品は研究用機器のため、診断目的には使用できません。 ●本製品は台湾にあるPlexBio社の製品です。 RUO-220204-01

TOTO

3つのびっくリーン技術。



使うたび除菌

便器もノズルも便座も、自動除菌で清潔つづく

きれい除菌水[※] 



CeFiONtect

汚れツルリン

約1200℃で焼き上げた、ナノレベルになめらかな陶器表面だから、汚れがツルっと落ちてずっときれい
セフィオンテクト / プレミスト / トルネード洗浄



おそうじ超ラク

凹凸をそぎ落としたカタチで、便器フチ裏もないから
サッとひとふき、お手入れかんたん
フチなし形状 / お掃除しやすいデザイン

※きれい除菌水は、汚れを抑制するもので清掃不要になるものではありません。便座裏は、先端部分にきれい除菌水のミストを噴霧します。除菌効果は実使用での実証結果ではありません。すべての菌を除菌できるわけではありません。

商品のお問い合わせは
TOTOお客様相談室 ☎ 0120-03-1010 受付時間 9:00～17:00
(夏期休暇・年末年始を除く)

ネオレスト 商品ページ
<https://jp.toto.com/products/toilet/neorest>





ワクチンで、守れる幸せがある。



まだないくすりを
創るしごと。

世界には、まだ治せない病気があります。

世界には、まだ治せない病気とたたかう人たちがいます。

明日を変える一錠を創る。

アステラスの、しごとです。

www.astellas.com/jp/

明日は変えられる。

 **astellas**
アステラス製薬株式会社

INVENTING FOR LIFE

人々の生命を救い

人生を健やかにするために、挑みつづける。

MSD株式会社 www.msd.co.jp 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア

 **MSD製薬**

INVENTING FOR LIFE

Good Health Creator, MEDical+sciENCE

Medical Scienceによる健康で安心な社会の創造に向けて貢献します

LSIメディエンス

臨床検査 / 健康診断サポート / 診断薬・機器 / 創薬支援 /
食の安全サポート / ドーピング検査

2019年8月1日から株式会社LSIメディエンスは
PHCホールディングス株式会社のグループ企業となりました。

〒101-8517 東京都千代田区内神田一丁目13番4号



ニューキノロン系経口抗菌剤

薬価基準収載

処方箋医薬品^{※1}
ラスクフロキサシン塩酸塩錠



ラスビック[®]錠 75mg

Lasvic[®] Tablets 75mg

略号:LSFX

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

ニューキノロン系注射用抗菌剤

薬価基準収載

創薬、処方箋医薬品^{※1}
ラスクフロキサシン塩酸塩注射液



ラスビック[®]点滴静注 150mg
キット

Lasvic[®] Intravenous Drip Infusion Kit 150mg

略号:LSFX

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む注意事項等情報等については電子添文をご参照ください。

杏林製薬株式会社 東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地 (文献請求先及び問い合わせ先:くすり情報センター)

作成年月:2022.2

サラヤは医療現場における感染対策をサポートします。

商品の詳しい情報は
こちらから▶



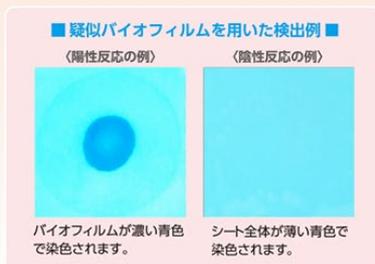
創傷ケアから治療まで

CCSTEPS バイオフィルム検出ツール

「創傷治癒を阻害する」とされるバイオフィルムを臨床で簡便に可視化します。
バイオフィルムの有無の判断により適切な創部管理を
提供することが可能となり、創傷治癒の促進に貢献します。



検出まで約2分！
負担の少ない検出方法でバイオフィルム検出



CCステップス
検体採取用メンブレンシート
20枚入 (50mm×50mm)



CCステップス
バイオフィルム
検出用染色液
125mL



CCステップス
バイオフィルム
検出用前処理・脱色液
250mL

SARAYA サラヤ株式会社 <https://med.saraya.com/>

〒546-0013 大阪市東住吉区湯里2-2-8 TEL. (06) 6797-2525
【資料請求先】TEL. (06) 4706-3938 (学術部) (受付時間: 平日9:00~18:00)

株式会社ツムラの医療関係者向けサイト

TSUMURA MEDICAL SITE

<https://medical.tsumura.co.jp>

漢方情報を
ネットから！



セミナーや講演会、
動画コンテンツなど
さまざまな漢方情報が
ご覧いただけます。



ご登録は
こちらから

<https://medical.tsumura.co.jp/reg>

Web講演会の参加申し込みや視聴予約、
オンデマンド動画のご視聴には会員登録が必要です。
医療関係者の皆様のご登録をお願いします。



New

TCI
LIFE SCIENCE

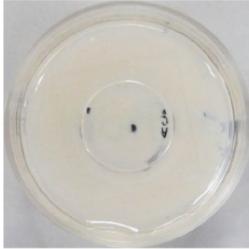
バイオフィルム透明化試薬 iCBiofilm

Clearing Reagent iCBiofilm-H1 [for Biofilm]

8mL 9,000円 [T4031]

Clearing Reagent iCBiofilm-H2 [for Biofilm]

8mL 10,000円 [T4032]



PBS 添加



iCBiofilm 添加

特長

- 本製品を添加するだけでバイオフィルムを透明化
- 様々な菌種のバイオフィルムに対応可能
- 透明化後のバイオフィルムは、光シート顕微鏡 (LSFM) や共焦点レーザー顕微鏡 (CLSM) によって3次元で観察可能

本製品は、東京慈恵会医科大学の杉本真也 准教授らの技術指導により製品化されました。

詳細はTCIのウェブサイトで



or <https://bit.ly/3spmX3M>

TCI 東京化成工業株式会社

お問い合わせは 本社営業部 Tel: 03-3668-0489 Fax: 03-3668-0520
大阪営業部 Tel: 06-6228-1155 Fax: 06-6228-1158

[facebook.com/tci.jp](https://www.facebook.com/tci.jp)

www.TCIchemicals.com

twitter.com/TCI_J



イオンレス® (次亜塩素酸水) シーエルフアイン®

室内噴霧による
浮遊菌除菌、浮遊ウイルス減少

付着菌除菌、付着ウイルスの減少

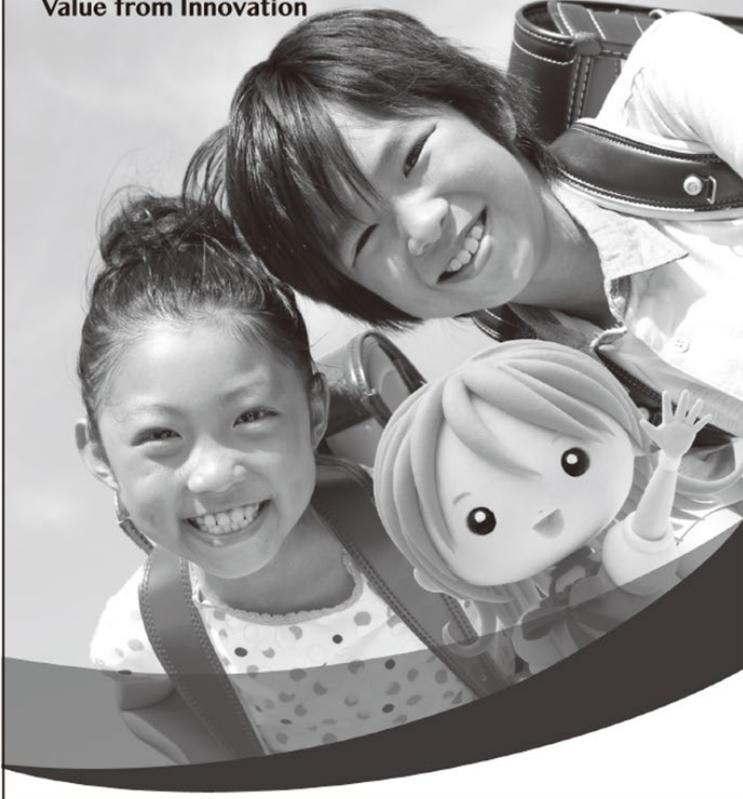
ドアノブ、手すり、壁や窓など
手の触れるところに

(資料請求先)

 NIPRO

販売 ニプロ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号

FUJIFILM
Value from Innovation



ニューキノロン系経口抗菌製剤 【処方箋医薬品】 薬価基準収載

オゼックス[®]錠小児用 60mg

日本薬局方 トスフロキサシントシル酸塩錠

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等については添付文書をご参照ください。

製造販売元

富士フイルム 富山化学株式会社

資料請求先：〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビル TEL.03(5250)2620
ホームページ：http://fmc.fujifilm.co.jp/

2019年5月作成



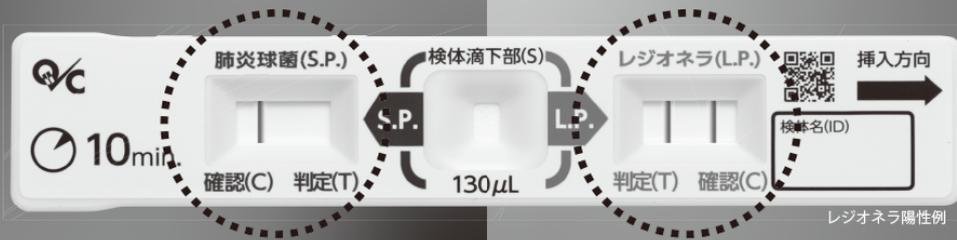
脳脊髄膜炎起炎菌抗原多糖抗原キット・レジオネラキット

より早く、より確かに

クイックチェイサー[®]肺炎球菌/レジオネラ

体外診断用医薬品 承認番号 22900EZ00028000

肺炎球菌とレジオネラを同時に検出



- 陽性判定 5分から
- 使いやすい 専用スポイト 付属
- 検体を 滴下するだけの 簡単操作
- スマート QCリーダー 対応

小さく軽い簡単操作

試料滴下後のテストプレートを判定ヒーター内蔵で低温時も安心測定
検査結果は自動でプリントアウト

デンシトメトリ分析装置
スマートQCリーダー[®]

特定保守管理医療機器
届出番号 41B2X10001000005



MIZUHO MEDY Co., Ltd.
https://www.mizuho-m.co.jp

■製造販売元

株式会社 ミズホメディ
佐賀県鳥栖市藤木町5番地の4

学術担当窓口 お客様専用 外線(受付時間) 9:00~12:00 13:00~17:00
☎ **0120-12-4636**



【事務局】

〒143-8540 東京都大田区大森西5-21-16

東邦大学医学部 微生物・感染症学講座

TEL : 03-3762-4151 (内線2396) FAX : 03-5493-5415

E-mail : biofilm-36@ml.toho-u.jp