

## 実験動物におけるブドウ球菌感染症の宿主特異性

佐々木崇

札幌医科大学医学部動物実験施設部

### 要約

実験動物学的に重要なブドウ球菌感染症は、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) 感染症を指す。本菌種は、免疫学的に正常な動物では保菌・感染していても発病には至ることは稀であるが、免疫不全動物では日和見病原体として本菌種の保菌状況を注視する必要がある。各種実験動物ブリーダーは微生物モニタリング成績を公開し、販売している。本稿では、ヒト、家畜、愛玩動物、実験動物におけるブドウ球菌属菌の宿主特異性、黄色ブドウ球菌感染症の病態、遺伝子型分布、Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の動向について紹介する。また、黄色ブドウ球菌研究における様々な実験動物種を用いた研究について触れ、マウスをモデル動物として用いる動物実験が抱える課題と展望を概説する。

### 1. はじめに

*Staphylococcus* (ブドウ球菌) 属は、通性嫌気性グラム陽性球菌であり、皮膚常在細菌の構成メンバーの一つとして知られている。本属菌には現在まで、47 菌種が分類記載されている [1]。本属は、ウサギ血漿を凝集する表現系により、コアグラージェ陽性ブドウ球菌 (Coagulase-positive staphylococci; CPS)、コアグラージェ陰性ブドウ球菌 (Coagulase-negative staphylococci; CNS) に大別され、前者が病原性の観点で重要視されている。黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) は前者に含まれる。一般に宿主動物種により本属分離菌種は異なる。主な常在部位は、鼻前庭、腋窩、鼠径部、外陰部の皮膚組織であるが、宿主動物種により多様性があり、感度良く菌分離できる部位は異なっている [2]。

本稿では、ヒトと各種動物におけるブドウ球菌種の違い、黄色ブドウ球菌株の遺伝子型の宿主特異性と感染病態、薬剤耐性菌 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の動向について紹介する。また、ヒトの黄色ブドウ球菌感染症研究における様々な実験動物種を用いた研究を紹介し、マウスをモデル動物として用いる動物実験が抱える課題と展望について考察する。

### 2. ヒトのブドウ球菌感染症

ヒトにおいて最も高い宿主特異性を示す本属菌種は、CNS 種 *S. epidermidis* (表皮ブドウ球菌) である [3]。その他、CPS 種は *S. aureus*、CNS 種は *S. lugdunensis*、*S. haemolyticus*、*S. saprophyticus*、*S. warneri*、*S.*

*hominis*、*S. capitis*、*S. caprae* が健常人から菌分離される (表 1) [4]。

黄色ブドウ球菌は、健常人の約 3 割が鼻腔内保菌する常在菌であるが、病原性が高く様々な病原因子を持つためよく研究されている。黄色ブドウ球菌は、皮膚、軟部組織、尿路、呼吸器、循環器、骨組織、カテーテル等の医療デバイス関連部位など、多様な臓器に感染症を惹起し、術創感染、菌血症、骨髄炎、感染性心内膜炎、毒素性ショック症候群、食中毒など、様々な感染病態を呈し、時に致死的である [5]。一方、本菌種は薬剤耐性菌としても重要であり、院内感染症及び市中感染症として MRSA が世界的に蔓延している。ヒトに保菌・感染を起こす黄色ブドウ球菌株は、極めて多様な遺伝子型を示す。

CNS 種は非病原性と考えられているが、カテーテル、人工関節、人工弁等のインプラントをもつ易感染状態にある入院患者では、*S. epidermidis*、*S. capitis*、*S. haemolyticus* 等によるデバイス関連感染症がしばしば起こる。*S. lugdunensis* による感染症は重篤化することが知られている [6]。また、*S. saprophyticus* は女性の尿路感染症においてしばしば菌分離される [7]。

### 3. 動物におけるブドウ球菌感染症と MRSA の動向

ブドウ球菌属は、哺乳類の皮膚常在細菌の一つとして知られている。鳥類や爬虫類からもしばしば菌分離される。種レベルあるいは株レベルで一定の宿主特異性を示すことが知られている (表 1)。CPS 種は 7 種の菌種記載がある。*S. aureus* は広域な宿主域を示すが、次に示す *S. hyicus* (ブタ)、*S. pseudintermedius* (イヌ、

表1 本稿で扱った動物種と関連ブドウ球菌例

動物種	CNS	CPS
ヒト	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. lugdunensis</i> , <i>S. haemolyticus</i> <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. warneri</i> , <i>S. hominis</i> <i>S. capitis</i> , <i>S. caprae</i>	<i>S. aureus</i>
ウシ	<i>S. xylosum</i> , <i>S. chromogenes</i> , <i>S. haemolyticus</i> <i>S. sciuri</i>	<i>S. aureus</i>
ブタ	<i>S. chromogenes</i>	<i>S. aureus</i> , <i>S. hyicus</i>
ウマ	<i>S. xylosum</i> , <i>S. equorum</i> , <i>S. sciuri</i> <i>S. cohnii</i> , <i>S. hominis</i>	<i>S. aureus</i> , <i>S. delphini</i>
イヌ	<i>S. hominis</i> , <i>S. sciuri</i> , <i>S. lentus</i> <i>S. cohnii</i>	<i>S. pseudintermedius</i> , <i>S. schleiferi</i>
ネコ	<i>S. felis</i> , <i>S. sciuri</i> , <i>S. lentus</i>	<i>S. aureus</i> , <i>S. pseudintermedius</i> , <i>S. schleiferi</i>
マカクザル	<i>S. warneri</i>	<i>S. aureus</i>
ウサギ	unknown	<i>S. aureus</i>
マウス	unknown	<i>S. aureus</i>
ラット	unknown	<i>S. aureus</i>

稀にネコ), *S. schleiferi* (イヌ, 稀にヒト), *S. delphini* (イルカ, ウマ, ミンク, ハト), *S. lutrae* (カワウソ), *S. intermedius* (ハト) には, 厳密な宿主特異性がみられる [8]。このように, ブドウ球菌属内には, 広い宿主域を示す種と宿主特異的な狭域種が存在し, 宿主常在細菌叢において複数種が混在している。それゆえ, 常在菌としても感染症起因菌としても, 動物種ごとに分離菌種は異なる。

黄色ブドウ球菌は, 様々な宿主動物に保菌・感染を示すが, 遺伝子型により一定の棲み分けが見られる。それゆえ, 異宿主間をまたぐ黄色ブドウ球菌感染症伝播は健全個体では稀なため, 現在のところ黄色ブドウ球菌感染症を人獣共通感染症として扱うべきか, 議論が分かれている [9]。しかしながら, 易感染状態にある患者で起こる異宿主間 MRSA 伝播は, 多剤耐性の側面から公衆衛生上注視されている。以下に, 黄色ブドウ球菌感染症における臨床所見, 遺伝子型, MRSA の動向について, 動物種別に概説する (表2)。遺伝子型は, 黄色ブドウ球菌の7つのハウスキーピング遺伝子 (*arcC*, *aroE*, *glpF*, *gmk*, *pta*, *tpi*, *yqiL*) の部分塩基配列に基づく Multi-locus sequence typing (MLST) による Sequence type (ST) および Clonal complex (CC) で表記した [10]。

### 3-1. ウシ

乳房炎は, *S. aureus* が原因菌の一つである。常在菌としてウシに適応した特定の遺伝子型を示すクローンの存在が知られ, 地域差も見られる [11]。一牧場で発症した複数個体で同一遺伝子型の菌株が検出されるため, 古くから伝染性乳房炎と呼称されてきたが, ウシ適応株の内因性感染であることも否定できない。*S. aureus* による乳房炎は, グラム陰性菌による症例と比べ臨床症状は無いが, 緩やかである

が, 肉眼的無症状でも, 乳中の細胞数・菌数増加, 泌乳量減少を呈し, 慢性経過を辿る。発生頻度が高く, 抗菌薬治療に反応が悪いため, 産業被害は細菌性乳房炎中最も大きい。本邦とは異なり海外では MRSA 分離報告はあるが, 頻度は極めて低い [12]。

### 3-2. ブタ

滲出性表皮炎は, 滲出液により体表面が土壤にまみれるため, ススで汚れたような外観から, スス病とも呼ばれるブドウ球菌症の一つである。原因菌は *S. hyicus* であるが, ごく稀に *S. aureus* にも起因する。分離株の表皮剥奪毒素保有が疾患発症と関連している。ブタに適応した特定の遺伝子型を示す *S. aureus* クローンの存在が知られている [13]。MRSA は主に畜産豚において問題となり, 欧米では ST398, アジアでは ST9 の遺伝子型を持つ MRSA クローンが分離され, これらの遺伝子型を示す MRSA は家畜関連 MRSA (Livestock-associated MRSA; LA-MRSA) と呼称される。LA-MRSA は, 家畜適応株が *mecA* 遺伝子を獲得して MRSA 化し, ヒト由来 MRSA 株中では稀なため, 起源はヒトではなく家畜と考えられている。成長促進剤としての抗菌薬使用と家畜豚における MRSA 発生との関連が示唆されている [2, 13, 14]。国内外における実験動物用ブタでは MRSA の分離報告はないが, ブリーダーや動物実験施設における繁殖施設でも今後の耐性菌動向に警戒する必要がある。

### 3-3. ウマ

蜂窩織炎(フレグモーネ)は様々な細菌で起こるが, ブドウ球菌属によるものでは *S. aureus* が原因菌種であり, MRSA であることも珍しくない。多くはその国・地域に流行するヒト院内感染型 MRSA クローンであり, ヒトの市中感染型 MRSA でしばしば見られる

表2 動物における黄色ブドウ球菌感染症, 主な遺伝子型, MRSA の動向

動物種	臨床的所見	病因等	主な遺伝子型※	MRSA 動向	文献
ウシ	乳房炎	伝染性乳房炎と呼称、泌乳期に多い 潜在性乳房炎、慢性 症状が主 抗菌薬治療に反応が悪く、産業被害大	国内：ST352, ST705 海外：CC97, ST126, ST133 地域差が見られる	MRSA の発生は極めて稀	[11, 12]
ブタ	稀に滲出性表皮 炎 (スス病)	分離株は表皮剥奪毒 素保有	ST5, ST9, CC398, ST433, CC97	LA-MRSA の遺伝子型には地域 差がある：CC398 (欧米), ST9 (アジア)	[2, 13, 14]
ウマ	創傷感染, フレ グモナーネ等	ウマの本属感染症の 大部分を占める	ST1, ST8, ST97, ST133, ST188, ST522	その国・地域のヒト院内型ク ローン LA-MRSA (CC398) の reservoir となる	[15, 16]
イヌ	保菌・感染は極 めて稀	極めて稀	イヌ適応クロー ンはない	MRSA 感染症は極めて稀 実験動物用個体からの分離報 告はない	[8, 18-21]
ネコ	創傷感染, 尿路 感染 子宮蓄膿症等	ネコの本属感染症の 大部分を占める	ST133, ST5 他, 多様	その国・地域のヒト院内型ク ローン, 他 イヌと異なり, MRSA 感染症 が多い 実験動物用個体からの分離報 告はない	[21]
マカクザル	ヒトと同等の高 率な鼻腔内保菌 肺炎, 壊死性口 内炎	多様な感染病態 日和見感染, デバイ ス関連感染	CC45 (ST2099, ST2100, ST2134) CC1 (ST2094) 他, 多様	実験動物繁殖施設での高率な 保菌 (ST188-MRSA)	[22, 23]
ウサギ	化膿性皮膚炎, 皮下膿瘍 足皮膚炎, 乳腺 炎	High virulence (HV) 株が存在 食肉用個体生産場 での集団感染	ST121	実験動物用個体からの分離報 告はない 食肉用個体は, LA-MRSA (CC97) の reservoir となる	[24-27]
マウス	保菌していても 発症は稀	免疫不全動物におい て多様な感染病態 死亡することは稀	CC88 (ST88, ST78), CC15 (ST15)	実験動物用個体からの分離報 告はない	[28-31]
ラット	保菌していても 発症は稀	免疫不全動物におい て多様な感染病態	CC88, CC15	実験動物用個体からの分離報 告はない 農場周辺野生個体は LA-MRSA (CC398) の reservoir となる	[32, 33]

※遺伝子型は, 黄色ブドウ球菌の Multi-locus sequence typing (MLST) による Sequence type (ST) および Clonal complex (CC) で表記 [10]。

ST8-MRSA や, LA-MRSA も分離される [15, 16]。高額な血統馬に対しては, 薬価の高い第三世代セフェム系やニューキノロン系抗菌薬が積極的に使用されており, それが高リスク因子となっている可能性がある。

### 3-4. イヌ

本属菌感染症の9割は *S. pseudintermedius* が占める [17]。 *S. schleiferi* も起因菌としてしばしば分離される [18]。これらの2菌種は, ヒトにおける *S. aureus* 同様,

イヌの様々な臓器で多様な病態を惹起する。近年, メチシリン耐性 *S. pseudintermedius* (MRSP) が世界的に蔓延し, その流行クローン ST71-MRSP は抗MRSA薬を除くと, 経口薬ではミノサイクリン, リファンピシンなど, 限られた薬剤にしか感受性が残されていない多剤耐性菌である [19]。メチシリン耐性 *S. schleiferi* (MRSS) の分離頻度も高まっている [18, 20]。イヌに適応した特定の遺伝子型を示す *S. aureus* クローンは現在確認されておらず, 保菌, 感染とも極めて稀であり, *S. aureus* はイヌからはほとんど菌

分離されない。それゆえ、イヌが公衆衛生上 MRSA の汚染源になることもない [21]。大手細菌検査機関で MRSA と同定されたケースのほとんどは MRSP であり、菌種誤同定による公衆衛生上の誤解が生じている [8]。したがって、人工関節等のインプラント感染で真の MRSA が分離された場合、術中の医原性感染が疑われる。実験動物用イヌからの MRSA 分離報告はない。

### 3-5. ネコ

ブドウ球菌感染症は *S. aureus* が大部分を占め、創傷感染、皮下膿瘍、尿路感染、子宮蓄膿症等、様々な感染病態を呈す。愛玩動物として飼育されているネコは、宿主として多様な *S. aureus* クローンの適応を許しており、ネコ適応クローンは多数確認されている。ネコは MRSA 感染症も多く見られ、イヌとは対照的である [21]。遺伝子型はその国・地域に流行するヒト院内型 MRSA が半数以上を占め、その感染源はヒトと考えられる。ヒトの市中型 MRSA である ST8-MRSA やそのバリエーションもネコからしばしば分離される。実験動物用ネコからの MRSA 分離報告はない。

### 3-6. マカクザル

マカクザルは、*S. aureus* の自然宿主の一つとして知られ、肺炎や壊死性口内炎など、様々な日和見感染症を起こす [22]。実験動物用にブリーディングされたアカゲザルの本菌種の鼻腔内保菌は、ヒトと同程度の高い率を示す。アカゲザル適応 *S. aureus* クローンの遺伝子型は CC45 および CC1 と、ヒトでしばしば分離される系統であるが、詳細なゲノム比較によればヒト適応クローンのバリエーションであり、宿主固有の進化を遂げていることが示唆されている。しかし、鼻腔内保菌率の高さや多様な *S. aureus* クローンの適応が見られることから、アカゲザルは鼻腔内保菌や感染制御のモデル動物として有用であることが指摘されている [23]。アカゲザルとカニクイザルの実験動物用サルにおける MRSA 分離が近年報告されている。この研究では、MRSA の鼻腔内保菌が 6.3% を示し、入院患者や医療従事者と同等な高値であった。分離株遺伝子型の大部分が ST188 (CC1) で、ヒトの市中感染型 MRSA と同様の *Staphylococcus cassette chromosomal mec* (SCCmec) 構造 (IV および V 型) を有し、ヒトと実験動物用個体との水平伝播が危惧されている [22]。

### 3-7. ウサギ

ブドウ球菌症の主な病態は、化膿性皮膚疾患 (化膿性皮膚炎、皮下膿瘍、足皮膚炎)、乳腺炎であり、起病菌種は *S. aureus* である [24]。ウサギ適応クローンの遺伝子型として ST121 が報告されており、High virulence (HV) 株と呼称され、ウサギの生産場にお

ける集団感染が見られる [25]。ST121 クローンは、ヒトからもしばしば分離されるが、ヒト由来株はウサギ由来株に比して、ウサギへの感染・発症能力が有意に低いことが報告されている [26]。ウサギの生産とヒトにおける同クローン感染を関連づける報告はないため、ヒトとウサギに適応した ST121 株は、両者間伝播を容易には起こさないことが示唆される。実験動物用ウサギでの MRSA 分離報告はない。しかしながら、食肉用ウサギにおける高頻度の MRSA 検出と、その多くが CC97 系統の LA-MRSA であることが報告されており、過度な抗菌薬使用との関連が示唆されている [27]。

### 3-8. マウス

実験動物用マウスでは、免疫学的に正常な動物では、感染していても発病には至ることは稀なため、マウス (及びラット) の Specific-pathogen-free (SPF) 対象病原体には入っていない。一方、免疫不全動物では日和見病原体として監視する必要がある。実験動物ブリーダーはモニタリング成績を公開のうえ販売している。長らく、マウスは *S. aureus* の自然宿主ではないと考えられてきたが、近年、マウスに適応した遺伝子型として CC88 (ST88, ST78), CC15 (ST15) などが見出されている [28, 29]。SPF 動物であっても、供給元によっては、20% の動物から本菌種が分離される [30]。マウス適応株は、3 日以内にケージ内の別個体に伝播することが報告されており、ヒト適応株に比してマウスへの定着能は高い [31]。また、産後の母子間伝播から持続保菌へと移行することも報告されている [29, 30]。実験動物用マウスにおける MRSA の分離報告はない。

### 3-9. ラット

実験動物用ラットは、マウス同様、*S. aureus* の自然宿主の一つとして近年報告されている [32]。過去の報告では、野生ラットでは約 2 割、実験動物用ラットでは約 1 割から *S. aureus* が分離されるが、野生ラットと実験動物用ラットに由来する菌株の遺伝子型は、必ずしもオーバーラップしない [32]。興味深いことに、実験動物用ラット由来株の本菌種の遺伝子型は、CC88, CC15 などが優勢であり、これらは実験動物用マウス適応クローンと同様の傾向を示している [28, 32]。実験動物用ラットからの MRSA 分離の報告はないが、野生ラットはヒト由来 MRSA や LA-MRSA のリザーバーとして注視されている [33]。

## 4. 実験動物を用いた黄色ブドウ球菌研究

黄色ブドウ球菌を用いた動物実験では、目的に応じたモデル動物種が使い分けられている。ヒトの黄色ブドウ球菌感染症の感染モデル構築、抗菌薬や抗体薬、ワクチン等の投与効果を解析する研究では、

現在マウスが最も広く用いられている。その理由として、宿主情報やリソースの豊富さ、飼育の利便性、低コストなどが挙げられる。

一方、マウス以外の動物種を用いる研究も様々なものが報告されている。市中感染型 MRSA の病原因子として注目されている Panton-Valentine leucocidin (PVL) の毒性評価にウサギモデルを用いた報告がある [34]。この研究では、本毒素とマウス多型核白血球との親和性の低さから、マウスではなくウサギを用いたことを説明している。黄色ブドウ球菌は、ヒトでは鼻腔内を最適ニッチとすることが知られ、本菌種の鼻腔内保菌モデルとしてコットンラットを用いた研究報告が見られる [35]。食中毒を惹起する黄色ブドウ球菌エンテロトキシンの毒性評価には、催吐性評価を目的にスクス (ジャコウネズミ) やカニクイザルが用いられている [36, 37]。マウス以上に飼育や実験的簡便性の利点を生かせるカイコを感染モデルとし、数百にも及ぶ病原遺伝子ノックアウト株を用いた黄色ブドウ球菌病原因子の網羅探索に関する研究もなされている [38]。このように、黄色ブドウ球菌を用いた動物実験では、評価する病原因子、評価系の向き不向き、研究上の利便性により、適した動物種を用いることが求められる。

## 5. ヒトの黄色ブドウ球菌感染症モデルとしてのマウスの利用と課題

ヒトの黄色ブドウ球菌感染症に関連した動物実験において、現在マウスが最も広く用いられていることは既に述べた。しかしながら、前記した通り、特有の感染病態を呈するヒト由来黄色ブドウ球菌株を、実験動物を用いた *in vivo* 評価系に供する場合にはいくつもの課題がある。ヒト由来株をマウスへ感染させても、期待する病態を再現させることは困難である。また、マウス体内で感染病態を惹起させるには、日常では遭遇し得ない非現実的な菌数の接種を要することも知られ、それでも投与菌は数日以内にクリアランスされてしまう。マウス腹腔内投与モデルにおける黄色ブドウ球菌株の 50% lethal dose (LD50) 値は、 $10^{8-9}$ CFU/head を要し、緑膿菌 ( $10^7$ CFU/head) や大腸菌 ( $10^{5-6}$ CFU/head) と比して有意に大きい [39-41]。

このような課題を克服するため、マウスを用いた黄色ブドウ球菌感染実験を実施する際、ST88 などのマウス適用クローンを利用する優位性について、近年提唱され始めている。このような菌株は、マウスへの定着能が高いことが知られ、ヒト適応株と比べ投与菌数を 1 オーダーから 2 オーダー抑えても宿主における感染成立と持続的な定着が得られるため、感染実験としても理にかなっている [31]。しかしながら、ヒト由来株の病原性評価を目的に、特定病原因子のみをマウス由来供試菌株に導入して試験を行

うには、煩雑な遺伝子組換え実験手技を要し、感染実験の前段階に時間と手間が必要となる。そのため、ヒト由来黄色ブドウ球菌株の *in vivo* 評価系としての実験動物利用には、依然として当該菌をそのままマウスに感染させて影響を評価する研究デザインが多いのが実状である。

## 6. おわりに

本稿では、ブドウ球菌属や黄色ブドウ球菌の宿主特異性について概説し、宿主により、菌種レベルや菌株レベルで特異性が見られること、感染病態も多様であることを述べた。そのことが、異宿主間 MRSA 伝播に対する一定の抑止に繋がっている反面、ヒトの黄色ブドウ球菌感染症の動物モデル構築には足枷となっていると考えられる。本菌種の感染実験においては、用いる実験動物種に生物学的に適応した菌種や菌株を供試することが、再現性の観点からも望ましいと考えられ、その点は環境細菌であり宿主特異性のみられない緑膿菌とは対照的である。将来的には、ヒトに黄色ブドウ球菌感染症を起こす多様な菌株にユニバーサルに対応するマウス感染モデルが確立されることが囑望される。しかし、宿主動物とブドウ球菌との間で永きに渡って築き上げられた細胞レベルの複雑かつ緻密な相互作用系進化を一足飛びにする実験動物モデル構築など、そもそも実現不可能なことかもしれない。

## 参考文献

1. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27(4): 870–926. doi: 10.1128/CMR.00109-13.
2. Weese JS, van Duijkeren E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. *Vet Microbiol.* 2010; 140(3–4): 418–429. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.01.039.
3. Lu YJ, Sasaki T, Kuwahara-Arai K, Uehara Y, Hiramatsu K. Development of a new application for comprehensive viability analysis based on microbiome analysis by next-generation sequencing: insights into staphylococcal carriage in human nasal cavities. *Appl Environ Microbiol.* 2018; 84(11): e00517-18. doi: 10.1128/AEM.00517-18.
4. Hirota S, Sasaki T, Kuwahara-Arai K, Hiramatsu K. Rapid and accurate identification of human-associated staphylococci by use of multiplex PCR. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(10): 3627–3631. doi: 10.1128/JCM.00488-11.
5. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epi-

- demiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28(3): 603–661. doi: 10.1128/CMR.00134-14.
6. Zinkernagel AS, Zinkernagel MS, Elzi MV, Genoni M, Gubler J, Zbinden R, et al. Significance of *Staphylococcus lugdunensis* bacteremia: report of 28 cases and review of the literature. *Infection.* 2008; 36(4): 314–321. doi: 10.1007/s15010-008-7287-9.
  7. von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2(11): 677–685. doi: 10.1016/S1473-3099(02)00438-3.
  8. Sasaki T, Tsubakishita S, Tanaka Y, Sakusabe A, Ohtsuka M, Hirota S, Kawakami T, Fukata T, Hiramatsu K. Multiplex-PCR method for species identification of coagulase-positive staphylococci. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(3): 765–769. doi: 10.1128/JCM.01232-09.
  9. Morgan M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis? *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62(6): 1181–1187. doi: 10.1093/jac/dkn405.
  10. Enright MC, Day NP, Davies CE, Peacock SJ, Spratt BG. Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38(3): 1008–1015. doi: 10.1128/JCM.38.3.1008-1015.2000.
  11. Hata E, Kobayashi H, Nakajima H, Shimizu Y, Eguchi M. Epidemiological analysis of *Staphylococcus aureus* isolated from cows and the environment of a dairy farm in Japan. *J Vet Med Sci.* 2010; 72(5): 647–652. doi: 10.1292/jvms.09-0452.
  12. García-Álvarez L, Holden MT, Lindsay H, Webb CR, Brown DF, Curran MD, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11(8): 595–603. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70126-8.
  13. Armand-Lefevre L, Ruimy R, Andremont A. Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from healthy pig farmers, human controls, and pigs. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11(5): 711–714. doi: 10.3201/eid1105.040866.
  14. Neela V, Mohd Zafrul A, Mariana NS, van Belkum A, Liew YK, Rad EG. Prevalence of ST9 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among pigs and pig handlers in Malaysia. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(12): 4138–4140. doi: 10.1128/JCM.01363-09.
  15. Gharsa H, Ben Sallem R, Ben Slama K, Gómez-Sanz E, Lozano C, Jouini A, et al. High diversity of genetic lineages and virulence genes in nasal *Staphylococcus aureus* isolates from donkeys destined to food consumption in Tunisia with predominance of the ruminant associated CC133 lineage. *BMC Vet Res.* 2012; 8: 203. doi: 10.1186/1746-6148-8-203.
  16. Gómez-Sanz E, Simón C, Ortega C, Gómez P, Lozano C, Zarazaga M, et al. First detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 and *Staphylococcus pseudintermedius* ST68 from hospitalized equines in Spain. *Zoonoses Public Health.* 2014; 61(3): 192–201. doi: 10.1111/zph.12059.
  17. Ruscher C, Lübke-Becker A, Wleklinski CG, Soba A, Wieler LH, Walther B. Prevalence of Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from clinical samples of companion animals and equidae. *Vet Microbiol.* 2009; 136(1–2): 197–201. doi: 10.1016/j.vetmic.2008.10.023.
  18. Morris DO, Rook KA, Shofer FS, Rankin SC. Screening of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, and *Staphylococcus schleiferi* isolates obtained from small companion animals for antimicrobial resistance: a retrospective review of 749 isolates (2003–04). *Vet Dermatol.* 2006; 17(5): 332–337. doi: 10.1111/j.1365-3164.2006.00536.x.
  19. Perreten V, Kadlec K, Schwarz S, Grönlund Andersson U, Finn M, Greko C, et al. Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: an international multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(6): 1145–1154. doi: 10.1093/jac/dkq078.
  20. Kawakami T, Shibata S, Murayama N, Nagata M, Nishifuji K, Iwasaki T, et al. Antimicrobial susceptibility and methicillin resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* and *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans* isolated from dogs with pyoderma in Japan. *J Vet Med Sci.* 2010; 72(12): 1615–1619. doi: 10.1292/jvms.10-0172.
  21. Sasaki T, Tsubakishita S, Tanaka Y, Ohtsuka M, Hongo I, Fukata T, et al. Population genetic structures of *Staphylococcus aureus* isolates from cats and dogs in Japan. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(6): 2152–2155. doi: 10.1128/JCM.06739-11.
  22. Greenstein AW, Boyle-Vavra S, Maddox CW, Tang X, Halliday LC, Fortman JD. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a colony of rhesus (*Macaca mulatta*) and cynomolgus (*Macaca fascicularis*) macaques. *Comp Med.* 2019; 69(4): 311–320. doi: 10.30802/AALAS-CM-18-000089.
  23. van den Berg S, van Wamel WJ, Snijders SV, Ouwerling B, de Vogel CP, Boelens HA, et al. Rhesus macaques (*Macaca mulatta*) are natural hosts of specific *Staphylococcus aureus* lineages. *PLoS One.*

- 2011; 6(10): e26170. doi: 10.1371/journal.pone.0026170.
24. Haag AF, Fitzgerald JR, Penadés JR. *Staphylococcus aureus* in animals. *Microbiol Spectr*. 2019; 7(3). doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0060-2019.
  25. Vancraeynest D, Haesebrouck F, Deplano A, Denis O, Godard C, Wildemaue C, et al. International dissemination of a high virulence rabbit *Staphylococcus aureus* clone. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*. 2006; 53(9): 418–422. doi: 10.1111/j.1439-0450.2006.00977.x.
  26. Viana D, Comos M, McAdam PR, Ward MJ, Selva L, Guinane CM, et al. A single natural nucleotide mutation alters bacterial pathogen host tropism. *Nat Genet*. 2015; 47(4): 361–366. doi: 10.1038/ng.3219.
  27. Silva V, Sousa T, Gómez P, Sabença C, Vieira-Pinto M, Capita R, et al. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in purulent subcutaneous lesions of farm rabbits. *Foods*. 2020; 9(4): 439. doi: 10.3390/foods9040439.
  28. Holtfreter S, Radcliff FJ, Grumann D, Read H, Johnson S, Monecke S, et al. Characterization of a mouse-adapted *Staphylococcus aureus* strain. *PLoS One*. 2013; 8(9): e71142. doi: 10.1371/journal.pone.0071142. eCollection 2013.
  29. Flaxman A, van Diemen PM, Yamaguchi Y, Allen E, Lindemann C, Rollier CS, et al. Development of persistent gastrointestinal *S. aureus* carriage in mice. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 12415. doi: 10.1038/s41598-017-12576-0.
  30. Schulz D, Grumann D, Trübe P, Pritchett-Corning K, Johnson S, Reppschläger K, et al. Laboratory mice are frequently colonized with *Staphylococcus aureus* and mount a systemic immune response-note of caution for *in vivo* infection experiments. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7: 152. doi: 10.3389/fcimb.2017.00152. eCollection 2017.
  31. Holtfreter S, Radcliff FJ, Grumann D, Read H, Johnson S, Monecke S, et al. Characterization of a mouse-adapted *Staphylococcus aureus* strain. *PLoS One*. 2013; 8(9): e71142. doi: 10.1371/journal.pone.0071142. eCollection 2013.
  32. Mrochen DM, Schulz D, Fischer S, Jeske K, El Gohary H, Reil D, et al. Wild rodents and shrews are natural hosts of *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol*. 2018; 308(6): 590–597. doi: 10.1016/j.ijmm.2017.09.014.
  33. Himsworth CG, Miller RR, Montoya V, Hoang L, Romney MG, Al-Rawahi GN, et al. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by wild urban Norway rats (*Rattus norvegicus*). *PLoS One*. 2014; 9(2): e87983. doi: 10.1371/journal.pone.0087983. eCollection 2014.
  34. Diep BA, Palazzolo-Ballance AM, Tattevin P, Basuino L, Braughton KR, Whitney AR, et al. Contribution of Pantone-Valentine leukocidin in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pathogenesis. *PLoS One*. 2008; 3(9): e3198. doi: 10.1371/journal.pone.0003198.
  35. Weidenmaier C, Kokai-Kun JF, Kristian SA, Chanturiya T, Kalbacher H, Gross M, et al. Role of teichoic acids in *Staphylococcus aureus* nasal colonization, a major risk factor in nosocomial infections. *Nat Med*. 2004; 10(3): 243–245. doi: 10.1038/nm991.
  36. Hu DL, Omoe K, Shimoda Y, Nakane A, Shinagawa K. Induction of emetic response to staphylococcal enterotoxins in the house musk shrew (*Suncus murinus*). *Infect Immun*. 2003; 71(1): 567–570. doi: 10.1128/iai.71.1.567-570.2003.
  37. Omoe K, Hu DL, Ono HK, Shimizu S, Takahashi-Omoe H, Nakane A, et al. Emetic potentials of newly identified staphylococcal enterotoxin-like toxins. *Infect Immun*. 2013; 81(10): 3627–3631. doi: 10.1128/IAI.00550-13.
  38. Paudel A, Hamamoto H, Panthee S, Matsumoto Y, Sekimizu K. Large-Scale Screening and identification of novel pathogenic *Staphylococcus aureus* genes using a silkworm infection Model. *J Infect Dis*. 2020; 221(11): 1795–1804. doi: 10.1093/infdis/jiaa004.
  39. Rauch S, DeDent AC, Kim HK, Bubeck Wardenburg J, Missiakas DM, Schneewind O. Abscess formation and alpha-hemolysin induced toxicity in a mouse model of *Staphylococcus aureus* peritoneal infection. *Infect Immun*. 2012; 80(10): 3721–3732. doi: 10.1128/IAI.00442-12.
  40. Berekzi NA, Poelstra KA, Felts AG, Rojas IA, Slunt JB, Grainger DW. Efficacy of locally delivered polyclonal immunoglobulin against *Pseudomonas aeruginosa* peritonitis in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43(7): 1609–1615. doi: 10.1128/AAC.43.7.1609.
  41. Vuopio-Varkila J, Karvonen M, Saxén H. Protective capacity of antibodies to outer-membrane components of *Escherichia coli* in a systemic mouse peritonitis model. *J Med Microbiol*. 1988; 25(2): 77–84. doi: 10.1099/00222615-25-2-77.