

# 地球規模課題対応国際科学技術協力

(感染症研究分野「開発途上国のニーズを踏まえた感染症対策研究」領域)

薬剤耐性細菌発生機構の解明と食品管理における耐性菌モニタリング

システムの開発

(ベトナム)

平成 24 年度実施報告書

代表者：山本 容正

大阪大学グローバルコラボレーションセンター・招へい教授

<平成 23 年度採択>

## 1. プロジェクト全体の実施の概要

近年世界を震撼させているスーパー(薬剤)耐性菌の出現は難治性の感染症を引き起こし、その背景には医療に限らず畜水産における抗菌剤の濫用が指摘されている。さらに、人および農水産物の世界的流通拡大に伴いこれらスーパー耐性菌の国境を越えた拡散は地球規模での対応を迫っている。本プロジェクトでは、耐性菌検出率が著しく増加しているベトナムにおいて薬剤耐性菌発生機構とそれが原因となる感染症の解析ならびに発生に関与する抗菌剤の実態を微生物学的、薬物学的さらには当該国の社会・経済的背景を基にした人類学・開発学的視点より研究解明し、これを基盤とした耐性菌モニタリングシステムの構築を行う。

そのため、社会生活(食を含む生活環境)の中で発生ならびに拡散する可能性が高く、また、耐性遺伝子がプラスミド上に存在するため耐性能が菌種を超えた水平伝播を起こし、さらに、多剤耐性化する性質を有しており、急速に世界的に増加しているESBL(基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ)産生耐性菌を本プロジェクトは研究対象とした。本耐性菌による感染症は医療現場における使用頻度の高いペニシリンやセフェム系抗生剤による治療を無効にし、極めて大きな脅威となっている。このようなESBL産生菌を保菌する住民がベトナムを含むアジアで高率であることが近年明らかとなっており、さらにはNDM-1に代表されるようにアジアを発生源として世界にこれら新規耐性菌が拡散することも近年の研究で明らかとなった。ESBL産生菌の急速な増加には、途上国における集約的畜水産物生産における抗生剤の使用や住民の処方箋無しの安易な抗生剤使用に起因する可能性が指摘されている。ESBL産生菌がアジアに蔓延し世界への発生源となる前にその誘導蔓延機構の解明とモニタリングの構築、さらには、それに基づいた適切な公衆衛生施策による耐性菌の抑圧が急がれている。

本プロジェクトでは、ESBL産生菌発生(選択誘導)機構とそれが原因となる感染症の解析、発生に関与する抗生剤の使用ならびに抗生剤の残留実態を微生物学的、化学(薬学)的さらには社会・経済的背景を基にした人類学・開発学的視点より研究解明し、これを基盤とした食品検査体制における耐性菌モニタリングシステムの構築を行う。ベトナムの5つの研究機関が本プロジェクトに参加することにより、耐性菌の拡がりや地域特有の現象であるか否かの検討と、耐性菌の微生物学的解析(遺伝子解析)等により地域における耐性菌発生の質的検討が可能となる。加えて、食材生産課程における耐性菌発生をモニタリングすることにより、要因の炙り出しとそれに対する具体的対策が可能となり、耐性菌の蔓延防止に繋がる。

## 2. 研究グループ別の実施内容

「大阪大学」グループ

### ① 研究のねらい:

本研究ではESBL産生耐性菌保菌者が著しく増加しているベトナムにおいてESBL産生菌選択誘導機構とそれが原因となる感染症の解析、発生に関与する抗生剤の使用ならびに抗生剤の残留実態を微生物学的、化学的さらには社会・経済的背景を基にした人類学・開発学的視点より研究解明し、これを基盤とした食品検査体制における耐性菌モニタリングモデルの構築を行う。

### ② 研究実施方法:

代表機関として、研究機関間の進捗の調和を図りながら全体を統括し、以下の研究活動を実施。

- 活動 1-1: 食材生産と流過程における耐性菌・残留抗菌剤の多面的解析
- 活動 1-2: 地域における耐性菌分布、抗菌剤消費に関する多面的解析
- 活動 2-1: 感染症と域内健常保菌者との関連性微生物学的解析
- 活動 3-1: 耐性菌ならびに残留抗生剤モニタリングのための検査法の開発
- 活動 5-1: OJT による専門家の育成

## ③ 当初の計画(全体計画)に対する現在の進捗状況:

サンプリング地域の選定とサンプリングの実施とその解析は当初計画に沿って行われたが、業務調整員の派遣がプロジェクト開始7カ月後となった事と、ベトナム側プロジェクト承認が当該年度内に下りなかった為、一部計画の実施(基幹病院からの臨床分離株収集のための手続きならびに耐性菌分離株の日本への搬送)が遅れた。供与機材のベトナム側への搬入は年度内にほぼ達成されたがそれを用いた解析研究は次年度へとずれ込んでいる。初年度に計画した2年目に備えた予備調査研究はほぼ達成されたため、2年目の計画に大幅な変更は無く、当初計画通りとした。

## ④ カウンターパートへの技術移転の状況(日本側および相手国側と相互に交換された技術情報を含む):

- ・長期研修:2012年10月より参加研究機関(タイビン医科大学)より研究員1名を徳島大学大学院栄養生命科学教育部博士後期課程に受入(3年間の大学院での人材育成)。大学院専門教育(食を介した感染症)による高度技術移転を実施。
- ・短期研修:2012年9月ならびに2013年3月に計8名の研修生を受入、日本側研究機関で2~3週間技術研修(微生物学、薬学、食品検査)を実施。
- ・ショートコース・ワークショップ(タイビン医科大学)における技術研修(感染症学)を実施(30名参加)。
- ・サイエンティフィックミーティングの開催(栄養院・ハノイ)による薬剤耐性調査研究に関する情報交換を実施。

## ⑤ 当初計画では想定されていなかった新たな展開があった場合、その内容と展開状況(あれば):

特記すべき事項は無い。

## 「大阪府立大学」グループ

## ① 研究のねらい:

近年明らかとなった住民の高いESBL産生耐性菌の保菌率には、それを起こさせる耐性菌選択誘導機構と同時にその保菌状態の安定性が大きく関与する。一旦耐性菌を保菌するとどの程度その状態が維持されるのか、さらには、それに及ぼす諸因子(抗生剤に定期的に曝される必要が有るか、どのような抗生剤がESBL耐性菌の保持に有効か等)の検討は保菌状態の安定性の解明に重要。本プロジェクトでは、これらの解析に実験動物(マウス)モデルを用いて検討を行う。

## ② 研究実施方法:

活動 4-1:マウスモデル作製

活動 5-1:OJTによる専門家育成

## ③ 当初の計画(全体計画)に対する現在の進捗状況:

当初計画したマウスからESBL産生大腸菌(マウス由来株)の分離を試みたが成功しなかった。そのため、既存ヒト由来ESBL(CTX-M)産生大腸菌70株(性状の詳細が確定している)から感染モデル最適株の選定実験を開始。実験モデル作製の為のESBL産生大腸菌株が選定されれば動物モデル作製へと移行。

## ④ カウンターパートへの技術移転の状況(日本側および相手国側と相互に交換された技術情報を含む):

2013年4月より長期研修生(大学院博士後期課程入学)を受入。

## ⑤ 当初計画では想定されていなかった新たな展開があった場合、その内容と展開状況(あれば):

特記すべき事項は無い。

「大阪府立公衆衛生研究所」グループ

① 研究のねらい:

畜水産分野における抗生剤の濫用によって選択される薬剤耐性菌が、食品を介してヒトに伝播する可能性が指摘されており、食の安全の観点からも食材ならびにその流通過程における薬剤耐性菌の調査研究は極めて重要。大阪府立公衆衛生研究所は、食に関連する感染症検査を業務としており、食材流通過程における耐性菌のモニタリングに精通している。本プロジェクトでは、ベトナムでの食材ならびにその流通過程における耐性菌検出と耐性菌を含めた微生物モニタリングシステムの構築を行う。

② 研究実施方法:

活動 1-1: 食材流通過程における耐性菌の微生物学的解析

活動 5-1: OJT による専門家の育成

活動 5-2: 短期研修(食品検査一般に関する研修)

③ 当初の計画(全体計画)に対する現在の進捗状況:

当初計画に沿って卸売市場ならびに市中の小売店からの食品検体の収集とその解析を実施。一部食材から薬剤耐性菌が検出された。全体として計画通りとなっているが、分離菌株の詳細な解析が、プロジェクト承認が下りていないため、MTA が締結されておらず、菌株の日本での解析が行われていない。

④ カウンターパートへの技術移転の状況(日本側および相手国側と相互に交換された技術情報を含む):

短期研修生 8 名を受入、食品検査に係る技術研修を実施。

⑤ 当初計画では想定されていなかった新たな展開があった場合、その内容と展開状況(あれば):

特記すべき事項は無い。

### 3. 成果発表

#### (1) 原著論文発表

- ① 本年度発表総数(国内 0件、国際 0件)
- ② 本プロジェクト期間累積件数(国内 0件、海外 0件)
- ③ 論文詳細情報

#### (2) 特許出願

- ① 本年度特許出願内訳(国内 0件、海外 0件、特許出願した発明数 0件)
- ② 本プロジェクト期間累積件数(国内 0件、海外 0件)

### 4. プロジェクト実施体制

(1) 「大阪大学」グループ(薬剤耐性細菌発生機構の解明と食品管理における耐性菌モニタリングシステムの開発)

- ① 研究者グループリーダー名: 山本 容正(大阪大学グローバルコラボレーションセンター・招へい教授)

② 研究項目:

- ・ESBL 産生耐性細菌発生に関与する抗生剤の使用ならびに残留実態の解明
- ・保菌者 ESBL 産生耐性菌の感染発症への関与の解明
- ・食材流通過程における抗菌剤・薬剤耐性菌モニタリングシステム
- ・薬剤耐性菌検査を含む食品安全管理における専門家の育成

(2)「大阪府立大学」グループ(薬剤耐性細菌保菌状態の安定性とそれに及ぼす因子解析研究)

①研究者グループリーダー名: 山崎 伸二 (大阪府立大学大学院生命環境科学研究科感染症制御学領域・教授)

② 研究項目:

- ・ESBL 耐性菌の保菌状態の安定性とそれに及ぼす因子解析 『国内のみ』
- ・薬剤耐性菌検査を含む食品安全管理における専門家の育成

(3)「大阪府立公衆衛生研究所」グループ(食品管理における耐性菌検出とそのモニタリングシステムの開発)

①研究者グループリーダー名: 久米田 裕子 (大阪府立公衆衛生研究所感染症部細菌課・課長)

②研究項目:

- ・食材流通過程における抗菌剤・薬剤耐性菌モニタリングシステム
- ・薬剤耐性菌検査を含む食品安全管理における専門家の育成

以上