

地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)

(分野・領域「感染症研究分野」)

「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)

国際共同研究期間*1

平成 24 年 3 月 11 日から平成 29 年 3 月 10 日まで

JST 側研究期間*2

平成 23 年 6 月 1 日から平成 29 年 3 月 31 日まで

(正式契約移行日 平成 24 年 4 月 1 日)

*1 R/D に記載の協力期間

*2 開始日=暫定契約開始日、終了日=R/D に記載の協力期間終了日又は当該年度末

平成 26 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>

I. 国際共同研究の内容（公開）

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、人および畜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。本国際共同研究プロジェクトでは、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、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濫用や住民の処方箋無しで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発生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政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、発生に関与する抗菌剤の使用ならびに抗菌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、食材生産過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。

1. 当初の研究計画に対する進捗状況

項目	H23年度 (3ヶ月)	H24年度	H25年度	H26年度	H27年度	H28年度 (9ヶ月)
1.ESBL産生耐性細菌発生に関与する抗菌剤の使用ならびに残留実態の解明 ・【活動1-1】(微生物WG、薬学WG、人類学WG) ・【活動1-2】(微生物WG、薬学WG、人類学WG)		←→				
2.保菌者ESBL産生耐性菌の感染発症への関与の解明 ・【活動2-1】(微生物WG) ・【活動2-2】(微生物WG)		←→	←→			
3.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 ・【活動3-1】(微生物WG、薬学WG) ・【活動3-2】(微生物WG、薬学WG)		←→				
4.ESBL耐性菌の保菌状態の安定性とそれに及ぼす因子解析 ・【活動4-1】(微生物WG) ・【活動4-2】(微生物WG)		←→		←→		
5.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 ・【活動5-1】(微生物WG、薬学WG、人類学WG) ・【活動5-2】(微生物WG、薬学WG、人類学WG)		←→				

*各WGの構成は全体研究計画の「国際共同研究の実施体制と役割分担」参照。【活動】は、全体研究計画の実施計画参照。

2. プロジェクト成果の達成状況とインパクト

(1) プロジェクト全体

薬剤耐性細菌発生機構の解明と耐性菌蔓延に関与していると想定される食品管理における耐性菌モニタリングシステムの開発を目的として、これまでにベトナムの5つの地域、北部首都ハノイ地区（国立栄養院）、紅河デルタ地区（タイビン医科大学）、中部海岸地区（ニャチャン・パスツール院）、南部ホーチミン地区（ホーチミン公衆衛生医療院、ビンダイエン卸売市場）、メコンデルタ地区（カントー大学）で耐性菌の検出とその性状の1次解析を行い、耐性菌分布状況の解析へと繋いだ（論文発表）。また、耐性遺伝子の詳細な高次解析を一部分離菌株において実施し、耐性遺伝子型、プラスミド型分布の解明を行った（論文発表）。加えて、人類学的視点からの分析を行ない、微生物学、薬学分野の解析結果と合わせて、プロジェクト4年目に予定されている包括的解析への基盤とした。調査対象地域住民の多くが（～60%）ESBL（extended-spectrum β -lactamase）産生薬剤耐性菌を保菌しており、また、日常消費する生鮮食材、特に鶏肉からは当該耐性菌が極めて高率（～90%）に検出され、ESBL産生耐性菌の地域社会での蔓延が本プロジェクトの成果から明らかになった。また、農村世帯に対する調査結果からは、 β ラクタム系を含む多種多様な抗生物質がヒトと家畜の両方に対して自己投与的に使用されており、一部食品から高濃度残留抗生物質が検出されている状況が明らかになった（論文発表）。同一世帯構成員間での耐性菌伝播に関しても分離耐性菌の解析を進めた。基礎的研究として、耐性遺伝子解析手法ならびに耐性菌蔓延の疫学的解析手法についてモデル研究を実施し、その成果の一部を論文投稿した。地域住民の耐性菌保菌の機序解析に必要となる実験動物（マウス）を用いた感染モデルの構築に成功し、本モデルを用いた保菌状態の安定性に及ぼす諸因子の解析を行った結果、抗生物質の持続投与により腸管内での耐性遺伝子水平伝播を示唆する成績を得た。また、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べくマニュアル（英語版、ベトナム語版）の作成とそれを基にした耐性菌モニタリングを3つの国立研究機関の参加により現在継続的に試行実施している。

(2) 研究題目：薬剤耐性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：総括

大阪大学グループ（琉球大グループ、大阪府立公衆衛生研究所グループ）

① 研究のねらい：

ベトナムにおける薬剤耐性細菌発生機構の解析ならびにその蔓延に関与する抗菌剤や関連諸要因を微生物学的、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。

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（PDM 1-1, 1-6）*

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（PDM 1-2, 1-3）

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（PDM 1-4, 1-5）

活動 3-1：耐性菌ならびに残留抗菌剤モニタリングのための検査法の開発（PDM 2-1）

活動 5-1：OJT（On-the-Job Training）による専門家の育成（PDM 3-1）

活動 5-2：長期・短期研修の実施（PDM 3-1）

*JICA 技術協力プロジェクトの Project Design Matrix (PDM)項目を示す。

③ 当初の計画（全体計画）に対する当該年度の成果の達成状況とインパクト：

プロジェクト目標（PDM）：多剤耐性菌にかかるモニタリングの研究能力が強化される。

・指標1：プロジェクト期間終了までにベトナム人研究者が筆頭著者である学術論文が国際学術誌に各研究テーマで少なくとも1報受理されている。

➤ニャチャン地区における食品（畜産物ならびに水産物）中の耐性菌分布調査研究成果を当該研究を共同実施したベトナム人研究者を筆頭著者に論文を作成、国際学術誌へ投稿した。タイビン地区における地域特性を背景とした食材中耐性菌汚染の解析研究成果についても当該研究を実施しているベトナム人共同研究者を筆頭著者として現在論文を作成中。

・指標2：2016年8月までに包括的な報告書をもとに、ベトナム保健省と研究成果の社会実装に向けた協議を開始する。

➤日越報告書タスクフォース会議を2015年3月に開催し、報告書作成に向けた工程表と内容の討議を開始した。

・指標3：2016年8月までに、抗生物質耐性細菌および残留抗生物質モニタリングシステムの制度化について、関係機関との協議を開始する。

➤2015年3月にベトナム関係機関（保健省他）を招いた第一回モニタリングフォーラムを開催。モニタリングマニュアルの微生物学版について、保健省・農業省から修正コメントが有りそれを反映した改訂版を作成中。両省からマニュアルに汎用性を持たせ県レベルで活用できるようコメントがあった。

各成果の達成状況

・成果1「ベトナムにおける多剤耐性菌の拡散メカニズムが微生物学、薬学、人類学的視点から解明される」：

➤各サイトにおける耐性菌汚染（住民ならびに当該地域流通畜水産食品）の1次解析を継続すると同時にその一部研究成果を論文投稿した。耐性菌の蔓延のリスク要因に係る疫学研究、蔓延を抑制する介入モデル構築について、各機能研究グループ（WG）が協力して検討を開始した。

・成果2：「食品生産現場から消費までの過程を網羅した残留抗生剤および耐性菌に係るモニタリングシステムが構築される」

➤モニタリングマニュアルの改訂と、これを使用したモニタリングを実施している。関係機関（保健省・農水省）からのマニュアルの公文書化の指摘を受け、モニタリングフォーラムを開催し本事項について討議をおこなった。

・成果3：「対象研究機関において食品安全検査に関係する研究者および技術者を育成する」

➤長期研修生（大学院生）4名（継続中）、短期研修生5名を本邦において技術研修を行った。また、ベトナム研究機関若手研究者に得られた研究成果を論文にまとめるべく指導を行い、国際誌へ投稿した。モニタリングに必要な残留抗菌剤測定技術研修をハノイで実施し技術者の育成を図った。

調査研究成果は以下に要約した。

住民糞便から採取された ESBL 産生大腸菌が解析され、近隣国と比較した結果、ベトナム近隣国であるタイやラオスと同様、住民の保菌率や耐性遺伝子型グループの共通性が認められ、インドシナ半島全体に蔓延している事が明らかとなった（Table 1 参照、Infection and Drug Resistance, 8:1-5, 2015）。

Table I Prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in residents of Indochinese countries			
	Thailand ^a	Laos	Vietnam
Sampling period	November 2010	November 2012	June 2013
No of participants	417	57	198
Age, mean	47	47	31
Age, range	20–85	17–75	1–90
Sex, male (%)	38	18	52
Phenotype	69.3% (289)*	71.9% (41)**	51.0% (101)
CTX-M gene	65.7% (274)*	70.2% (40)**	47.0% (93) ^b
CTX-M genotype groups			
M-1 group	38.7% (106)	47.5% (19)	33.0% (34)
M-2 group	0% (0)	0% (0)	1.0% (1)
M-8 group	0.7% (2)	5.0% (2)	1.9% (2)
M-9 group	60.6% (166)	47.5% (19)	64.1% (66)

Notes: ^aLuvsansharav UO, Hirai I, Nakata A, et al. Prevalence of and risk factors associated with faecal carriage of CTX-M beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in rural Thai communities. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(7):1769–1774 by permission of Oxford University Press. ^bthe number of CTX-M gene isolates was not matched with the total number of CTX-M due to the presence of dual CTX-M gene possession. The numbers in parentheses indicate the number of strains. *P,0.0001, significantly different from the Vietnam group. **P,0.01, significantly different from the Vietnam group.

また、食肉、特に鶏で ESBL 産生大腸菌が高頻度に検出され、流通過程での不衛生な食肉取扱いが ESBL 産生大腸菌の拡散を助長している可能性が示唆されるなど食材生産と流通過程における耐性菌の多面的な解析が進んだ。一方で、ESBL 産生大腸菌内に存在する薬剤耐性プラスミドを比較解析した結果、ヒトと家畜間でそれらの性状が大きく異なることが判明するなど耐性菌蔓延機構解明の基礎成果が得られた (Fig. 1.参照、Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2015, in press)。

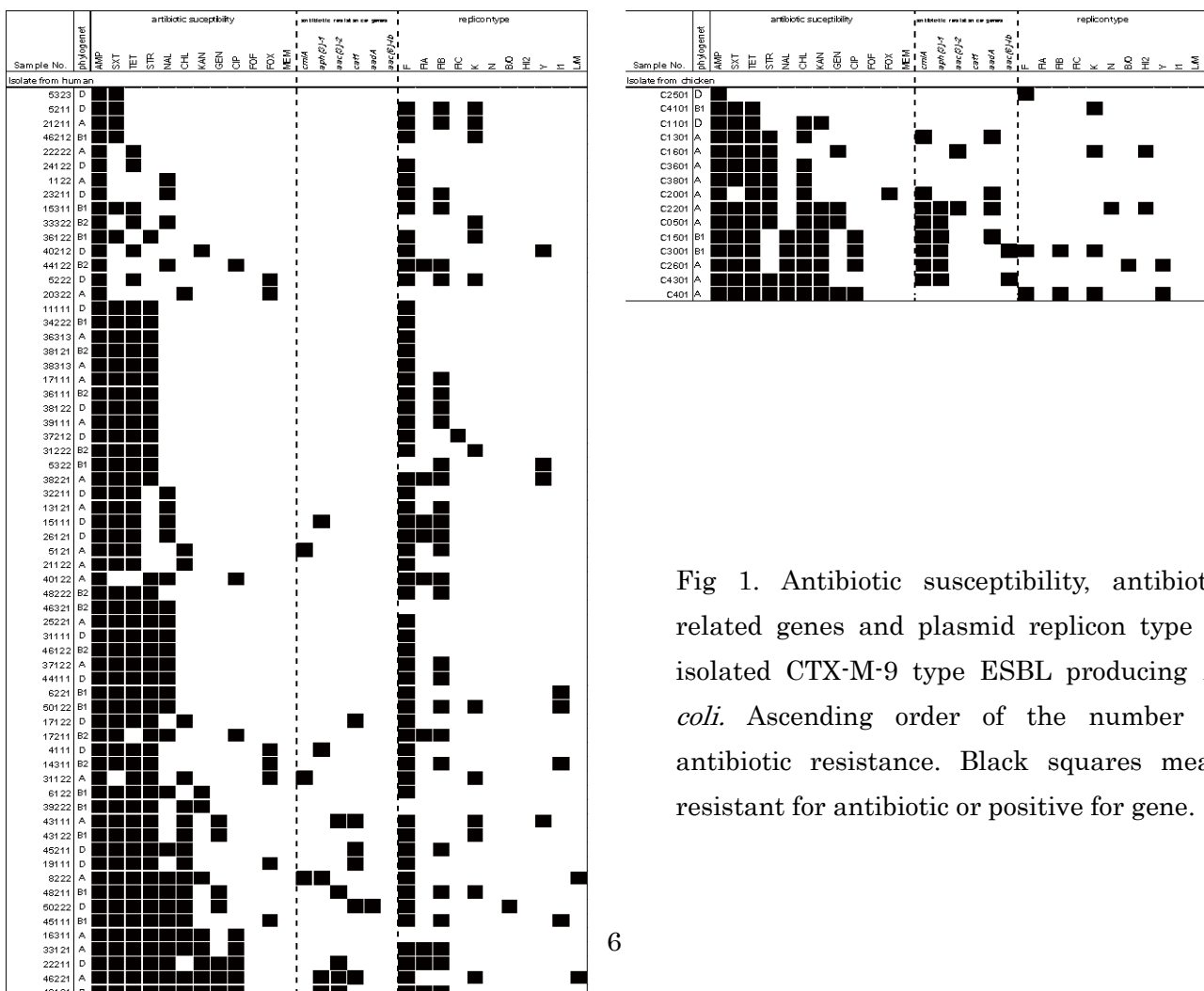
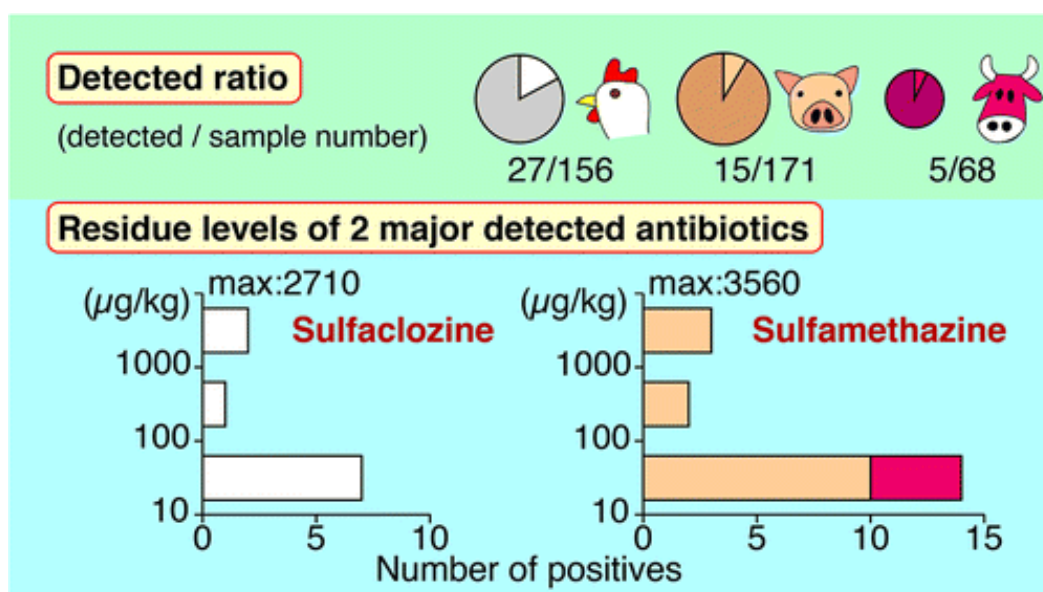


Fig 1. Antibiotic susceptibility, antibiotic related genes and plasmid replicon type of isolated CTX-M-9 type ESBL producing *E. coli*. Ascending order of the number of antibiotic resistance. Black squares mean resistant for antibiotic or positive for gene.

感染症と域内健常保菌者との関連性の微生物学的解析手法となる GIG-EM phylogenetic typing method の開発に成功し、今後の解析研究への足掛かりを築いた（論文投稿中）。当初予測である「食肉を介したヒトへの水平伝播」機構が単なる耐性菌のクローナル拡大ではなく、耐性遺伝子レベルの多様な伝播を示唆する成果も当該年度の高次解析より明らかになりつつある。

残留抗菌性物質検査キットや液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析（LC/MS/MS）装置を用いることで、食肉（鶏・豚牛・魚エビ）中に多種類の抗菌性物質が高濃度残留している実態が明らかになった（下図参照。J Agric Food Chem, DOI, 10.1021/jf505254y）



市街地、市場周辺の河川、あるいは漁場、養殖場の環境水中からも非常に高頻度で抗菌性物質（未同定）が検出された。一方、動物用医薬品販売商店への聞き取り調査により処方頻度の高い薬剤の情報を得ることができた。さらに、農家などでの現地調査では、抗菌性物質の不適切な使用実態が明らかとなった。興味深いことに、処方頻度の高い薬剤と、食肉・環境から高頻度で検出される薬剤が、それほど一致しなかった。この結果は ESBL 産生大腸菌の「発生」と「伝播・維持」には異なった薬剤が寄与している可能性を示唆している。

ベトナムにおける海産物の主要な生産地であるニャチャン地区において、地区中心部の市場における薬剤耐性菌の汚染実態を海産物を中心に調べ、さらに、市場の労働者に焦点を当て、労働者がどの程度、薬剤耐性菌を保持しているのか明らかにすべく当該年度において一部解析を実施した。

平成 25 年 12 月に市場の労働者 72 名から糞便検体を収集し、ESBL 産生大腸菌の分離培養を行った。合わせて人類学グループ主導で労働者に対するアンケート調査も実施した。目下、分離培養された菌株の遺伝子学的解析とアンケート調査の集計を実施している。

メコンデルタを擁するカントー地区はベトナムにおける一次産業大規模生産サイトであり、本研究では薬剤耐性菌による汚染が生産サイトにおいて、どの程度蔓延しているか検討している。特にベトナム国内で販売されている国産鶏肉は薬剤耐性菌汚染が非常に高いため、養鶏場における薬剤耐性菌の汚染状況を実施。3 か所の養鶏場鶏舎から合計 137 株の鶏糞便検体を採取分析した。その結果 ESBL

陽性株は 104 株であった。飼育期間によって ESBL 陽性率の変化を見た結果、ひなが運ばれて数日経った時点で既に 100%近い ESBL 陽性率が出ていることから、ESBL 産生大腸菌による汚染は孵化場で蔓延している可能性が示唆された。

メコン川を利用した水産養殖場の養殖池およびメコン川における薬剤耐性菌の汚染状況の実態調査を実施。養殖池およびメコン川に生息する魚の腸管から ESBL 産生大腸菌の検出を試みた結果、両者とも ESBL 陽性率に差はなく、また地域間の差もないことが判明した。しかしながら、養殖されている魚別で ESBL 陽性率を比較した結果、Red Tilapia が Striped catfish よりも ESBL 陽性率が著しく低いことが判明した。

微生物学WG、薬学WG、人類学WGによる集中的取組を行っているタイビン地区では、当初の計画および当該年度の計画に従って活動を行った。生産現場およびマーケットにおける食品についてサンプリングを終え、ESBL 産生菌の拡散状況についての微生物学的な解析を行った (PDM 1-1)。特定のコミュニティにおける健常人から採取した糞便について、ESBL 産生菌の拡散状況に関する微生物学的な解析を行った。また、タイビンのグエンサー地区において ESBL 産生耐性細菌の伝播経路を明らかにするため、コミュニティ内の家庭を対象として生活用品や食品、生活設備等からの薬剤耐性細菌の検出をおこない、床拭き用モップ、便座から CTX 耐性 *E. coli* を検出し、一部の食品、床、ヒトの手から CTX 耐性 Enterobacteriaceae を検出した。これによって、身近な生活中においても、薬剤耐性細菌が存在していることが示唆され、これらの環境中に存在する細菌がヒトへ伝播している可能性が考えられるようになった (PDM 1-2)。獣医薬販売店および保健センターにおける抗菌剤の供給状況をモニタリングし、当該地域における実際の抗菌剤の使用状況について人類学的解析を行った。特に、家庭のバックヤードで飼育しているニワトリに用いられる抗菌剤の内、半分近くがコリスチン含有商品であることなどが判明した。また、微生物学WGが市場で収集した食品サンプル(鶏, 豚, 魚, エビ) 計 95 検体、市場で使用される水(周辺環境の池, 河, いけす, 井戸), およびタイビン市内の河川水, 水道水計 21 検体当該地域の食品と環境水についてサンプリングを実施し、薬学的解析を行った。LC/MS/MS 解析の結果、食品では、鶏, 豚から抗菌性物質が検出され、特に鶏において頻度が高かった。水については井戸, 水道水以外の全ての水から抗菌性物質が検出された。特に市内の河川水からは高濃度の抗菌性物質が検出された。これらの結果から見て、食品では特に鶏で抗菌性物質残留の頻度が高く、ESBL 産生菌汚染状況と類似した傾向にあるといえる。また、環境水では抗菌性物質の汚染状況が深刻であることが伺える (PDM 1-3)。食品と健常人における ESBL 産生菌の解析結果を比較し、微生物学的な視点から検討を行った (PDM 1-4)。タイビン医科大学の大学病院と連携し、尿路感染症の患者検体の採取分析を試行した (PDM 1-5)。当該地域における生産から食事に至るフードチェーンのモデルを作成することにより抗菌剤の使用ポイントと想定される ESBL 産生菌の拡散経路を明らかにした (PDM 1-6)。住民の糞便中の ESBL 産生菌解析結果と、公衆衛生的な背景に関する人類学的な調査の結果を統合し、疫学的な観点から解析を行ない、家族と社会における ESBL 産生菌の伝播要因の特定を行っている。また、公衆衛生学的な介入モデルの策定のための計画を作成している (PDM 1-7)。

④ カウンターパートへの技術移転の状況：

➤長期研修：4 名の長期研修生を大学院博士課程（大阪大学、大阪府立大学、徳島大学）で引き続き専門教育による高度技術移転を実施した。

➤短期研修：5 名の研修生を受入、日本側研究機関で 8~22 週間技術研修（微生物学、薬学、食品検査）を実施。

➤モニタリングワークショップ（ハノイ）の開催による関係諸機関（保健省：科学技術訓練局、食品安全局、予防薬剤局、国立感染研究所、農業・農村開発省：農林水産品質管理局、動物衛生局、国立獣医学研究所、商工省、WHO、FAO）と薬剤耐性菌ならびに残留抗菌剤のモニタリングに関する討議を行った（2015年3月20日）。

⑤ 当初計画では想定されていなかった新たな展開：

特記すべき事項は無い。

(3) 研究題目：保菌者 ESBL 産生耐性菌の感染症への関与の解明

琉球大グループ

① 研究のねらい

医療機関を中心として薬剤耐性菌の検出率が年々上昇しているが、市中に生活する住民における薬剤耐性菌の保菌・拡散・伝播の実態については、詳細不明である。多くのベトナム（地方）家庭では家禽や家畜を飼育している。住民が飼育している家禽・家畜から分離した薬剤耐性菌について研究することで、薬剤耐性菌の発生や拡散における住民薬剤耐性菌保菌の役割についても明らかにされることが期待される。このため、これまでの薬剤耐性菌の微生物学的、遺伝学的分類法のみならず、解析手法の限定されている薬剤耐性プラスミドの新たな解析手法についても検討をすすめ、本プロジェクトで分離された薬剤耐性菌および薬剤耐性プラスミドの解析に用いる。

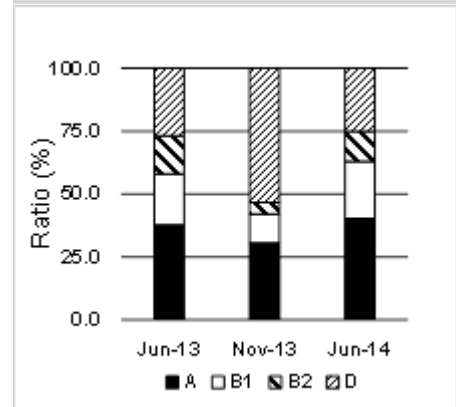
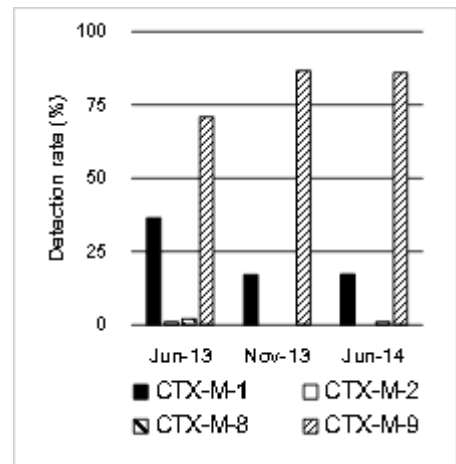
② 研究実施方法

- ・活動 1-1：食材生産と流通過程における耐性菌・残留抗菌剤の多面的解析 (PDM 1-1, 1-6)
- ・活動 5-1：OJT (On-the-Job Training) による専門家の育成 (PDM 3-1)

③ 当初の計画（全体計画）に対する当該年度の成果の達成状況とインパクト

➤平成 25 年 6 月、11 月に引き続いて平成 26 年 6 月にも第 3 回目のハノイバビ地区（北部農村地区）に居住するベトナム人住民、当該ベトナム人家族が飼育する家禽から糞便検体の提供をうけ CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌の分離を行った。今回の検体収集を持って、ハノイバビ地区における住民糞便検体の収集を終了したため、日本側、ベトナム側研究者の協働によって、研究結果の複数回の確認作業を行い、データベースを作成した。

➤全 3 回の糞便検体収集に参加した 199 名（47 家族）から得られた糞便検体から分離された CTX-M 型 ESBL 産生菌のうちから、大腸菌を指標菌として用い、ベトナム住民の保菌率、分離大腸菌の遺伝学的性状などについて解析した。ベトナム人の CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌の保菌率は平成 25 年 6 月で 46.7%、平成 25 年 11 月で 52.8%、平成 26 年 6 月で 46.2%と高率であり、統計学的な有意差は観察されなかった。分離された CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌における CTX-M 型 ESBL 遺伝子のグルー



ブ比率は、全期間を通して CTX-M-1 グループ、CTX-M-9 グループが多く（図）、特に CTX-M-9 型は平成 25 年 6 月（71.0%）に比較し、平成 25 年 11 月（86.7%）、平成 26 年 6 月（85.9%）で有意に高かった。また、CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌の phylogenetic group 分類の結果、平成 25 年 6 月並びに平成 26 年 6 月にはグループ A、B1、B2、D があまり偏りなく観察されたものの、平成 25 年 11 月にはグループ D 大腸菌が有意に増加していた（図）。住民個別では 3 回の検体収集すべてでいずれかの CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌を保菌していたものは 29 名（14.6%）であり、さらに、この 16 名の中で 3 回の検体収集すべてで同一の phylogenetic group、同一の CTX-M 型 ESBL 遺伝子を保持する CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌を保菌していたものは 3 名（1.5%）であり、ハノイバビ地区においては多くの住民が高い頻度で CTX-M 型 ESBL 産生菌を一時的に保菌していることが示唆された。

▶住民由来 CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌と家禽由来 CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌の微生物学的解析、分子生物学的解析を行った。住民由来 CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌のシーケンスタイプ、抗生剤抵抗性のパターン、プラスミド性抗生剤抵抗性遺伝子の検出頻度、プラスミドレプリコンタイプ等の指標において、家禽由来 CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌との類似性は、同一家族に所属するヒトと家禽の間であっても非常に限定的であった。

▶以上のことから、ベトナムハノイバビ地区では住民が高い CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌に感染する環境が存在し、環境からヒトに感染する頻度のほうが CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌を保持する家禽等から伝播する頻度よりも高い可能性が示唆された。この点については疫学等によって解明する必要がある。

④ カウンターパートへの技術移転の状況

▶短期研修：ハノイ国立栄養院の共同研究者（1 名）を琉球大学に招聘しパルスフィールド電気泳動、遺伝子のシーケンス解析、データ解析などについて研修を行った。

⑤ 当初計画では想定されていなかった新たな展開

特記すべき事項はない。

(4) 研究題目：食品流過程における薬剤耐性細菌発生機構の解明と耐性菌モニタリングシステムの開発

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菌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過程における薬剤耐性菌の調査研究は極めて重要である。大阪府立公衆衛生研究所は、食に関連する検査を業務としており、食材流過程における耐性菌ならびに残留抗菌剤のモニタリングに精通している。本プロジェクトでは、ベトナムホーチミン地区、ニャチャン地区ならびにタイビン地区での食材ならびにその流過程における衛生上重要な細菌の耐性化ならびに残留抗菌剤の検出とそれに係る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：食材流過程における耐性菌の微生物学的解析 (PDM 1-1, 1-6)

活動 3-1：モニタリングマニュアルの作成と実効性の検証 (PDM 2-1)

活動 5-1：OJT による専門家の育成 (PDM 3-1)

活動 5-2：短期研修（食品検査一般に関する研修）(PDM 3-1)

③ 当初の計画（全体計画）に対する当該年度の成果の達成状況とインパクト：

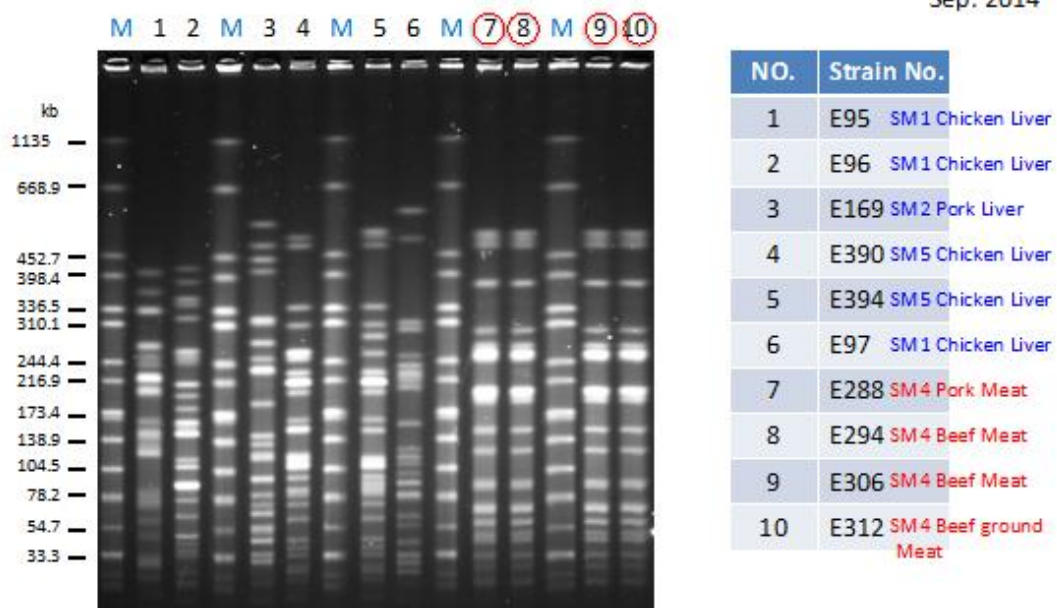
当初計画に沿って卸売市場ならびに市中の小売店からの食品検体の収集とその解析を実施。MTA (material transfer agreement) が 2014 年に締結され、日本とベトナムで分離菌株の詳細な解析が実施できるようになった。これまでにベトナム側との協働で設定された食品検体収集地区（南部ホーチミン地区、紅河デルタ地区）対象家畜処理場、市場ならびに小売店から 5 次にわたり微生物ならびに薬学（理化学）用検体の収集を行いその解析を継続実施した。食材中の耐性菌汚染状況ならびに残留抗菌剤の検出状況が明らかとなり（成果の一部は ASM、日本食品微生物学会、日本食品衛生学会、他で発表した）、相互関係ならびに継時的解析、さらには高次解析を現在実施中である。全体として PDM ならびに PO の計画に沿った進捗状況である。

大都市圏である南部ホーチミン地区の食品流過程において、ESBL 産生薬剤耐性菌がどのように拡散しているかを調べるために、昨年度に引き続き、中央卸売市場（魚介類）、食肉処理場（豚肉、牛肉）、食鳥処理場（鶏肉）とスーパーマーケット（魚介類、豚肉、牛肉、鶏肉）でサンプリングを実施した。合計 332 検体の食肉・魚介類から ESBL/AmpC 産生大腸菌約 425 株とサルモネラ約 600 株を分離した。ESBL/AmpC 産生大腸菌分離菌については、 β -ラクタマーゼ遺伝子、系統分類、薬剤感受性パターンの解析が終了し、現在論文を作成中である。サルモネラについては、血清型と薬剤感受性パターンを解析中である。2014 年 8 月にサンプリングした魚 2 検体からは ESBL 産生サルモネラが 2 株分離され、血清型は、S. Newport と S. Bovismorbificans であった。

豚肉と牛肉については、ESBL/AmpC 産生大腸菌とサルモネラの汚染率が食肉処理場に比較し、

図 1 PFGE patterns of *E. coli* strains from meat in supermarkets

Sep. 2014

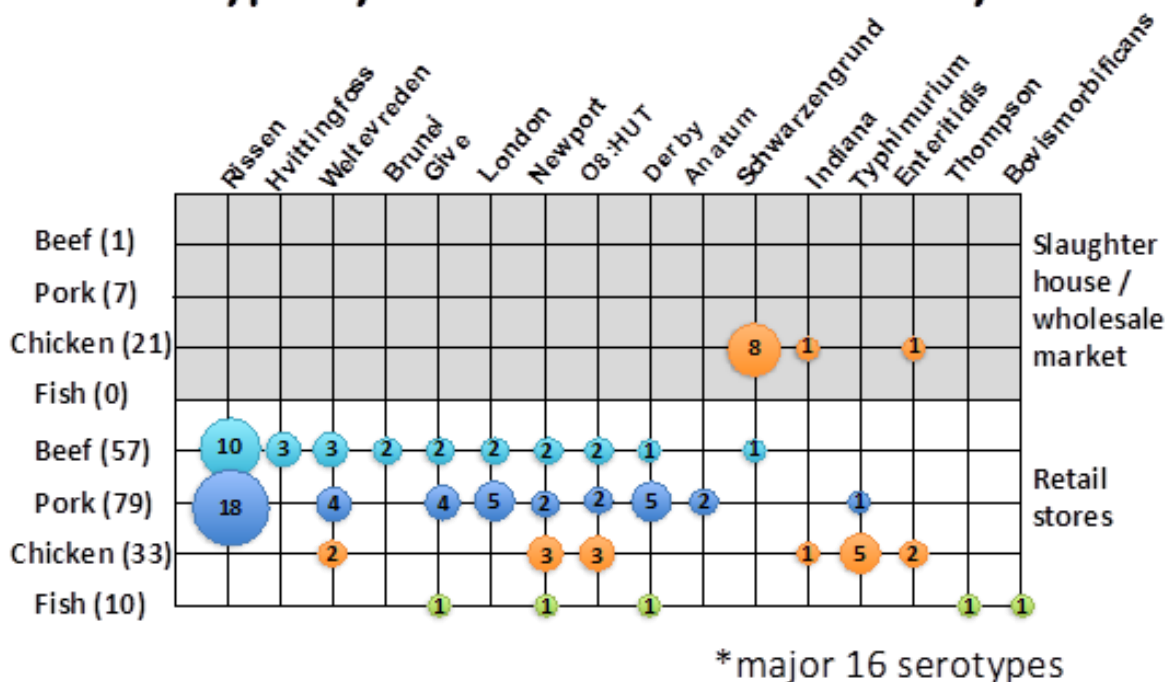


M : *Salmonella* Braenderup H9812 PulseNet Standard Strain
E. coli restricted with XbaI

スーパーマーケットで有意に高くなっていることから、流通過程での不衛生な食肉取扱いが ESBL 産生菌の拡散を助長している可能性が示唆された。また、ESBL/AmpC 産生大腸菌株の PFGE をパイロット的に実施した結果、同日同一スーパーマーケットで採取した豚肉由来と牛肉由来の菌株が、同一の PFGE パターンを示した (図 1、○印の検体)。さらに、サルモネラについても、小売店 (スーパーマーケット) の豚肉と牛肉から分離したサルモネラ菌株は鶏肉や魚介類と異なり、主要血清型が類似していた (図 2 参照)。以上の結果より、豚肉や牛肉を処理しているスーパーマーケットのバックヤードではクロスコンタミネーションが発生し、薬剤耐性菌のクローナルな拡散を助長していることが明らかになった。

図 2

Frequency of isolation of each *Salmonella* serotype by food in the distribution system



南部ホーチミン地区と中部海岸地区ニャチャンの食品流通過程で収集した食肉のサンプルについて、LC/MS/MS を使用し 28 種類の残留抗生物質を測定した結果、スルファクロジン、フルオロキノロン、チルミコシンが検出された。スルファクロジンとフルオロキノロンは主に鶏肉から、スルファメサジンは主に豚肉から検出された。2 検体の鶏肉から検出されたスルファクロジンの残留濃度は 2500 ~ 2700 µg/kg、3 検体の豚肉から検出されたスルファメサジンの残留濃度は 1300 ~ 3600 µg/kg で、非常に高濃度であった。チルミコシンは 10 検体の鶏肉から 150 ~ 450 µg/kg の濃度で検出された。鶏肉、豚肉、牛肉の残留抗生物質陽性率は、それぞれ 17.3%、8.8%、7.4% であり、定められた休薬期間が遵守されていない可能性が考えられた。

④ カウンターパートへの技術移転の状況：
短期研修員 5 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：
特記すべき事項は無い。

(5) 研究題目：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
大阪府立大学グループ

① 研究のねらい

抗菌薬投与が耐性菌の出現に繋がっていると言われているが、どのような使い方でどのように耐性菌が出現するか等の詳細は不明である。本プロジェクトで、マウスモデルを確立しどのような種類の抗菌薬を、どのように投与すれば ESBL 産生大腸菌のマウスでの定着が促進され、どのような耐性菌が出現して来るか、また、ESBL 耐性プラスミドの水平伝播がどのようにして起こるか等を解析する。

② 研究実施方法：

活動 4-2：マウスモデルを用いた保菌状態の安定性とそれに及ぼす因子解析 (PDM 1-10)

活動 5-1：OJT による専門家の育成 (PDM 3-1)

活動 5-2：長期・短期研修の実施 (PDM 3-1)

③ 当初の計画 (全体計画) に対する当該年度の成果の達成状況とインパクト

腸管への ESBL 産生大腸菌定着促進や、新たな耐性菌の出現等を実験的に明らかにできた (PDM 1-8, 1-9, 1-10)。これらの成果は、畜産現場での抗菌薬投与の適正化を提言する科学的根拠に資するものである。

Characterization of ESBL-producing *E. coli* isolated from mice treated with AMP

Exp.	strain	serotype	Phylo. group	<i>bla_{CTX-M}</i> gene	PFGE profiles
1 st Exp.	ESBL- producing <i>E. coli</i> (red colony)	O144	B1	+	Slightly changed
	ESBL- producing <i>E. coli</i> intestinal flora	O138	B1	Not detected	
	<i>E. coli</i> of the mouse (colorless colony)	O138	B1	+	Similarity with <i>E. coli</i> of the mouse intestinal flora but not KC90
2 nd Exp.	ESBL- producing <i>E. coli</i> (red colony)	O144	B1	+	Slightly changed
	ESBL- producing <i>E. coli</i> intestinal flora	O102	B1	Not detected	
	<i>E. coli</i> of the mouse (colorless colony)	O102	B1	+	Similarity with <i>E. coli</i> of the mouse intestinal flora but not KC90
	ESBL- producing <i>E. coli</i> KC90 (prototype)	O144	B1	+	

表：アンピシリン(AMP)長期継続投与 (1mg/ml, 40 日間)により、当初投与定着させた ESBL 大腸菌 (KC90) よりマウス腸内細菌叢由来大腸菌への *bla_{CTX-M}* 遺伝子の腸管内における水平伝播を示唆する結果。

④ カウンターパートへの技術移転の状況

長期研修生（大学院博士課程）1名を引き続き専門教育による高度技術移転を実施した（PDM 3-1）。
短期研修生3名を受入、技術研修を実施した（PDM 3-1）。

⑤ 当初計画では想定されていなかった新たな展開

高濃度のセフェム系薬投与により、ESBL 産生大腸菌の排菌数や排菌期間の上昇のみならず、MIC 値の上昇など高度耐性化、さらに異種抗菌薬に対する耐性や、ゲノム DNA に変異が認められた。親株となる ESBL 産生菌とマウスの糞便から回収された変異株のゲノム比較解析を行なうことにより、耐性化のメカニズムについても明らかにできる可能性がある。

II. 今後のプロジェクトの進め方、および成果達成の見通し（公開）

プロジェクト開始後3年を経過して、当初予定の初年度での調査フィールドの設定とサンプリング体制の構築と一部フィールドからの検体収集活動の実施、選定フィールドからの本格的サンプリング活動と得られた検体の1次解析の実施、各フィールドの特性（地域特性）の炙り出しと一定分離株の高次解析（遺伝子解析や残留抗菌剤の同定等）がほぼ予定通り進められた。今後は、今まで得られた耐性菌分離株（4000株以上）の系統分類、耐性表現型、遺伝型およびプラスミド型解析を絞り込んだ菌株を中心にベ側拠点研究機関と共同して実施し、食品ならびに環境分離株間の類似性、ヒト分離株との関連性、地域における特定クローンの拡散等に関して詳細な解析を実施する。地域（ヒト、食品、環境）における耐性菌の類型化（系統分類学的、耐性遺伝子ならびにプラスミドレベル）と継時的変化の有無に関する検討は、耐性菌の拡散抑制に重要な情報を提供する。耐性菌の家族内伝播に関する検討はプロジェクト後半に詳細な遺伝子解析（特に薬剤耐性プラスミドや薬剤耐性遺伝子周辺の遺伝子構造）を主体に実施する予定で、共同研究ラボに設置された次世代シーケンサーが威力を発揮する事が期待される。食品を汚染している ESBL 産生大腸菌からサルモネラ等の病原菌への耐性遺伝子伝播は重要な研究課題で有り、分離サルモネラからの耐性遺伝子検索を今後進める事になる。住民や流通食品ならびに環境から検出される耐性菌と感染症との関連性は、当該地域病院における尿路感染患者や食中毒患者からの臨床分離株を中心に解析を進める。

フィールド調査研究による耐性菌蔓延の機序解明を支援する動物モデルを用いた研究は、耐性菌保菌マウスモデルの構築に成功したのを受け、今後、保菌に及ぼす諸因子（抗生剤投与の質的、量的因子）の検討や、最初に投与定着させた耐性菌の安定性、耐性遺伝子の他の菌への水平伝播、多剤耐性化の有無等をさらに検討する。動物モデルは容易に関与因子を制御できる利点がある事から、フィールド調査研究の解析を裏付ける強力なツールになるものと思われる。

食品や環境中（畜水産場）からの残留抗生剤の詳細な検討（抗生剤の網羅的検出とその同定や経時変化）や、鶏肉から高濃度高頻度で検出されているサルファ剤の鶏卵への移行の解析は耐性菌検出との関連性とも含め総合的に検討する。人類学的研究から、多剤耐性菌拡散に関連する要因が、タイビン省の事例においては、多岐に渡る可能性が明らかになっており、拡散抑制の為の公衆衛生的介入を、生産、流通、消費、ヒトの4つのフェイズに分割し、それぞれのフェイズで個別に有効な介入方法について検討する。現時点では、生産、流通のモデル化と耐性菌蔓延の因果関係の検証が複雑なタイビンモデルとしているため、当面は、ヒトへの耐性菌の伝播に関して最も直接的な段階である消費段階（家庭内）にターゲットを当てて開発を進めている。タイビン以外に、南部地域の大規模フードチェーンにおける生産段階（養殖、養鶏）や流通段階（屠畜・食品加工施設など）も有効な介入のターゲットにな

り得ると考えられ、ホーチミン市やメコンデルタでの微生物G、薬学G活動と連携して検討を開始している。北部農村の介入方法の開発に関しては、公衆衛生的介入モデルの適用を含むアクションリサーチを実施する事になる。公衆衛生的介入においても核になることが想定されるが、それ以外の調査研究の前提としても重要な、現地住民とのリスクコミュニケーション方法の開発を今後進める。

日越若手研究者の人材育成は、ベ側研究者を長期研修の一環として阪大、府大、徳大の各大学院博士課程で引き続き高度専門教育を実施し、技術移転を行うと同時に、短期研修生も積極的に日本側機関へ受入研修を行っている。受け入れている長期研修生から学会受賞者が出るなど、育成計画は順調に進んでおり、今後も計画に従って進める。日本側若手研究者も国際環境下でのフィールド研究による育成に留まらず、成果の国際学会での発表や論文作成をベ側と共同で進めることにより育成を行っており、今後も引き続き計画に沿って進める。

Ⅲ. 国際共同研究実施上の課題とそれを克服するための工夫、教訓など（公開）

(1) プロジェクト全体

本プロジェクトはベトナムにおける5つの地域モジュールを対象とした広域での調査研究であり、加えて日本側は専門性により4つの機能グループ（微生物学G、薬学G、人類学G、人材育成G）に別れている。事業全体でこれらはマトリックスを形成し、相互連携を図るようにデザインされているが、プロジェクト初期には各機能グループの活動が連携していないように捉えられた面が見受けられた。これを克服するため、紅河デルタ地区（タイビン）における日本側機能グループの活動時期の集中化とインターベンションモデル構築のための分野横断的ワーキンググループの形成による連携強化を実施し、包括的解析への貢献と得られた成績を基盤とした介入による耐性菌汚染状況改善への道筋をつけており、今後もタイビンにおいて引き続き集中化を実施する。尿路感染患者からの臨床分離株の収集とその解析も、タイビン地区で3つの地域基幹協力病院と試行を始めており、今後この方面での研究展開が課題となる。感染症との関連性解析研究では、新たに感染症研究国際展開戦略プログラム（長崎大）ベトナムプロジェクトで実施を予定している「多剤耐性グラム陰性桿菌の全ゲノム解析による分子疫学的研究」と連携することが期待されている。当該プロジェクトで予定されているハノイ・バクマイ病院での臨床分離株の耐性菌解析等の研究展開は、両プロジェクトが連携する事により薬剤耐性に係る分子疫学情報の強化が期待される。加えて、感染症との関連性解析においても効果と進展が見込まれる。

・各種課題を踏まえ、研究プロジェクトの妥当性・有効性・効率性・自立発展性・インパクトを高めるために実際に行った工夫：

➤日越を含め多数の研究員が参加する本プロジェクトの意思疎通が課題となっている。定期的な日越間会議、日本側サイト担当者による各サイト内と日本側研究者の意思疎通への橋渡し、Web会議を活用した日越間のコミュニケーションなどにより解決を図っている。

➤ベトナム研究参加者の育成を図る目的で、積極的に研究成果の国際学会での発表を支援した。具体的には、ホーチミン研究所より1名の中堅研究者による2014年アメリカ微生物学会（ASM）での研究発表を、発表要旨、発表成績の整理と考察ならびに発表資料（ポスター）、さらには質疑応答にいたるまでを支援した。

➤研究成果の論文投稿に向け、ベトナム人若手研究者による論文作成を指導し、国際誌（Foodborne

Pathogens and Disease) へ論文を投稿した。

➤ベトナム研究参加者の研究ならびに残留薬剤モニタリング能力の強化を図る目的で、ハノイにおいて残留抗菌剤測定技術研修を実施した。

➤耐性菌モニタリング実施時に日本人実務経験研究者による実技指導監督を行い、現場に則した課題解決を行った。

・プロジェクトの自立発展性向上のために、今後相手国（研究機関・研究者）が取り組む必要のある事項：

➤年功序列から脱却し、能力主義に立脚した若手研究者の継続的育成体制と研究機関間のネットワーク強化による情報共有（例えば具体的実地的な試験法の共有等）は参加研究機関における今後の課題となる。

(2) 微生物G, 薬学G, 人類学G

・相手国側研究機関との共同研究実施状況と問題点、その問題点を克服するための工夫、今後への活用：

➤成果の取り纏めとそれを解析し一定の方向性を見出す基盤を備えた研究者の配置が研究機関により大きく異なる。研究者として必要な基礎トレーニングは本邦における大学院教育で培うべく実施しているが現行プロジェクトへの貢献は限定している。短期研修ならびに現地での技術研修で技術移転を図っているが、研究面での貢献には課題が残る。

➤プロジェクトは成果の取り纏めと解析の段階に入り、高度のコミュニケーションがベ側研究員との間に必要となる。英語でのコミュニケーションに一部限界が見られるところから、ベトナム語通訳によるコミュニケーションの補強を必要に応じ図っている。

➤ベ側研究費が大幅に削除されたため当初計画の実施に課題が生じたが、予備実験結果を迅速に次のステップに反映させることで全体計画への影響を可能な限り抑えた。

・類似プロジェクト、類似分野への今後の協力実施にあたっての教訓、提言等

IV. 社会実装（研究成果の社会還元）（公開）

(1) 成果展開事例

➤現時点で該当事例は無い。

(2) 社会実装に向けた取り組み

本プロジェクトはベトナムにおいて薬剤耐性細菌に対する研究基盤を強化し、研究的側面からその脅威を抑制すると同時に研究成果を基に薬剤耐性菌のモニタリングシステムの構築を行っている。日越参加研究機関ならびに保健省との協議を経て、3つのベトナム国立研究機関参加による検査のための統一マニュアルと計画に従い、食品からの薬剤耐性菌ならびに残留抗生物質のモニタリングを 2014

年に開始した。2015年3月には、ベトナム関係機関（保健省、農業・農村開発省）参加によるモニタリングワークショップを開催し、モニタリングの改善点やマニュアルに汎用性を持たせ県レベルで活用できるよう討議している。モニタリングで得られた結果は一定期間毎に集計・解析し、公衆衛生施策立案のための基盤形成に活用することが期待されている。

耐性菌蔓延機構の解析成果を基盤に、蔓延抑制に資する介入研究を開始している。科学的に介入効果（耐性菌蔓延抑制）が確認されれば、ベトナム保健省ならびに関係機関への提出を予定している。包括報告書に反映され、公衆衛生施策立案へ活用されることが期待されている。

V. 日本のプレゼンスの向上（公開）

フードモニタリングフォーラムを関係機関（保健省、農水省）を招いてハノイで実施。耐性菌モニタリングの重要性とその構築に日本側が我が国のフードモニタリングの実績と経験を踏まえて協力先導していることをベトナム政府関係者へ啓蒙する機会を作った。

VI. 成果発表等（公開）

VII. 投入実績（非公開）

VIII. その他（公開）

以上

VI(1)(公開)論文発表等

	国内	国際
原著論文 本プロジェクト期間累積件数	1	6

①原著論文(相手側研究チームとの共著論文)

著者名,論文名,掲載誌名,出版年,巻数,号数,はじめ-おわりのページ	DOIコード	国内誌/ 国際誌の別	発表日 ・出版日	特記事項 (分野トップレベル雑誌への掲載など、特筆すべき論文の場合、ここに明記)
Nakayama T, Ueda S, Huong BT, Tuyen le D, Komalamisra C, Kusolsuk T, Hirai I, Yamamoto Y., Wide dissemination of extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli in community residents in the Indochinese peninsula., Infection and Drug Resistance, 2015, 8, 1-5.	10.2147/IDR.S74934.	国際誌	出版済み	
Yamaguchi, T., Okihashi, M., Harada, K., Konishi, Y., Uchida, K., Do, M., Bui, H., Nguyen, T., Nguyen, P., Chau, V., Dao, K., Nguyen, H., Kajimura, K., Kumeda, Y., Bui, C., Vien, M., Le, N., Hirata, K., Yamamoto, Y. 'Antibiotic residue monitoring results for pork, chicken, and beef samples in Vietnam in 2012-2013' J. Agric. Food Chem.,	10.1021/jf5	国際誌	in press	
Shuhei Ueda, Bui Thi Kim Ngan, Bui Thi Mai Huong, Itaru Hirai, Le Danh Tuyen, Yoshimasa Yamamoto. "Limited transmission of blaCTX-M-9-type positive Escherichia coli between humans and poultry in Vietnam.", Antimicrobial Agents and Chemotherapy	未決定	国際誌	accept	この雑誌はホームページに"#1 cited journal in Pharmacology & Pharmacy"とされている。

論文数 3件
うち国内誌 0件
うち国際誌 3件
公開すべきでない論文 0件

②原著論文(相手側研究チームとの共著でない論文)

著者名,論文名,掲載誌名,出版年,巻数,号数,はじめ-おわりのページ	DOIコード	国内誌/ 国際誌の別	発表日 ・出版日	特記事項 (分野トップレベル雑誌への掲載など、特筆すべき論文の場合、ここに明記)
Yamaguchi, T., Okihashi, M., Harada, K., Uchida, K., Konishi, Y., Kajimura, K., Hirata, K., Yamamoto, Y. 'Rapid and easy multiresidue method for the analysis of antibiotic in meats by ultrahigh-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry' J. Agric. Food Chem.,	10.1021/ac	国際誌	in press	

論文数 1件
うち国内誌 0件
うち国際誌 1件
公開すべきでない論文 0件

	国内	国際
その他の著作物 本プロジェクト期間累積件数	0	0

③その他の著作物(相手側研究チームとの共著のみ)(総説、書籍など)

著者名,タイトル,掲載誌名,巻数,号数,頁,年	出版物の 種類	発表日 ・出版日	特記事項

著作物数 0件
公開すべきでない著作物 0件

④その他の著作物(相手側研究チームとの共著でないもの)(総説、書籍など)

著者名,論文名,掲載誌名,出版年,巻数,号数,はじめ-おわりのページ	出版物の 種類	発表日 ・出版日	特記事項

著作物数 0件
公開すべきでない著作物 0件

⑤研修コースや開発されたマニュアル等

研修コース概要(コース目的、対象、参加資格等)、研修実施数と修了者数	開発したテキスト・マニュアル類	特記事項
研修名: 薬剤耐性菌に係る分子疫学コース 目的: 修士号取得に向けた高度分子疫学知識と技術の習得 対象: ニャチャンバスツール研究所 微生物学者1名 期間: 2014年5月7日~10月12日	修士論文『Study on molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli isolated from food in Nha Tang』	研修修了者は帰国後、研修成果を修士論文に応用し、ベトナムの大学で公衆衛生分野の修士号を取得した。
研修名: 薬剤耐性菌モニタリング技術研修 目的: 耐性菌モニタリング実施のために必要な分析手法と技術の習得。 対象: 国立栄養院、ニャチャンバスツール研究所、ホーチミン公衆衛生研究所 微生物学者 計3名 期間: 2014年8月24日~10月12日		
研修名: メコンデルタにおける薬剤耐性菌に係る分子疫学コース 目的: 修士号取得に向けた高度分子疫学知識と技術の習得 対象: カントー大学 微生物学者1名 期間: 2014年9月4日~2015年2月14日		
研修名: HPLCによる食品中残留抗菌性物質モニタリングコース 目的: 食品中の残留抗菌性物質モニタリング手法の普及 対象: 国立栄養院、ニャチャンバスツール研究所、HCMC公衆衛生研究所 検査技師 計11名 期間: 2014年10月13日~10月17日	アンピシリン検出マニュアル	本マニュアルは、ESBL産生大腸菌検出マニュアルと併せて、ベ国保健省へ提案する包括的なモニタリング・マニュアルとして編集。
研修名: バイオセーフティレベル2 能力強化研修 目的: 実験実務者向けバイオセーフティレベル改善と遵守能力強化 対象: 国立栄養院 検査技師 計9名 期間: 2014年11月12日~11月14日		既存テキストとオリジナル・ハンドアウトを利用

VI(2)(公開)学会発表

	国内	国際
招待講演 本プロジェクト期間累積件数	1	0
口頭発表 本プロジェクト期間累積件数	6	3
ポスター発表 本プロジェクト期間累積件数	15	6

①学会発表(相手側研究チームと連名のもののみ)(国際会議発表及び主要な国内学会発表)

年度	国内/ 国際の	発表者(所属)、タイトル、学会名、場所、月日等	招待講演	口頭発表	ポスター発表
2014	国際学会	Nguyen Thi Ngoc Hoa1),Tran Thi Tuyet Hoa1),Nguyen Thanh Phuoug1), Tatsuya Nakayama2), 1)カントー大学、2)大阪大学、Prevalence and antimicrobial susceptibility of ESBL-producing Escherichia coli isolated from fish in the Mekong Delta, 9th Symposium on Disease in Asian Aquaculture、ホーチミン、2014年11月24日-28日			1
2014	国際学会	Hoang H. P.1), Yasuda N.1), Hirai I.2), Yamamoto Y.3), Awasthi S. P.1), Hinenoya A.1), Yamasaki S.1), 1)大阪府立大学、2)琉球大学、3)大阪大学『Persistent gastro-intestinal colonization of ESBL-producing Escherichia coli in cefoperazone treated mice』、バンコク、The 1st International Allied Health Sciences Conference 2014 on the Occasion of the 80th Anniversary of Thammasat University, -International Conference on Medical Innovation for Health-, 2014年11月4日-6日		1	
2014	国内学会	久米田裕子1), Do Phuc Nguyen2), Anh Dao Nguyen Thi2), Hien Le Thi2), Thanh Phong Ngo2), Hoang Ngan Nguyen Ly2), Minh Doan Tran Nguyen2), 河合高生1), 河原隆二1), 神吉政史1), 余野木伸哉1), 陳内理生1), 山本容正1)3), 1)大阪府公衛研, 2)ホーチミン公衆衛生医療院, 3)大阪大学、ホーチミン市の食品流通過程におけるESBL産生大腸菌の汚染状況、第35回日本食品微生物学会学術総会、大阪、2014年9月18日		1	
2014	国内学会	神吉政史1), Do Phuc Nguyen2), Anh Dao Nguyen Thi2), Hien Le Thi2), Thanh Phong Ngo2), Hoang Ngan Nguyen Ly2), Minh Doan Tran Nguyen2), 河合高生1), 河原隆二1), 余野木伸哉1), 陳内理生1), 久米田裕子1), 山本容正1)3), 1)大阪府公衛研, 2)ホーチミン公衆衛生医療院, 3)大阪大学、ベトナム・ホーチミン市の生肉および魚介類におけるサルモネラ属菌の汚染状況、第35回日本食品微生物学会学術総会、大阪、2014年9月19日		1	
2014	国際学会	P. Nguyen Do1), A. D. Nguyen Thi1), H. N. Nguyen Ly1), M. D. Tran Nguyen1), T. P.Ngo1), K. Takao2), K. Masashi2), K. Ryuji2), K. Yuko2), Y.Yoshimasa3), 1)ホーチミン公衆衛生医療院、2)大阪府立公衆衛生研究所、3)大阪大学 “Prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli in the food distribution system in Ho Chi Minh city, Vietnam”, the 114th General Meeting of American Society for Microbiology 2014, Boston, USA, 2014年5月17日-20日			1
2014	国内学会	山口貴弘, 起橋雅浩, 原田和生, 河原隆二, 小西良昌, 内田耕太郎, 浅山恵, 割鞆美苗, Nguyen, D.T., Nguyen, D.P., 梶村計志, 久米田裕子, 平田收正, Le, H.N., 山本容正: ベトナムにおける食品中の動物用医薬品汚染実態調査, 第23回環境化学討論会, 京都, 5月14-16日			1
2014	国際学会	起橋雅浩, 山口貴弘, 原田和生, 小西良昌, 内田耕太郎, Bui, D.T.H., Nguyen, D.T., Nguyen, D.P., Chau, V.V., Dao, T.V.K., Nguyen, T.N.H., 梶村計志, 久米田裕子, Bui, T.C., Le, H.N., 平田收正, 山本容正: A simple and low-cost method for analyzing multiple veterinary drug residues in foods of animal origin in Vietnam (ベトナムにおける簡易で安価な畜肉食品中の残留動物薬一斉分析法), 第51回北米残留化学物質ワークショップ(51st North American Chemical Residue Workshop), フロリダ, 7月20-23日			1
2014	国際学会	山口貴弘, 起橋雅浩, 原田和生, 河原隆二, 小西良昌, 内田耕太郎, Bui, D.T.H., Nguyen, D.T., Nguyen, D.P., Chau, V.V., Dao, T.V.K., Nguyen, T.N.H., 梶村計志, 久米田裕子, Bui, T.C., Le, H.N., 平田收正, 山本容正: Surveillance of residual veterinary drugs in foods of animal origin in Vietnam, International Conference of Asian Environmental Chemistry 2014, バンコク, 11月24-26日			1
			0	3	5件

②学会発表(相手側研究チームと連名でないもの)(国際会議発表及び主要な国内学会発表)

年度	国内/ 国際の	発表者(所属)、タイトル、学会名、場所、月日等	招待講演	口頭発表	ポスター発表
2014	国際学会	Hirai I(琉球大学)、Ueda, S.(琉球大学)、Miyagi, K(琉球大学)、Yamamoto, Y(大阪大学・大阪府立公衆衛生研究所)、Predominant Chromosomal Locations of the blaCTX-M-14 Transposition Unit in Escherichia coli Strains Producing CTX-M-14-Type Extended Spectrum β -Lactamase, ICAAC, Wasington DC, September 5-9, 2014			1
2014	国内学会	浜元 宏太(琉球大学)、宮城 和文(琉球大学)、山本 容正(大阪大学、大阪府立公衆衛生研究所)、平井 到(琉球大学)、GIG-EM 法を用いた臨床分離 Escherichia coli 株の系統分類の試み、第88回日本細菌学会総会、岐阜市、平成27年3月26-28日			1
2014	国内学会	平井 到(琉球大学)、上田 宗平(琉球大学)、山本 容正(大阪大学、大阪府立公衆衛生研究所)、健康人におけるCTX-M 型基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生大腸菌の動態、第88回日本細菌学会総会、岐阜市、平成27年3月26-28日			1
2014	国内学会	上田 宗平(琉球大学)、平井 到(琉球大学)、山本 容正(大阪大学、大阪府立公衆衛生研究所)、Limited transmission of CTX-M-9-type ESBL-producing Escherichia coli between human and poultry、第88回日本細菌学会総会、岐阜市、平成27年3月26-28日			1
2014	国内学会	起橋雅浩(大阪府立公衆衛生研究所)、2014フロリダ残留農薬分析ワークショップ参加報告、2015残留農薬分析国際交流会セミナー、東京、2月19日	1		
2014	国内学会	Ngoc Quang Phan(徳島大学)、Takashi Uebanso(徳島大学)、Kazuaki Mawatari(徳島大学)、Takaaki Shimohata(徳島大学)、Mutsumi Aihara(徳島大学) and Akira Takahashi(徳島大学)、DNA-binding protein HU coordinates pathogenicity in Vibrio parahaemolyticus、第249回徳島医学会学術集会、徳島県徳島市、7月27日			1
2014	国内学会	Ngoc Quang Phan(徳島大学)、Takashi Uebanso(徳島大学)、Kazuaki Mawatari(徳島大学)、Takaaki Shimohata(徳島大学)、Mutsumi Nakahashi(徳島大学) and Akira Takahashi(徳島大学)、DNA-binding protein HU coordinates pathogenicity in Vibrio parahaemolyticus、日米医学協力研究会コレラ・細菌性腸管感染症専門部会、京都府京都市、8月7日			1
2014	国内学会	Ngoc Quang Phan(徳島大学)、Takashi Uebanso(徳島大学)、Kazuaki Mawatari(徳島大学)、Takaaki Shimohata(徳島大学)、Mutsumi Nakahashi(徳島大学) and Akira Takahashi(徳島大学)、DNA-binding protein HU coordinate pathogenicity in Vibrio parahaemolyticus、第67回日本細菌学会中国・四国支部総会、徳島県徳島市、10月4日		1	
2014	国内学会	Quang Phan Ngoc(徳島大学)、上番増喬(徳島大学)、馬渡一諭(徳島大学)、下畑隆明(徳島大学)、中橋睦美(徳島大学)、高橋章(徳島大学)、DNA-binding protein HU coordinates pathogenicity in Vibrio parahaemolyticus、第88回日本細菌学会総会、岐阜県岐阜市、3月26日			1
			1	1	7 件

VI(3) (特許出願した発明件数のみを公開し、他は非公開) 特許出願

①国内出願

国内特許出願数

0

件

②外国出願

外国特許出願数

0

件

VI(5) (公開) ワークショップ・セミナー・シンポジウム・アウトリーチ等の活動

① ワークショップ・セミナー・シンポジウム・アウトリーチ等

年月日	名称	場所 (開催国)	参加人数 (相手国からの招聘者数)	概要
2014/4/24	コアメンバー会議(非公開)	大阪府立公衆衛生研究所 (日本)	7名	今年度の研究計画等打ち合わせ、進捗会議、モニタリングシステムの確認等
2014/5/5	日越プロジェクトマネジメントユニット会議(PMU)	ハノイ (ベトナム)	7名 (4名)	プロジェクト論文計画、ルール等について日越マネジメントレベル協議
2014/5/6	第1回薬剤耐性菌モニタリングタスクフォース会議	ホーチミン (ベトナム)	7名 (3名)	日越研究者と薬剤耐性菌モニタリング計画および解析プロトコルの策定
2014/5/21	進捗会議(非公開)	大阪大学 (日本)	15名	各WGの活動計画について報告及び計画の進捗について。
2014/7/17	全体会議	大阪大学 (日本)	26名	各WGの現状報告、研究計画について。(山本研究代表、平井教授、久米田課長、原田講師、山崎教授、住村准教授)
2014/7/31	ベトナムにおける薬剤耐性菌 サイエニフィック・シンポジウム	ハノイ (ベトナム)	35名 (17名)	保健省食品安全局、国際協力局、科学技術訓練局、FAO等を招き、プロジェクト成果を共有した。
2014/9/16	微生物WG勉強会	大阪大学 (日本)	9名	次世代シーケンサーについての勉強会
2014/9/16	コアメンバー会議(非公開)	大阪大学 (日本)	8名	JCC総括、評価会、プログレスミーティング、研究会等について
2014/10/11	SATREPS研究会	大阪府立大学 (日本)	25名 (8名)	各WG、研修員の研究活動報告
2014/11/19	コアメンバー会議(非公開)	大阪府立公衆衛生研究所 (日本)	6名	評価会報告、プログレスミーティング、モニタリング実施状況等について
2014/11/26	第三回プロジェクト進捗会議	ニャチャン (ベトナム)	31名 (18名)	2014年研究成果の共有および2015年研究計画の合意形成
1/21- 1/23/2015	疫学研究グループ協議	ハノイ (ベトナム)	12名 (9名)	ハノイ・タイピン研究者と各WG成果を活かした複合的な疫学研究計画、介入計画を策定
2015/2/4	日越プロジェクトマネジメントユニット会議(PMU)	ハノイ (ベトナム)	7名 (4名)	2015年研究計画について日越マネジメントレベル協議
2015/2/7-8	ワンワールドフェスティバル	関テレ扇町スクエア (日本)	54名(2日間合計)	研究活動に関する資料の展示および説明
2015/2/10	コアメンバー会議(非公開)	大阪府立公衆衛生研究所 (日本)	8名	2015年度研究計画について協議
2015/3/6	メコンデルタ研究会	大阪大学 (日本)	20名	当プロジェクトメコンデルタ地区についての研究発表
2015/3/20	薬剤耐性菌モニタリング・システムに係るワークショップ	ハノイ (ベトナム)	40名 (30名)	保健省、農業・農村開発省、商工省、WHO、FAO等を招き、ベトナム国内における薬剤耐性菌モニタリング政策について意見交換。
通年	一般公開ホームページ(日英)によるアウトリーチ活動	全世界	月平均訪問者数428人 月平均閲覧数1976回 月平均訪問国10ヶ国	http://www.satrebs-mdrb.jp/

② 合同調整委員会開催記録(開催日、出席者、議題、協議概要等)

年月日	出席者	議題	概要
2014/8/6	保健省、JICA中間レビュー調査団、在ベ日本大使館、プロジェクトメンバー等計40名(ベ国 20名)	2014年活動進捗/中間レビュー	2014年度下半期の活動計画合意および中間レビュー調査団の提言について合意。

成果目標シート

研究課題名	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
代表研究者氏名 (所属機関)	山本容正 国立大学法人 大阪大学グローバルコラボレーションセンター
研究期間	平成23年6月1日～平成29年3月31日
相手国名	ベトナム
主要相手国研究機関	国立栄養院

付随的成果

日本政府、社会、産業への貢献	<ul style="list-style-type: none"> ・日本社会における耐性菌保菌の減少 ・耐性菌を指標とした新たな食品衛生管理による安全・安心の強化
科学技術の発展	<ul style="list-style-type: none"> ・耐性遺伝子伝播解析手法の開発
知財の獲得、国際標準化の推進、生物資源へのアクセス等	<ul style="list-style-type: none"> ・分離耐性菌株のデータベース化
世界で活躍できる日本人人材の育成	<ul style="list-style-type: none"> ・国際研究業務調整実務実績を有する日本人人材の育成 ・途上国で活躍できる若手研究者の育成
技術及び人的ネットワークの構築	<ul style="list-style-type: none"> ・ベトナム国立公衆衛生分野研究機関との技術及び人的ネットワークの構築
成果物(提言書、論文、プログラム、マニュアル、データなど)	<ul style="list-style-type: none"> ・レビュー付国際誌での論文発表 ・食品生産販売分野を対象とした耐性菌モニタリングマニュアルの作成

JST上位目標

多剤耐性菌の拡散とその抑制に関する国際的研究の発展によるアジアでの耐性菌蔓延の抑制

食品を媒介とした多剤耐性菌の拡散とその抑制に関する調査・研究・政策立案モデルの提供

JST達成目標

