

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 薬剤耐性菌サーベイランスとゲノムデータの集約・解析に関する研究
2. 研究開発代表者： 黒田誠（国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター センター長）
3. 研究開発の成果

グローバルに伝播する薬剤耐性細菌、特に临床上重要な抗菌薬（キノロン、セフェム・カルバペネム系）に対する耐性頻度の上昇から治療薬剤の制限が懸念されている。米国疾病予防管理センター（CDC）も2014年における5つの重点項目の1つとして薬剤耐性菌問題を掲げ、リスク根源を突き止めるために早急な対策が必要不可欠になっている。2015年5月のWHO総会で薬剤耐性に関するグローバル・アクション・プランが採択され、加盟各国は2年以内に薬剤耐性に関する国家行動計画の策定が求められている。2016年4月5日、我が国として初めてのアクションプランが決定され、2016年の伊勢志摩サミットで我が国のアクションプランを提示する予定であり、本研究課題はアクションプランの中でも薬剤耐性菌の疫学およびゲノム情報を有効に活用したサーベイランスとして機能することを目的としている。

本計画は、厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)と、家畜の薬剤耐性菌サーベイランス(JVARM)を統合させ、さらに国内分離菌株のゲノム情報を追加して、GenEpid-J (Genomics Epidemiology in JAPAN) を構築し、ゲノム情報で社会における薬剤耐性菌と耐性遺伝子の動態を明らかにする。国内で問題となっている薬剤耐性菌を疫学的・遺伝学的に広くかつ深く把握し、抜本的な対策に必要な情報を提供する。国民の生命、健康の安全に直接係わる危険を察知するためには、薬剤耐性菌の統合的な情報解析が必須であり、本計画により得られた情報を迅速に厚労省・結核感染症課へ通報できるシステムの構築を目的とする。

薬剤耐性の水平伝達に係るプラスミド配列の解析ソフト (GcoGSA, GPAT, iPAT) を開発し、薬剤耐性菌ゲノム解析へ運用を行った (黒田誠)。薬剤耐性菌の伝播経路を詳細に把握し、諸問題を解決するために臨床・家畜・環境におけるワンヘルスアプローチに資するチーム体制を整備した (柴山恵吾、鈴木里和、大西真、秋庭正人)。臨床・家畜・環境から分離される薬剤耐性菌について、各担当分野から提供された分離株と配列情報を統合し、目標の2,000ゲノム情報 (671株の染色体DNAおよび1,747個のプラスミドDNA配列) の取得を達成した (柴山恵吾、鈴木里和、大西真、秋庭正人、黒田誠)。

2015年11月に中国から大腸菌やサルモネラ等の腸内細菌科細菌がコリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* 保有プラスミドを獲得し、コリスチンに低感受性になっていることが報告された。コリスチンを治療薬とする多剤耐性緑膿菌 MDRP や多剤耐性アシネトバクターにこのプラスミドが水平伝達し、残された治療薬の選択肢をまた失うことが懸念されている。本報告をもとに本研究班で独自に構築した GenEpid-J データベースを対象に *mcr-1* 保有株を検索したところ、国内に牛由来の大腸菌5株と豚由来のサルモネラ1株が *mcr-1* 陽性であり、中国の報告にあるプラスミド pHNSH1 とほぼ同一のプラスミドを保有していることが判明した (黒田誠、鈴木里和、秋庭正人。Suzuki S., et al. Lancet Infect Dis. 16(3):284-5. 2016)。本事例を元にした実態把握から、JANIS/JVARM で既に把握されている薬剤耐性菌が “いつ” “どこで” “どのような検体” から分離されたのかを追跡・判定できることを実証した。

結核菌ゲノム情報を活用した分子疫学解析ツール Total-Genotyping Solution for TB (TGS-TB) の開発および web サービスを公開し、結核菌感染症の疫学調査に高度な分子疫学データを提供する基盤整備を行った (黒田誠。Sekizuka T., et al. PLoS One. 13;10(11). 2015)。