

1. 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
2. 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・招へい教授・山本容正
3. Le Danh Tuyen, Director, National Institute of Nutrition, Vietnam
4. 研究開発の成果

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。本研究では、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細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図る。

生鮮食品中に多種類の抗菌性物質が高濃度残留している実態は今までの研究から明らかとなっている。本年度実施した研究の結果、豚肉、鶏肉における残留実態には地域差はそれほど見られなかったが、魚介類においては検出率が0から10数%と大きく地域差が認められた。鶏卵中残留抗菌剤の解析では、約10%の鶏卵に残留抗菌剤が認められたが、製造者間で残留率に差があり、生産農家への指導管理に差があることが推測された。当該地域における処方頻度の高い抗菌剤の分解物を測定したところ、市街地、農家の池では当該分解物が非常に高頻度に検出された。このことは、周辺地域における抗菌性物質使用、排出実態を解明するために当該物質のみならずその分解物・代謝物のモニタリングが重要である。

健康人（住民）糞便検体由来 ESBL 産生大腸菌の性状解析から、ヒトにおける同一 ESBL 産生大腸菌保菌期間は6か月以下で、しかも多くの遺伝学的背景を持った ESBL 産生菌が蔓延していることが示唆された。ESBL 産生大腸菌保菌者毎に8株の ESBL 産生大腸菌を分離し、ESBL 産生大腸菌の遺伝学的相同性を PFGE 法によって検討した結果、同一の遺伝学的背景を持つと考えられたものは34.8%でその他は異なる遺伝学的背景を持つ ESBL 産生大腸菌が2~4種類混在していることが判明した。また、分離された ESBL 産生大腸菌が保持するプラスミドの遺伝学的相同性についても S1-PFGE 法によって検討した結果、同一のプラスミドを保持していた割合は30.4%にも上った。

食品中の ESBL 産生大腸菌汚染の実態調査研究では、45.4%の食品検体から ESBL 産生大腸菌が検出され、もっとも検出率が高かったのは鶏肉の92.7%で、続いて豚肉34.8%、魚介類29.3%、牛肉24.3%であった。豚肉と牛肉は、食肉処理場の検体と比較して小売店での検体の検出率が有意に高くなっていた。小売店のバックヤードでの食肉の不適切な取扱いが ESBL 産生大腸菌の増殖と汚染を助長していると考えられる。

実験動物モデル（マウス）を用いた耐性菌出現機構の解析研究では、高濃度のセフェム系薬投与により、ESBL 産生大腸菌の高度耐性化、さらに異種抗菌薬に対する耐性化が認められた。投与定着させた耐性菌親株と抗菌剤投与後に回収された株のゲノム解析を行った結果、多剤耐性化は元々親株に存在していた耐性遺伝子の発現に基づくこと、高度耐性化にはプラスミド上にコードされていた耐性遺伝子のコピー数の増加だけでなく、染色体上にも伝播していることが明らかとなった。

人材育成活動では、昨年度は、日本において1名のベトナム人長期研修生が博士学位を取得、4名のベトナム人長期研修生が引き続き大学院博士課程において専門教育を履修中である。