

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)

(英語) International Collaborative Research Program Science and technology Research Partnership for Sustainable Development (SATREPS)

研究開発課題名：(日本語) 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

(英語) Determine the outbreak mechanisms and development of a surveillance model for multi-drug resistant bacteria

研究開発担当者 (日本語) 山本容正

所属 役職 氏名：(英語) Osaka University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Guest Professor, Yoshimasa Yamamoto

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 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：統括

開発課題名：(英語) Determine the outbreak mechanisms and development of a surveillance model for multi-drug resistant bacteria: Overall adjustment and comprehensive analysis

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院薬学研究科招へい教授 山本容正

所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Guest Professor, Yoshimasa Yamamoto

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

山本容正招へい教授（研究代表者、大阪大学大学院薬学研究科）は、微生物学ワーキンググループ（グループリーダー、平井到琉球大学教授）、人類学ワーキンググループ（グループリーダー、住村欣範大阪大学准教授）、薬学ワーキンググループ（グループリーダー、原田和生大阪大学講師）とともにベトナム社会における基質特異性拡張型βラクタマーゼ（ESBL）産生薬剤耐性細菌の蔓延実態、当該対象地域の食品や環境中の残留抗菌剤ならびに抗菌剤の使用実態を明らかにした。加えて、ESBL 産生耐性菌保菌モデル動物（マウス）を用いた研究で、抗菌剤投与による腸管内細菌の高度耐性化と多剤耐性化の機構の一端を明らかにした。

ハノイ郊外バビ地区に居住する住民糞便検体中の CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌の分離解析をおこなうと共に、同地域に所在する養鶏場の労働者と飼育鶏における CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌の分離率や伝播状況について検討を行った結果、抗菌剤を多く使用している養鶏場の労働者及び飼育鶏はそうでない対象群に比べ高い CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌の分離率を示すこと、また、養鶏場で飼育されている鶏から分離された CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌はアミノグリコシド修飾酵素遺伝子やプラスミド性コリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* の高い検出率を示すことを明らかにした。2012 年から 2014 年にかけてホーチミンの食品から分離した ESBL/AmpC 大腸菌を対象にコリスチン耐性遺伝子の保有率と当該遺伝子がコードされたプラスミドのレプリコンタイプ、プラスミド伝達性について解析を行った。その結果、検討した菌株中の 2 割以上にコリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* を見出した。特に鶏肉由来株では 4 割以上とその保有率は高かった。伝達性が認められた約 60 kbp *mcr-1* プラスミドのレプリコンタイプは IncI2 で、既報（2015 年）と一致していた。約 250 kbp と比較的大きな *mcr-1* プラスミドのレプリコンタイプ IncHI2 は、最近中国で報告されたプラスミドと類似することも判明した。他の地域で収集したヒト糞便由来株からも *mcr-1* 保有菌株が見いだされ、その検出は一過性ではなく、サンプリングの時期にかかわらず継続的に検出されることも判明した。これらの結果は、コリスチン耐性 *mcr-1* の当該地域における広範囲な汚染を示している。

耐性菌保菌モデル動物研究では、マウスが保菌する ESBL 産生大腸菌の安定性に明らかにセフェム系抗菌薬が濃度依存的に寄与することを明らかにした。一方、一般的に多剤耐性化は、本来宿主が保持していない遺伝子を水平伝播により異なる菌から獲得すると考えられていたが、自らが保持している薬剤耐性菌の転写・発現量の増加によっても起こることが明らかとなった。

抗菌性物質残留実態調査研究では、ハノイ近郊農家の池の全ての地点からサルファ剤、キノロン剤が ug/L レベルで検出された。検出事例が多かったのはフルメキン(100%)、サルファメタジン(96%)、サルファメトキサゾール(84%)であった。

ベトナムでの使用頻度の非常に高いアンピシリンの分解産物である 2-hydroxy-3-phenylpyrazine (HPP) を LC/MS/MS により解析する測定法を確立し、これまでベトナム国内で採取した環境水を再解析したところ、約 60%の検体から検出された。特に市街地中の河川や農家の池からは 75~91%の割合で検出された。HPP はアンピシリンと共通骨格を有するセファレキシンからも生成するが、その分解速度は極めて遅いことも確認された。以上のことからアンピシリンが環境中に高頻度に排出されている実態が明らかになった。

英文

We analyzed the prevalence and mutations of CTX-M type ESBL-producing *Escherichia coli* in fecal specimens of healthy residents as well as workers and domestic chickens in poultry farms in the Babi district near Hanoi. Workers and domestic chickens from poultry farms using high levels of antibiotics showed a higher prevalence of the resistant bacteria than those from farms that used relatively low levels of antibiotics. We also confirmed that CTX-M type ESBL-producing *E. coli* isolated from chickens had a high detection rate of aminoglycoside modifying enzyme genes and colistin resistance gene *mcr-1*.

The prevalence of colistin resistance gene *mcr-1* in ESBL/AmpC *E. coli* isolated from food in Ho Chi Minh City from 2012 to 2014 was assessed. The replicon type of the plasmid encoded *mcr-1* was also analyzed. The colistin resistance gene *mcr-1* was found in more than 20% of the isolates examined. In chicken-derived isolates, the prevalence was over 40%. The replicon type of the ~60 kbp plasmid-encoded *mcr-1* was IncI2, which was consistent with a previous report from 2015. The replicon type IncHI2 of the relatively large 250 kbp plasmid-encoded *mcr-1* was found to be similar to a plasmid recently reported in China.

We found ESBL-producing *E. coli* isolates possessing *mcr-1* in feces collected from healthy humans in Vietnam. The detection of *mcr-1* positive ESBL-*E. coli* in healthy human feces was not transient but rather was detected continuously regardless of the sampling period. These results show extensive prevalence of the colistin-resistant gene *mcr-1* in the area studied.

In the animal study of colonization by ESBL-producing *E. coli*, it was revealed that treatment with cephem antibiotics contributes to the stability of ESBL-producing *E. coli* colonization in a dose-dependent manner. It was also revealed that the multidrug resistance, generally acquired via resistance genes, was originally held but not expressed in the colonized bacteria, and was induced by treatment with a high dose of antibiotics. The study also showed that increased resistance may be due to an increase in copy number of drug-resistant genes.

Examining residual antibiotics in environmental water showed that sulfa drugs and quinolone agents were detected at µg / L levels at all points of ponds tested near farms in Hanoi. Flumequine (100%), sulfamethazine (96%), sulfamethoxazole (84%) were the most frequently detected antibiotics in pond water. We successfully established a method for measuring 2-hydroxy-3-phenylpyrazine (HPP), which is a decomposition product of ampicillin, a beta-lactam antibiotic which is frequently used in Vietnam, by LC/MS/MS from water. Using this method, we re-analyzed previously sampled specimens. About 60% of the specimens tested showed the presence of HPP. Particularly, it was detected in 75%–91% of samples from rivers in urban areas and from farmers' ponds. Even though HPP is also produced from cephalexin, which has a common skeleton with ampicillin, the source of HPP in these samples may be ampicillin, because the cephalexin degradation rate is extremely slow. These results suggest that ampicillin is being discharged frequently in the environment.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0件、国際誌 15件)

1. **Spread of Antibiotic and Antimicrobial Susceptibility of ESBL-producing *Escherichia coli* Isolated from Wild and Cultured Fish in the Mekong Delta, Vietnam.** Nguyen Thi Ngoc Hon, Tran Thi Tuyet Hoa, Nguyen Quoc Thinh, Atsushi Hinenoya, Tatsuya Nakayama, Kazuo Harada, Megumi Asayama, Minae Warisaya, Kazumasa Hirata, Nguyen Thanh Phuong and Yoshimasa Yamamoto. *Fish Pathology*,

2. **Dissemination of Extended-spectrum β -lactamase- and AmpC β -lactamase-producing *Escherichia coli* within the Food Distribution System of Ho Chi Minh City, Vietnam.** Phuc Nguyen Do, Dao Nguyen Thi Anh, Hien Le Thi, Doan Tran Nguyen Minh, Phong Ngo Thanh, Chinh Dang Van, Takao Kawai, Masashi Kanki, Ryuji Kawahara, Michio Jinnai, Shinya Yonogi, Yuji Hirai, Yoshimasa Yamamoto and Yuko Kumeda. *BioMed Research International*, 2016;2016:8182096. doi: 10.1155/2016/8182096. Epub 2016 Feb 17.
3. **High Prevalence of Chromosomal blaCTX-M-14 in *Escherichia coli* Isolates Possessing blaCTX-M-14.** Kouta Hamamoto, Shuhei Ueda, Takehiko Toyosato, Yoshimasa Yamamoto and Itaru Hirai. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2016 Apr; 60(4): 2582-2584. doi: 10.1128/AAC.00108-16.
4. **Current Status of Extended Spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*, *Klebsiella Pneumoniae* and *Proteus Mirabilis* in Okinawa Prefecture, Japan.** Rika Nakama, Aoi Shingaki, Hiroko Miyazato, Rikako Higa, Chota Nagamoto, Kouta Hamamoto, Shuhei Ueda, Teruyuki Hachiman, Yuki Touma, Kazufumi Miyagi, Ryuji Kawahara, Takehiko Toyosato and Itaru Hirai. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2016 May; 22(5):281-286. doi:10.1016/j.jiac.2016.01.008.
5. **Screening of Antibiotic Residues in Pork Meat in Ho Chi Minh City, Vietnam, using a Microbiological Test Kit and Liquid Chromatography/tandem Mass Spectrometry.** Mai Hoang Ngoc Do, Takahiro Yamaguchi, Masahiro Okihashi, Kazuo Harada, Yoshimasa Konishi, Kotaro Uchida, Long Thi Bui, Thinh Duc Nguyen, Ha Bich Phan, Huong Dang Thien Bui, Phuc Do Nguyen, Keiji Kajimura, Yuko Kumeda, Chinh Van Dang, Kazumasa Hirata, and Yoshimasa Yamamoto. *Food Control*, 2016; 69:262–266. doi:10.1016/j.foodcont.2016.05.004.
6. **Monitoring of Antibiotic Residues in Aquatic Products in Urban and Rural Areas of Vietnam.** Kotaro Uchida, Yoshimasa Konishi, Kazuo Harada, Masahiro Okihashi, Takahiro Yamaguchi, Mai Hoang Ngoc Do, Long Thi Bui, Thinh Duc Nguyen, Phuc Do Nguyen, Diep Thi Khong, Hoa Thi Tran, Thang Nam Nguyen, Ha Viet Le, Vien Van Chau, Khanh Thi Van Dao, Hue Thi Ngoc Nguyen, Keiji Kajimura, Yuko Kumeda, Khanh Tran Pham, Khai Ngoc Pham, Chien Trong Bui, Mai Quang Vien, Ninh Hoang Le, Chinh Van Dang, Kazumasa Hirata, and Yoshimasa Yamamoto. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2016; 64 (31):6133–6138. doi: 10.1021/acs.jafc.6b00091
7. ***Enterococcus saigonensis* sp. nov., isolated from retail chicken meat and liver.** Tetsuya Harada, Van Chinh Dang, Do Phuc Nguyen, Thi Anh Dao Nguyen, Mitsuo Sakamoto, Moriya Ohkuma, Daisuke Motooka, Shota Nakamura, Kotaro Uchida, Michio Jinnai, Shinya Yonogi, Ryuji Kawahara, Masashi Kanki, Takao Kawai, Yuko Kumeda, Yoshimasa Yamamoto. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 2016 Oct; 66:3779-3785. doi:10.1099/ijsem.0.001264
8. **Prevalence, antibiotic resistance, and extended-spectrum and AmpC β -lactamase productivity of *Salmonella* isolates from raw meat and seafood samples in Ho Chi Minh City, Vietnam.** Dao Thi Anh Nguyen, Masashi Kanki, Phuc Do Nguyen, Hien Thi Le, Phong Thanh Ngo, Doan Nguyen Minh Tran, Ninh Hoang Le, Chinh Van Dang, Takao Kawai, Ryuji Kawahara, Shinya Yonogi, Yuji Hirai, Michio Jinnai, Shinji Yamasakai, Yuko Kumeda, Yoshimasa Yamamoto. *International Journal of Food Microbiology*, 2016 Nov 7; 236:115-122. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2016.07.017
9. **Frequent use of colistin-based drug treatment to eliminate extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in backyard chicken farms in Thai Binh Province,**

- Vietnam.** Tatsuya Nakayama, Michio Jinnai, Ryuji Kawahara, Khong Thi Diep, Nguyen Nam Thang, Tran Thi Hoa, Le Kieu Hanh, Pham Ngo Khai, Yoshinori Sumimura, Yoshimasa Yamamoto. *Tropical Animal Health and Production*, 2017 Jan;49(1):31-37. doi: 10.1007/s11250-016-1154-y. Epub 2016 Sep 23.
10. **Common findings of *bla*_{CTX-M-55}-encoding 104-139 kbp plasmids harbored by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in pork meat, wholesale market workers, and patients with urinary tract infection in Vietnam.** T.A.V. Hoang, T.N.H. Nguyen, S. Ueda, Q.P. Le, T.T.N. Tran, T.N.D. Nguyen, T.V.K. Dao, M.T. Tran, T.T.T. Le, T.L. Le, T. Nakayama, I. Hirai, T.H. Do, Q.M. Vien, Y. Yamamoto, *Current Microbiology*, 2017 Feb;74(2):203-211. doi: 10.1007/s00284-016-1174-x. Epub 2016 Dec 9.
 11. **Residues of 2-hydroxy-3-phenylpyrazine, a degradation product of some β -lactam antibiotics, in environmental water in Vietnam.** Nguyen Van Sy, Harada Kazuo Harada, Asayama Megumi, Warisaya Minae, Le Hong Dung, Sumimura Yoshinori, Khong Thi Diep, Le Viet Ha, Nguyen Nam Thang, Tran Thi Tuyet Hoa, Tran Minh Phu, Pham Ngoc Khai, Nguyen Thanh Phuong, Le Danh Tuyen, Yamamoto Yoshimasa and Hirata Kazumasa. *Chemosphere*, 2017 Apr;172:355-362. doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.12.156. Epub 2017 Jan 2.
 12. **Water metagenomic analysis reveals low bacterial diversity and the presence of antimicrobial residues and resistance genes in a river containing wastewater from backyard aquacultures in the Mekong Delta, Vietnam.** Tatsuya Nakayama, Tran Thi Tuyet Hoa, Kazuo Harada, Minae Warisaya, Megumi Asayama, Atsushi Hinenoya, Joon Won Lee, Tran Minh Phu, Shuhei Ueda, Yoshinori Sumimura, Kazumasa Hirata, Nguyen Thanh Phuong and Yoshimasa Yamamoto. *Environmental Pollution*, 2017 Mar;222:294-306. doi: 10.1016/j.envpol.2016.12.041. Epub 2017 Jan 3.
 13. **Antimicrobial resistance profile and molecular characterization of *Escherichia coli* strains isolated from healthy adults in Ho Chi Minh City, Vietnam.** Hoang Hoai Phuong, et. al. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 2017 Mar 18;79(3):479-485. doi: 10.1292/jvms.16-0639. Epub 2017 Jan 26.
 14. **Detection of antibiotics in chicken eggs obtained from supermarkets in Ho Chi Minh City, Vietnam.** Takahiro Yamaguchi, Masahiro Okihashi, Kazuo Harada, Yoshimasa Konishi, Kotaro Uchida, Mai Hoang Ngoc Do, Long Thi Bui, Thinh Duc Nguyen, Ha Bich Phan, Huong Dang Thien Bui, Phuc Do Nguyen, Keiji Kajimura, Yuko Kumeda, Chinh Van Dang, Kazumasa Hirata and Yoshimasa Yamamoto. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 2017 Mar 10:1-4. doi: 10.1080/03601234.2017.1293457.
 15. **Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Enterobacteriaceae* isolated from retail pepper in Vietnam.** Masashi Kanki, Yuko Kumeda, Tetsuya Harada, Yoshimasa Yamamoto, Ryoko Yamane, Van Chinh Dang, Do Phuc Nguyen, Thi Anh Dao Nguyen, Michio Jinnai, Shinya Yonogi, Ryuji Kawahara, Takao Kawai, Kentaro Kawatsu, Yuji Isegawa. *Journal of Food Protection.*, 2017 Mar 28:716-724. doi: 10.4315/0362-028X.JFP-16-501.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. **Prevalence of Antibiotic-resistant *Salmonella* Strains in Raw Meat, Fish and Shellfish from Ho Chi Minh City, Vietnam.** 口頭、Shinya Yonogi (Osaka Pref. Institute of Public Health), et al. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) 50th Anniversary and 18th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim, North Bethesda, Maryland, USA. 2016/1/11、国外

2. **Super-resistant Bacteria.** 口頭、Yoshimasa Yamamoto (Osaka Univ.), 1st International Congress Ecology and Evolution of Global Communicable Diseases, Quito, Ecuador, 2016/3/14, 国外
3. **Results from a Monitoring Program of Animal Food in Vietnam (2012-2015).** ポスター、Masahiro Okihashi (Osaka Pref. Institute of Public Health), et al. 11th European Pesticide Residue Workshop. Limassol, Cyprus. 2016/5/24, 国外
4. **Antibiotic Residue in Food and Environment in Vietnam.** ポスター、Kazuo Harada (Osaka Univ.), et al. 2016 ICCA-LRI Workshop, Awaji city, Japan. 2016/6/15, 国内
5. **Limited Clonal Expansion of Extended Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in a Community.** ポスター、Michio Jinnai (Osaka Pref. Institute of Public Health), et al. ASM Microbe 2016, Boston, USA. 2016/6/16, 国外
6. **Molecular Characteristics of Extended-spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Isolates from Retail Food Products, Healthy Workers and Patients: Horizontal Transfer of Ctx-M-55 Plasmids.** ポスター、Le Quoc Phong (Pasteur Institute of Nha Trang), et al. ASM Microbe 2016, Boston, USA. 2016/6/16, 国外
7. **Higher Risk of ESBL-producing *Escherichia coli* Infection by the Large-scale Chicken Farming Style in Vietnam.** ポスター、Bui Thi Kim Ngan (National Institute of Nutrition), et al. ASM Microbe 2016, Boston, USA. 2016/6/16, 国外
8. **ベトナム地域社会での家族内耐性菌蔓延状況.** 口頭、Bui Thi Mai Huong (NIN), 第75回日本公衆衛生学会総会、大阪市, 2016/10/28, 国内
9. **ベトナム地域社会における薬剤耐性菌の拡がり.** 口頭、山本容正 (大阪大), 第75回日本公衆衛生学会総会、大阪市, 2016/10/28, 国内
10. **ベトナム・ホーチミン市の生肉・生鮮魚介類から分離された多剤耐性サルモネラ属菌.** ポスター、余野木伸哉 (大阪府立公衆衛生研究所), et al. 第112回日本食品衛生学会学術講演会、函館市. 2016/10/27, 国内
11. **Three Dimensions of One Health and Community Intervention Model for MDR Bacteria in Vietnam.** 口頭、Trinh Hong Son (NIN), 2nd Global Conference on One Health, Fukuoka, Japan, 2016/11/10, 国内
12. **ベトナムのタイビン市における基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌の拡散状況.** 口頭、久米田裕子 (大阪府立公衆衛生研究所), et al. 第86回日本感染症学会 西日本地方会学術集会 那覇市, 2016/11/24-26, 国内
13. **AMR in Community in Viet Nam: Situation and Pilot Solutions.** 口頭、Bui Thi Mai Huong (NIN), APEC Policy Forum: Strengthening Surveillance & Laboratory Capacity to Fight Healthcare Associated Infections and Antimicrobial Resistance, Hanoi, Vietnam, 2016/12/14, 国外
14. **ベトナム・ホーチミンの食品から分離したコリスチン耐性大腸菌の解析.** ポスター、山口貴弘 (大阪府立公衆衛生研究所), et al. 第90回日本細菌学会、仙台市, 2017/3/19-21, 国内
15. **ベトナムにおける抗菌性物質の環境水中残留実態.** 口頭、原田和生 (大阪大学) 日本薬学会第137年会、仙台、2017/3/27, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 薬剤耐性菌の地域社会での拡がり - 地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS) 事業から見えてきた課題について、山本容正、日本公衆衛生学会シンポジウム、2016/10/28、

国内

2. 耐性菌拡散に対する公衆衛生介入トライアルについて、Trinh Hong Son、2nd WVA-WMA Global Conference on One Health, 2016/11/10、国内
3. ベトナム社会における耐性菌について、Bui Thi Huong、APEC Policy Forum, 2016/12/14、国外（ベトナム）
4. 薬剤耐性菌の社会での拡がりについて、山本容正、日本細菌学会総会シンポジウム、2017/3/19、国内
5. ベトナムにおける抗菌性物質の環境水中残留実態について、原田和生、日本薬学会シンポジウム、2017/3/27、国内

(4) 特許出願

【該当：無】

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)

(英語) International Collaborative Research Program Science and technology Research Partnership for Sustainable Development (SATREPS)

研究開発課題名：(日本語) 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

(英語) Determine the outbreak mechanisms and development of a surveillance model for multi-drug resistant bacteria

研究開発担当者 (日本語) 山本容正

所属 役職 氏名：(英語) Osaka University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Guest Professor, Yoshimasa Yamamoto

実施期間：平成23年 6月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 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

開発課題名：(英語) Studies on analysis of factors for stabilization of drug resistant bacteria in mice

研究開発分担者 (日本語) 大阪府立大学 大学院生命環境科学研究科 教授 山崎伸二

所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University, Professor, Shinji Yamasaki

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：大阪大学 大学院薬学研究科 招へい教授 山本容正 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）

なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. セフェム系抗菌薬投与がESBL産生大腸菌の高度・多剤耐性化に及ぼす影響. 口頭 山崎伸二：第69回日本細菌学会総会シンポジウム. 仙台国際センター展示棟、仙台. 2017年3月19-21日、
2. Effect of orally administered cefoperazone on intestinal colonization of ESBL-producing *Escherichia coli* in mice. Hoang Hoai Phuong, Sharda Prasad Awasthi, Atsushi Hinenoya, Noritoshi Hatanaka, Shouta Nakamura, Daisuke, Motooka, Itaru Hirai, Yoshimasa Yamamoto, Shinji Yamasaki：口頭 51st US-Japan cholera and other bacterial enteric infections joint panel meeting 2016. February 8-10, 2017, Seoul, Korea.
3. セフェム系抗菌薬投与がマウス腸管内ESBL産生大腸菌の多剤耐性化・高度耐性化に及ぼす影響の解析. 口頭 Hoang Hoai Phuong、Sharda Prasad Awasthi、日根野谷淳、安田憲朋、中村昇太、元岡大輔、平井 到、山本容正、山崎伸二：第159回日本獣医学会学術集会. 2016年9月6-8日、日本大学、藤沢
4. Effects of Orally Administred Ampicillin on Intestinal Colonization of ESBL-producing *Escherichia coli* and *In Vivo* Horizontal Transfer of the Plasmid conferring ESBL. ポスター P. H. Hoang, N. Yasuda, I. Hirai, Y. Yamamoto, S. P. Awasthi, A. Hinenoya, S. Yamasaki：One hundred fourteenth of General Meeting of American Society for Microbiology. May 30- June 2, 2015. New Orleans, USA.
5. The effect of cefoperazone on intestinal colonization by ESBL-producing *Escherichia coli* in mice. 口頭 H. P. Hoang, N. Yasuda, I. Hirai, Y. Yamamoto, S. P. Awasthi, A. Hinenoya, S. Yamasaki：The 1st International Allied Health Science Conference, 2014. Nov. 4-6, 2014, Bangkok, Thailand.
6. The effect of cefoperazone on intestinal colonization by ESBL-producing *Escherichia coli* in mice. ポスター Hoai Phuong Hoang、安田憲朋、平井 到、山本容正、Sharda Prasad Awasthi、山崎伸二：第87回日本細菌学会総会 2014年3月26-28日、タワーホール船堀、東京
7. 抗菌薬投与が薬剤耐性菌のマウスの排菌期間に及ぼす影響. 口頭 H. H. Phuong、安田憲朋、平井 到、山本容正、S. P. Awasthi、日根野谷 淳、山崎伸二：第66回日本細菌学会関西支部総会 2013年11月16日、大阪

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

総括研究報告を参照

(4) 特許出願

該当なし

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)

(英語) International Collaborative Research Program Science and technology Research Partnership for Sustainable Development (SATREPS)

研究開発課題名：(日本語) 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

(英語) Determine the outbreak mechanisms and development of a surveillance model for multi-drug resistant bacteria

研究開発担当者 (日本語) 山本容正

所属 役職 氏名：(英語) Osaka University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Guest Professor, Yoshimasa Yamamoto

実施期間：平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 食材流通過程における耐性菌の微生物学的解析

開発課題名：(英語) Microbiological analysis of multi-drug resistant bacteria in the food distribution system

研究開発分担者 (日本語) 大阪府立公衆衛生研究所 副所長兼感染症部長 久米田裕子

所属 役職 氏名：(英語) Osaka Prefectural Institute of Public Health, Department of Infectious Diseases, Director, Yuko Kumeda

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：大阪大学大学院・薬学研究科・山本容正 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0件、国際誌 3件)

1. ***Enterococcus saigonensis* sp. nov., isolated from retail chicken meat and liver.** Tetsuya Harada, Van Chinh Dang, Do Phuc Nguyen, Thi Anh Dao Nguyen, Mitsuo Sakamoto, Moriya Ohkuma, Daisuke Motooka, Shota Nakamura, Kotaro Uchida, Michio Jinnai, Shinya Yonogi, Ryuji Kawahara, Masashi Kanki, Takao Kawai, Yuko Kumeda, Yoshimasa Yamamoto. *International Journal of Systematic and*

Evolutionary Microbiology, 2016 Oct; 66:3779-3785. doi:10.1099/ijsem.0.001264

2. **Prevalence, antibiotic resistance, and extended-spectrum and AmpC β -lactamase productivity of *Salmonella* isolates from raw meat and seafood samples in Ho Chi Minh City, Vietnam.** Dao Thi Anh Nguyen, Masashi Kanki, Phuc Do Nguyen, Hien Thi Le, Phong Thanh Ngo, Doan Nguyen Minh Tran, Ninh Hoang Le, Chinh Van Dang, Takao Kawai, Ryji Kawahara, Shinya Yonogi, Yuji Hirai, Michio Jinnai, Shinji Yamasakai, Yuko Kumeda, Yoshimasa Yamamoto. *International Journal of Food Microbiology*, 2016 Nov 7; 236:115-122. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2016.07.017
3. **Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Enterobacteriaceae* isolated from retail pepper in Vietnam.** Tetsuya Harada, Ryoko Yamane, Van Chinh Dang, Do Phuc Nguyen, Thi Anh Dao Nguyen, Michio Jinnai, Shinya Yonogi, Ryuji Kawahara, Masashi Kanki, Takao Kawai, Kentaro Kawatsu, Yuko Kumeda, Yuji Isegawa. Yoshimasa Yamamoto. *Journal of Food Protection.*, 2017 Mar 28:716-724. doi: 10.4315/0362-028X.JFP-16-501.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. **Prevalence of Antibiotic-resistant *Salmonella* Strains in Raw Meat, Fish and Shellfish from Ho Chi Minh City, Vietnam.** 口頭, Shinya Yonogi, Yuko Kumeda (Osaka Pref. Institute of Public Health), et al. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) 50th Anniversary and 18th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim, North Bethesda, Maryland, USA. 2016/1/11、国外
2. **Limited Clonal Expansion of Extended Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in a Community.** ポスター, Michio Jinnai, Yuko Kumeda (Osaka Pref. Institute of Public Health), et al. ASM Microbe 2016, Boston, USA. 2016/6/16、国外
3. **ベトナム・ホーチミン市の生肉・生鮮魚介類から分離された多剤耐性サルモネラ属菌.** ポスター, 余野木伸哉, 久米田裕子 (大阪府立公衆衛生研究所), et al. 第 112 回 日本食品衛生学会学術講演会、函館市. 2016/10/27、国内
4. **ベトナムのタイビン市における基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌の拡散状況.** 口頭, 久米田裕子 (大阪府立公衆衛生研究所), et al. 第 86 回日本感染症学会 西日本地方会学術集会 那覇市、2016/11/24-26、国内
5. **ベトナム・ホーチミンの食品から分離したコリスチン耐性大腸菌の解析.** ポスター, 山口貴弘, 久米田裕子 (大阪府立公衆衛生研究所), et al. 第 90 回日本細菌学会、仙台市、2017/3/19-21、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

総括研究報告を参照

(4) 特許出願

該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)

(英語) International Collaborative Research Program Science and technology Research Partnership for Sustainable Development (SATREPS)

研究開発課題名：(日本語) 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

(英語) Determine the Outbreak Mechanisms and Development of a Surveillance Model for Multi-Drug Resistant Bacteria

研究開発担当者 (日本語) 大阪大学薬学研究科 招へい教授 山本 容正

所属 役職 氏名：(英語) Osaka University Graduate School of Pharmaceutical Sciences
Guest Professor, Yoshimasa Yamamoto

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 保菌者 ESBL 産生耐性菌の感染発症への関与の解明

開発課題名：(英語) Elucidation of healthy carriage of ESBL-producing bacteria in infectious diseases onset

研究開発担当者 (日本語) 琉球大学医学部保健学科 教授 平井 到

所属 役職 氏名：(英語) School of Health Sciences, Faculty of Medicine,
University of the Ryukyus, Professor, Itaru Hirai

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：大阪大学薬学研究科・招へい教授・山本 容正 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌0件、国際誌2件）

1. Nakama R, Shingaki A, Miyazato H, Higa R, Nagamoto C, Hamamoto K, Ueda S, Hachiman T, Touma Y, Miyagi K, Kawahara R, Toyosato T, Hirai I, Current status of extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* in Okinawa prefecture, Japan., *J Infect Chemother*. 2016, 22(5):281-286.
2. Hoang TA, Nguyen TN, Ueda S, Le QP, Tran TT, Nguyen TN, Dao TV, Tran MT, Le TT, Le TL, Nakayama T, Hirai I, Do TH, Vien QM, Yamamoto Y., Common findings of bla CTX-M-55-encoding 104-139 kbp plasmids harbored by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in pork meat, wholesale market workers, and patients with urinary tract infection in Vietnam., *Curr Microbiol*. 2017, 74(2):203-211.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Molecular Characteristics of Extended-spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Isolates from Retail Food Products, Healthy Workers and Patients: Horizontal Transfer of Ctx-M-55 Plasmids., ポスター、Q. P. Le, S. Ueda, T. N. H. Nguyen, T. T. N. Tran, T. A. V. Hoang, T. N. D. Nguyen, T. V. K. Dao, M. T. Tran, T. T. T. Le, T. L. Le, I. Hirai, T. Nakayama, T. H. Do, Q. M. Vien, Y. Yamamoto, ASM microbe 2016, Boston, USA, 2016年6月16-20日、国外
2. Higher Risk of Esbl-producing *Escherichia coli* Infection by the Large-scale Chicken Farming Style in Vietnam., ポスター、B. T. K. Ngan, B. T. M. Huong, I. Hirai, S. Ueda, N. Q. Anh, L. D. Tuyen, Y. Yamamoto, ASM microbe 2016, Boston, USA, 2016年6月16-20日、国外
3. Insertion sequence による薬剤耐性遺伝子の染色体への転移、口頭、平井 到、浜元宏太、第90回日本細菌学会総会、仙台市、2017年3月19-21日、国内
4. 染色体性 blaCTX-M を保有する臨床分離大腸菌の長期検出とその意義、ポスター、浜元宏太、平井 到、第90回日本細菌学会総会、仙台市、2017年3月19-21日、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

総括研究報告を参照

(4) 特許出願

該当なし