

地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)
研究課題別中間評価報告書

1. 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
(2012年4月－2017年3月)

2. 研究代表者

2. 1. 日本側研究代表者：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）
2. 2. 相手側研究代表者：Le Danh Tuyen（ベトナム国立栄養院 院長）

3. 研究概要

耐性菌検出率の高いベトナムにおいて、薬剤耐性細菌の発生状況と蔓延化に関与する抗生剤の実態を把握する。また薬剤耐性菌の発生拡大機構を微生物学・薬学・人類学的視点から解明し、これらを基盤とした耐性菌モニタリングシステムの構築とベトナム政府への薬剤耐性菌蔓延抑制のための政策提言を目指す。

4. 評価結果

総合評価 （A－：所期の計画と同等の取組みが行われ、一定の成果は期待できる）

本プロジェクトは開始当初、相手国研究機関であるベトナム国立栄養院（NIN）とその他4箇所の研究拠点との連携関係や活動内容が必ずしも共有されていなかったり、加えて、ベトナム関係機関によるプロジェクト承認の遅延があったこともあり、開始当初は全般的に遅れ気味であった。幸いここ1～2年は以前の障害を克服し遅れを取り戻しつつあるが、当初の計画からは遅れている。研究内容としてはベトナムにおける extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生薬剤耐性菌の蔓延状況や残留抗生剤の広範な汚染状況が明らかとなるなど、一定の成果が認められる。一方で、ESBL 産生耐性菌に存在する薬剤耐性プラスミドの性状がヒトと家畜間で予想以上に異なるなど、複雑・多様な伝播機構が示唆され、新たな局面へと入りつつある。従って、今後、プロジェクトとしてまとまりある研究成果を生み出すためにも研究代表者の高い指導力とプロジェクト構成員各自の全体把握は必要だが、まずはプロジェクト構成員全員が目標に向かって当面の仮説の妥当性を検証するとともに、多剤耐性菌の蔓延抑制策の構築に向けて個々の研究を着実に邁進させることが望まれる。

本課題は微生物学・薬学・人類学といった多面的な学術的視点から研究が進められてい

る。プロジェクトにかかわる学術的分野が幅広く、得られた成果をどのように整理統合するかが今後の大きな課題である。さらにどういう視点からベトナム政府へ社会実装化に向けた提言ができるかが今のところ不明瞭であるため、本プロジェクト終了までに一定の成果が得られることを期待する。

これらの進捗状況を鑑みて、本研究は初期の計画に従った取組みが行われ徐々に新たな知見も得つつあるが、今後の方向性については不透明な部分が多く、一層の努力を必要とする状況にあると評価する。

4-1. 国際共同研究の進捗状況について

本プロジェクトの達成目標は、ベトナムにおける耐性菌の発生・拡散機構が解明されるとともに、食品管理における抗生剤並びに耐性菌のモニタリングシステムを構築することである。これを実現させるべく、本プロジェクトは以下の4研究テーマから構成されている[1) 耐性菌蔓延機構の解明、2) 残留抗生剤分布の解明、3) 多剤耐性菌の保菌マウスモデルの開発、4) 人類学的観点からの耐性菌対策モデルの構築]。ベトナム国内の5つの研究拠点をフルに生かし各地で市販される食肉を解析することで、動物から人への多剤耐性細菌の伝播拡散に関する多角的な解析が進められてきた。

1) 耐性菌拡散機構の解明

ヒトから採取されたESBL産生大腸菌が解析され、都市部よりも農村部で高い保菌率が示された。また食肉、特に鶏肉で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を示した。一方で、ESBL産生大腸菌内に存在する薬剤耐性プラスミドが比較解析され、ヒトと家畜間でそれらの性状が大きく異なることがわかった。またESBL遺伝子がESBL産生大腸菌染色体内に組み込まれている現象も見出した。これらの結果は、当初の予測である「食肉を介した動物からヒトへの水平伝播」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ことになる。このような多様な要因が組み合わさっているとすると、それに対応した研究の方向性が求められることになる。従って、今後の研究においては上述の結果を精査し、より深化した研究による耐性菌拡散機構の明確化の必要がある。

2) 残留抗生剤分布の解明

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)中に多種類の抗生剤が高濃度残留している実態が明らかになった。またその過程でアンピシリン等の抗生剤の乱用の実態も明らかになるなど派生的な成果も得られた。今後、耐性菌蔓延抑制策の提言に繋げるためにも、これら耐性菌の蔓延が抗生剤の乱用によるものか、食肉処理場や上下水道等の汚染によるものかを明らかにする必要がある。

3) 多剤耐性菌の保菌マウスモデルの開発

ESBL 産生大腸菌のマウス感染モデルの作製を試み、抗生剤セフォペラゾンの持続投与下で保菌マウスモデルを作製することに成功した。本研究は留学中のベトナム人若手研究者が大阪府大で行った研究成果であり、すでに複数の学会賞を受賞するなど高い評価を得ている。

4) 人類学的観点からの耐性菌対策モデルの構築

社会科学的な観点からの研究が進められている。現況は調査段階にあり、微生物学・薬学からの研究成果を包含した耐性菌対策を提示するには至っていない。今後のさらなる研究進捗に期待する。

4-2. 国際共同研究の実施体制について

日本側代表機関である大阪大学とベトナム研究機関の NIN は SATREPS 開始以前から研究協力関係にあり、本プロジェクトはその強い協力体制の上に実施されている。ただ本プロジェクトでは、NIN の他にベトナム国内 4 箇所の研究拠点（ホーチミン、タイビン、ニャチャン、カントー）が独立に研究を進めていたこともあり、ベトナムとしての意思統一がなされていなかった。一方、日本側も研究分野別に 4 つのワーキンググループ（微生物学、薬学、人類学、人材育成）が構成され、各々がベトナム側研究者と個別に共同研究を進めていた。このような研究体制は広範な研究領域がカバーできる反面、組織としては多層的でプロジェクト運営が複雑である。以上の状況から、プロジェクト当初は両国の研究者同志の理解が充分ではなく研究の進捗に少なからず影響が生じた。しかし最近ではプロジェクト構成員が意識して全体把握に努め、頻りにベトナム側と会議を行うなどの交流を深めることで事態は改善されつつある。本プロジェクトでは助教レベルの若手日本人研究者が多く参画し、国際的に活躍できる人材も育成されている。また多くの若手ベトナム人研究者が研究参画しつつあり、両国における研究者の連携がうまく機能しつつある。彼らは現在、両国の橋渡し役として大きな役割を担っており、今後の活躍が大いに期待される。

現在、ベトナムの各拠点には日本との窓口になる現地研究者が各 1 名ずつ配置され、日本との調整を行っている。日本側もベトナム各拠点に対する対応者各 1 名を決め、定期的（2 週間/回、数回/年）にベトナムに渡航し情報交換をしつつ研究を進めている。また NIN の共同研究ラボには若手日本人研究者が 1 名長期滞在をしている。研究代表者は年 5-6 回の頻度で渡航し、年 1 回の JCC と年 2 回のプログレス会議を開催するかたわら、目的別にベトナムの各拠点と年 3 回程度の会議を開催している。日本側単独の会議も各レベルで行われ、その中には全体会議（年 1 回）・コアメンバー会議（毎月）・SATREPS 研究会（年 3 回程度）なども含まれる。このように、プロジェクト運営は効果的に実施され、研究成果も両国内で共有されつつある。ベトナム側研究者のプロジェクトに対する認識とオーナーシ

ップは非常に高くプロジェクト活動の円滑な実施を支えていることもあり、今後はさらに有機的な運営体制の下に計画が実施されるものと期待される。

4-3. 科学技術の発展と今後の研究について

ベトナムなどの途上国においては多剤耐性菌が広く蔓延しているが、その伝播実態はこれまで明確に把握されておらず、迅速な診断法や有効な蔓延抑制対策も存在しない状況にある。したがってベトナムでの薬剤耐性菌の分布状況把握や蔓延抑制対策に焦点を当てた耐性菌発生機構の解明は、途上国のみならず国際社会のニーズに合致しており、耐性菌の伝播メカニズムを明らかにすることは世界的にも意義が高い。また本プロジェクトにて開発されつつある食品管理モニタリングシステムは、どのような細菌や抗生剤がどの程度蔓延しているかを短時間に再現性良く簡便に測定できるよう実際の現場において改良が加えられている。これが確立されればベトナムのみならず同じ問題をかかえる国々で大いに利用されるものと期待される。

一方で、本プロジェクトの研究が進展するに伴い、耐性菌の伝播機構が「食肉を介した動物からヒトへの耐性菌クローナル拡大による水平伝播」機構では説明できない、耐性遺伝子レベルのより複雑な事象を伴うものである可能性が明らかになりつつある。どのような機構が存在し、それをどのような方策で抑制できるかは現段階で明らかでない。薬剤耐性菌や抗生剤の地域特異性も考慮すると、伝播機構も一様でない可能性がある。今後2年間の研究成果を論理的にまとめ上げ実行可能な耐性菌抑制策を提言できた場合は、科学技術的価値のみならず社会実装面への寄与も大変大きいと予測しているが、現時点でその道のみは容易でないものと判断している。プロジェクトの奮起に期待する。

4-4. 持続的研究活動等への貢献の見込み

本プロジェクトに係る研究はベトナムの保健政策においても重要課題とされている。プロジェクトを通して薬剤耐性菌の分離培養技術がベトナムの各研究拠点へ移転され、遺伝子レベルの解析も行われるようになってきた。また LC/MS/MS 装置を用いた抗生剤の単離同定法がベトナムで実施されつつある。本プロジェクト終了後も上記の各種解析技術を用いて食品中に存在する薬剤耐性菌や抗生剤混入量を適宜確認することは、耐性菌の蔓延抑制を着実に実施する上で非常に重要である。

5. 今後の研究の課題

- 1) 今後の計画では NIN での研究比重がさらに高まるものと予測される。さらなる長期専門家の充実を期待したい。
- 2) 日本とベトナム国間、日本国内の研究グループ間、およびベトナム国内での 5 研究拠

点間のさらなる有機的な連携を望みたい。

3) 多剤耐性菌の蔓延機構のメカニズムを是非明らかにしていただきたい。それを踏まえた論理的かつ実施可能な有効性のある社会実装（政策提言）を期待したい。

4) 本プロジェクトの研究成果がベトナム政府の政策に直結することも期待される。研究成果を十分に普及させるためにも、ベトナム保健省等との今後さらなる連携強化が望まれる。

以上

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

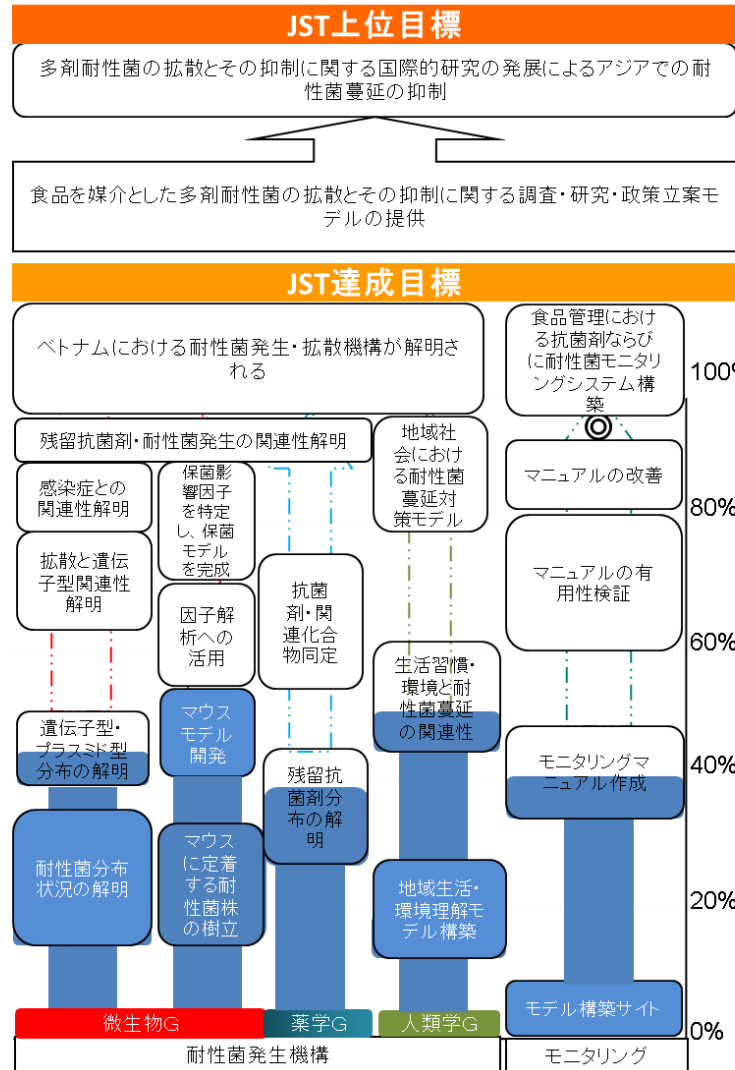


図1 成果目標シートと達成状況 (2014年11月時点)