

二国間交流事業 共同研究報告書

令和4年4月9日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[代表者所属機関・部局]

筑波大学・医学医療系

[職・氏名]

教授・森川一也

[課題番号]

JPJSBP1 20199916

1. 事業名 相手国: ベトナム (振興会対応機関: OP) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌で危惧されるリネゾリド耐性化プロセスの予測

(英文) Acquisition Process of Linezolid Resistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*3. 共同研究全実施期間 2019年4月1日～2022年3月31日 (3年0ヶ月)

4. 相手国代表者(所属機関・職・氏名【全て英文】)

Biotechnology Center of Ho Chi Minh City・Research Staff・Nguyen Thi Le Thuy

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		3,770,000 円
内訳	1年度目執行経費	1,870,000 円
	2年度目執行経費	1,900,000 円
	3年度目執行経費	0 円

6. 共同研究全実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	16 名
相手国側参加者等	6 名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	6	0	1(0)
2年度目	0	0	0(0)
3年度目	0	0	0(0)
4年度目			()

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣: 本委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入: 相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は本委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流実績の概要・成果等

(1) 研究交流実績概要（全期間を通じた研究交流の目的・研究交流計画の実施状況等）

本研究は、薬剤耐性菌対策（AMR 対策）という世界的な喫緊の課題に関するものである。我が国と異なり、ベトナムや周辺諸国では一般の抗生物質は日常的に安易に使用されている。また家畜等への抗生物質の使用、廊下などにまで患者があふれる都市部病院での院内感染など、薬剤耐性菌の伝播・蔓延の問題が我が国よりも起こりやすく深刻な状況にある。

研究代表者らは、ベトナムにおいて感染症ワークショップを開催し、現地医療関係者や大学生らを対象に薬剤耐性菌問題に関する啓蒙・診断トレーニングを行いつつ、現地情報収集とネットワーク構築をすすめてきた。その中で、ベトナムのブドウ球菌に関する深刻な薬剤耐性菌問題（約 8 割の黄色ブドウ球菌が MRSA）を改めて認識するとともに、世界的に出現・拡散が危惧されているリネゾリド耐性株が蔓延する兆しがあることを見出すに至っている。このような状況の中、本研究はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌のさらなる耐性獲得が、今後どのように起こるかを明らかにすることをミッションとし、以下に取り組んだ。

1) 「最後の手段」とされるバンコマイシンやリネゾリド等に耐性を示すブドウ球菌属細菌はベトナムでも未だ稀であるが、分離例はある。これら希少な菌株の情報収集、また取得可能な株の同定・保管をすすめるとともに、取得株の耐性メカニズム（耐性遺伝子）を明らかにした。成果は以下の論文、および学会発表で発信した。（二重下線：本研究代表者、下線：本研究参加者）

原著論文

- ・ Le Thuy Thi Nguyen, Khanh Ngau Thi Nguyen, Phuc Nhi Thi Anh Le, Fabio Cafini, Ben Pascoe, Samuel K Sheppard, Thanh Bao Nguyen, Thien Phuc Nguyen Hoang, Thuy Vy Nguyen, Tram T. K. Pham, Kazuya Morikawa, Dang Quan Nguyen, Hoa Xo Duong. The emergence of plasmid-borne *cfr*-mediated linezolid resistant-staphylococci in Vietnam. **J Glob Antimicrob Resist** 22, 2020. 462-465.

学会発表

- ・ Nguyen Thi Le Thuy, Nguyen Thi Khanh Ngau, Thuong Thi Thu Thuy, Nguyen Ngoc Le, Nguyen Manh Kien, Nguyen Hoang Thien Phuc, Nguyen Thuy Vy, Pham Thi Kim Tram, Morikawa Kazuya, Nguyen Dang Quan. Genotypic Characterization of the Two Vancomycin Intermediate-Resistant *S. aureus* and *S. haemolyticus* Isolated from 7A Military Hospital. Vietnam National Conference on Biotechnology. 2020

2) 分離された *cfr* 陽性ブドウ球菌属細菌から黄色ブドウ球菌に、*cfr* 遺伝子がどのような伝達メカニズムでどの程度の効率で伝達するかを実験的に明らかにする計画であった。2019 年度に現地で実験系を立ち上げた。しかしその後のコロナ禍で参加者らの渡航が不可能となったまま現在に至っている。一方で、筑波大学の実験室では本研究に関連する黄色ブドウ球菌間の水平伝達メカニズムの研究を継続し、特に自然形質転換という方法に関して特筆すべき成果を得ることができ、以下の論文、学会で発表した。

- ・ Mais Maree, Le Thuy Thi Nguyen, Ryosuke L. Ohniwa, Masato Higashide, Tarek Msadek, Kazuya Morikawa. Natural transformation allows transfer of SCCmec-mediated methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* biofilm. **Nat Commun** accepted 2022
- ・ Mais Maree, Le Thuy Thi Nguyen, Ryosuke L. Ohniwa, Shenghe Huang, Masato Higashide, Tarek Msadek, Kazuya Morikawa. MRSA emergence is mediated by natural transformation. World Microbe Forum 2021. 6 月 20-24 日 オンライン 口頭発表
- ・ Mais Maree, Le Thuy Nguyen Thi, Ryosuke L. Ohniwa, and Kazuya Morikawa. Involvement of two-component systems in competence development in *Staphylococcus aureus*. TGSW 2019 ポスター発表

(2) 学術的価値（本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果）

cfr 遺伝子を保有する株の解析から、*cfr* はプラスミドにあること及びそのプラスミドと同様のプラスミドが中国で見つかっていることから、*cfr* 遺伝子の隣国からの流入が示唆された。このことはすでに上記の論文で発信した（J Glob Antimicrob Resist 2020）。また、バンコマイシン中等度耐性株も検出され、現地の学会で相手国代表者が報告した。改めて薬剤耐性問題の現状が認識され、対策が急務であることを再確認することとなった。

また、ブドウ球菌の遺伝子水平伝達メカニズムの内、代表者らが長年研究している自然形質転換について理解が進んだ。すなわち、本菌は複雑なシグナル伝達系の制御下で、バイオフィルムを形成した際

に効率良く外来遺伝子を自然形質転換で獲得することが明らかとなった。重要なことに、メチシリン耐性遺伝子を含むカセット染色体が自然形質転換で伝達可能であることを証明することができた (Nat commun 2022 accepted)。

(3) 相手国との交流（両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果）

上記の成果は全て両国の研究者が協力して得られたものである。また教育交流として計画した感染症ワークショップは 2019 年度に実施して以来延期が続いているが、感染症に取り組む両国の人材開発の一助となっている。実験を伴うワークショップであり、その後知り合った仲間が密に討論することが要のコースであるので相手国研究者との議論の結果オンラインへの切り替えは検討せず、状況が改善すれば現地で対面で再開する方向で合意するに至っている。

(4) 社会的貢献（社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか）

本研究は薬剤耐性菌問題という世界的な課題に基礎研究の面から貢献するものであり、上記の具体的成果を得ることができた。また感染症ワークショップは未来の感染症人材の発掘、感染症若手研究者の触発を行うものとなっている。

(5) 若手研究者養成への貢献（若手研究者養成への取り組み、成果）

薬剤耐性菌問題に取り組む人材育成は AMR 対策アクションプランの掲げる事項でもある。我が国の若手研究者を本取り組みに参画させ、現地の深刻な状況を体感させることは、対策を講じる直接的な活動だけでなく、新たなアイデアを生む高いレベルの基礎研究に真摯に取り組む大きな動機付けとなると考え、本研究には約 10 名の大学院生を参加させた。

若手感染症人材育成を念頭に、2019 年度も Nguyen 氏と共同で感染症ワークショップを実施した。本ワークショップには、筑波大学の学生も参加した。2020, 2021 年度の実施はコロナ禍でかなわなかったが、今後も継続していきたい。

(6) 将来発展可能性（本研究交流事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか）

本交流事業により、改めて薬剤耐性問題の現状が認識され、対策が急務であることを再確認した。耐性菌の抑制に向けて疫学的サーベイランスは必須であるが、我々は特に基礎研究の視点から耐性の伝播を阻止したり耐性菌を減らしたりする目標に向けて今後の研究を計画するに至っている。具体的には我々が見出した自然形質転換がメチシリン耐性遺伝子等の伝達に重要であるという独自知見に基づいてメチシリン耐性を初めとする薬剤耐性遺伝子の伝達様式の解明を行う予定である。

(7) その他（上記(2)～(6)以外に得られた成果があれば記述してください）

例：大学間協定の締結、他事業への展開、受賞、産業財産権の出願・取得など

ベトナムバイオテクノロジーセンターとの協定は締結済みであり、本事業により実質的研究教育交流に貢献することができた。