

二国間交流事業 共同研究報告書

令和6年4月11日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]

筑波大学・医学医療系

[職・氏名]

教授・森川一也

[課題番号]

JPJSBP 120229908

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更なる耐性化プロセスの予測

(英文) Acquisition Process of Resistance to Final Resort Antibiotics in Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*3. 共同研究実施期間 2022年4月1日 ~ 2024年3月31日 (2年0ヶ月)【延長前】 年 月 日 ~ 年 月 日 (年 ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・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		3,900,000 円
内訳	1年度目執行経費	1,900,000 円
	2年度目執行経費	2,000,000 円
	3年度目執行経費	- 円

6. 共同研究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	11 名
相手国側参加者等	8 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	7		()
2年度目	7		()
3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: 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)。カッコ内は委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流の概要・成果等

(1)研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

本研究交流はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の更なる耐性獲得が、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、以下の具体的研究目的のもと実施した。

- 1)「最後の手段」とされるバンコマイシンやリネゾリド等の抗MRSA薬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。これら希少な菌株を収集・同定・保管するとともに、耐性メカニズム(耐性遺伝子)を明らかにすることを目的とした。本研究で実際にバンコマイシン耐性ブドウ球菌、リネゾリド耐性ブドウ球菌をベトナムの動物や環境から同定した。
- 2)リネゾリド高度耐性ブドウ球菌(*cfr* 遺伝子の獲得とターゲットの変異による)は、ヨーロッパでアウトブレイクが続いており、世界への拡散が危惧されている。我が国では *cfr* 遺伝子は幸い未検出であるが、相手国研究代表者らは本研究開始当初すでにベトナムで数例の *cfr* 陽性株を入手していた。本研究では、出現しつつあるベトナムの *cfr* 陽性リネゾリド耐性株の耐性メカニズム(薬剤ターゲットの変異パターン、またはそれ以外)を迅速に明らかにすることも目的とした。本研究で入手した株のゲノム解析によって *cfr* その他の責任遺伝子と、その周辺遺伝子を明らかにした。一部は接合プラスミドに載っておらず、他の伝達様式で伝播している可能性が示された。
- 3)約 40 種のブドウ球菌属細菌の中で臨床上最も問題となる「黄色ブドウ球菌」の耐性遺伝子獲得の多くは、他のブドウ球菌属細菌からである。本研究や各所で分離された *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ことを目的とし、接合、形質転換、形質導入などの実験を行った。接合プラスミドに載ったものは接合がメインであったが、一部他の伝達メカニズムも可能であった。これについては様々な *cfr* 株(特に接合プラスミドに載っていないもの)をドナーとして更に詳細に検討する余地がある。

(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)

「最後の手段」の抗生物質に対する耐性遺伝子がどのように伝達するかを明らかにしておくことは、耐性菌の伝播の制御に貢献する。たとえば接合と形質導入の場合は供与菌を死滅させることで伝播を阻止できる(畜産物の加熱処理の徹底など)。自然形質転換は死菌も供与菌となるが、ある種の抗生物質が抑制効果を示す。*cfr* は今後我が国へも伝播が危惧されており、その世界的な動向を不断にサーベイし伝播を防ぐ疫学的対策は当然必要であるが、本研究での成果はさらに上記のような細菌学的な根拠に基づく対策を提案しつつある。すなわち、*cfr* 伝達の主流は接合でありその阻止が重要であるが、接合によらない伝達が minority として控えており、自然形質転換を抑制する(少なくとも誘導しない)畜産現場での抗生物質の使用法なども重要となると思われる。また、伝達を抑制する物質もいくつか同定したので、今後さらに精度の高い情報として取りまとめてガイドライン等に反映させるべく情報発信する意義がある。

(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。耐性菌問題が発展途上国の深刻な課題であることに加え、AMR 対策には持続的な人材育成と現地教育も必要であるという状況において、相手国研究代表者との個人的信頼関係を活用することができるベトナムで本共同研究を推進出来たことは学問的意義だけでなく、以下にも述べるような教育的意義があり、我が国および現地の人材育成の一助となることが出来たと考えている。

(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、上記の具体的な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だけでなく、参加者は 40 名弱ではあるが、バイオテクノロジーや医療を志す若者であり、彼らの、ひいては彼らが将来活躍する領域での、耐性菌問題の認知度、理解の向上に資するもので

あったと考えている。本交流事業が終了した後も継続する方向で相手国代表者と合意している。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、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 7 名の大学院生を参加させた。

(6)将来発展可能性(本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)

本事業により、改めて薬剤耐性問題の現状が認識されただけでなく、今後問題となりうるバンコマイシン耐性やリネゾリド耐性が環境に潜んでいる事実を具体的に明らかにできたことで、対策に向けた方向性がより明確となったと考えている。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た研究を展開する。

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

例:大学間協定の締結、他事業への展開、受賞など

ベトナムバイオテクノロジーセンターとの協定は従来より締結済みであったが、本事業によりコロナ禍の休止を経ても実質的研究教育交流を維持発展させることができた。コロナ明けの 2024 年 2 月、2024 年 8 月と感染症ワークショップと併行して複数の参加者を派遣することができたことの効果は大きかったと考えている。