

二国間交流事業 共同研究報告書

令和6年4月3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]
岐阜大学連合創薬医療情報研究科
[職・氏名]
客員教授・山本容正
[課題番号]
JPJSBP 120229916

1. 事業名 相手国: エクアドル (振興会対応機関: OP) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 地域コミュニティにおける薬剤耐性菌蔓延リスクの分子疫学解析評価

(英文) Risk Assessment of drug-resistant bacteria dissemination in regional community by molecular epidemiological analysis

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 月 日)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

Universidad De Las Americas・Professor・Calvopina, Manuel

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	4名
相手国側参加者等	2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	3	0	0(0)
2年度目	3	0	0(0)
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)

途上国コミュニティにおける薬剤耐性菌蔓延は人的物的交流のボーダーレス化が顕著となってきた今日、当該国・地域のみならず地球規模で医療上の脅威となっている。特に多剤耐性菌や難治性耐性菌感染症治療の切札とされているコリスチンに対する耐性菌の出現は治療の選択肢を極端に狭めるため“悪夢の細菌(nightmare bacteria)”とも呼ばれ世界的に恐れられている。そこで本研究では、これらの耐性菌がコミュニティで蔓延する際に影響する社会環境因子と耐性菌の拡散に関与する菌の耐性遺伝子トランスポゾン構造とその所在(菌の染色体やプラスミド)がいかに関連しているかを解析し特定することを目的とし、その目的達成に最適な研究フィールドを提供できるエクアドルとの二国間交流共同研究を行った。本研究では、エクアドルの ecosystem の異なる 2 つの地域、Puyo(自家生産消費型地区:食料生産と消費が家族中心の小さな拡がり)と Santo Domingo(地域生産消費型地区:食料生産が畜産農場、消費は地域全体に拡がる)に居住する健康人糞便中耐性菌の分離とその性状解析、当該地域ならびに参加住民の疫学情報、分離菌株のゲノムシーケンス情報の収集を行った。分離株のゲノムシーケンスは、次世代シーケンサー2種(ショートリード用 DNBSEQ とロングリード用 MINION)を用いて各々のコンプリートゲノムを作成し、解析に供した。そして、耐性遺伝子の所在(染色体 and/or プラスミド、耐性遺伝子挿入部位、耐性遺伝子保有プラスミド Inc タイプ等)、耐性遺伝子トランスポゾン構造のタイプ分類を解析した。全研究期間を通じ、共同研究機関の Universidad De las Americas の共同研究者と共同して検体の収集とその解析に当たった。その結果、エクアドルのコミュニティにおける薬剤耐性菌蔓延パターンの特徴とその詳細を明らかにすることができた。本研究結果は国際科学誌 PLOS ONE に発表した。

(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)

低所得および中所得国の農村地域の住民におけるコリスチン耐性菌の拡がり、地域社会の健康に深刻な脅威となっている。コミュニティ内でのコリスチン耐性菌の拡散メカニズムは不明だが、地理的および地域的特性が影響を与える可能性が高い。コリスチン耐性菌の拡散メカニズムを明らかにするために、本研究では地理的、社会的に異なるベトナムとエクアドルの住民から分離された耐性大腸菌のゲノムを比較解析した。エクアドルとベトナムの農村コミュニティからそれぞれ 139 人と 98 人の健康な住民の便検体を分析しコリスチン耐性遺伝子 *mcr* を持つコリスチン耐性大腸菌を調べた結果、両国の住民全体でその保有率は高く、ほぼ同じであった:エクアドルでは 71.8%、ベトナムでは 69.4%。系統解析により、コリスチン耐性大腸菌の系統は多様であり、主要な系統は両国で異なることが明らかになった。分離株中の *mcr* の位置から、ベトナムとエクアドルの分離株での染色体性 *mcr* の割合はそれぞれ 35.1%と 8.5%であった。ほとんどの染色体性 *mcr* 遺伝子(75%~76%)は intact な *mcr* トランスポゾン Tn6330 を持っていることが判明した。一方、*mcr* を運ぶプラスミドのレプリコン型は両国とも多様で、ほとんどがエクアドルでは IncI2 に、ベトナムでは IncX1/X4 に属していた。これらの結果から、これらの国々のコリスチン耐性大腸菌分離株の全体的なプロファイルは多様であるが、分離株と *mcr* を運ぶプラスミドの系統発生には地域的特性があることが明らかとなった。寄与要因は明確ではないが、コリスチン耐性菌の全体的な拡散プロファイルは国によって異なることが明らかである。これらの異なる流行パターンが明らかとなった事は、コリスチン耐性菌に対する国ごとの対策の確立に科学的根拠を与える学術的成果として重要である。

(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)

本研究では Universidad De las Americas の共同研究者 Manuel Calvopina 教授ならびに Carlos Bastidas-Caldes 研究員と岐阜大学山本容正研究代表者、Hoa Hoang 博士後期課程大学院生、山本眞由美教授が協力して研究の実施とそれに伴う学術交流を全期間を通じて行った。特に、大学院生のエクアドルでの検体収集と

Universidad De las Americas のラボでエクアドル側研究者と協力して解析活動を行うことができたことは若手研究者の国際環境下での育成教育に大きく貢献した。加えて、本研究成果が国際科学誌 PLOS ONE へ投稿発表できるまで成熟したことは本研究事業の大きな成果と言える。

(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)

本研究の成果として明らかとなった薬剤耐性菌の地域コミュニティにおける蔓延に地域特性が有ることが明らかとなった事は、今後の薬剤耐性菌の蔓延防止に向けた公衆衛生学的対応策構築に重要な科学的根拠を与えるものでその社会的貢献は大きい。

(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)

本研究では、若手研究者として大学院博士課程学生の研究への積極的関与を企画し、現地エクアドルでの研究活動への参加を通して国際環境下での多様な研究活動への参加を図った。現地エクアドルの研究フィールドでは米国大学院生の参加も有ったため、より国際色豊かな研究環境下での活動となり、日本側大学院生の研究者としての育成に本研究は大きく貢献した。

(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)

本研究の共同研究者ならびに共同研究機関 Universidad De las Americas は、共に共同研究の継続発展を強く要望している。研究課題である薬剤耐性菌のコミュニティにおける蔓延問題は世界的な保健衛生課題として指摘されてもいるため、今後、本研究課題を継続強化する方向でこれを支援する研究助成への申請を検討している。

(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