

What's new? —研究室探訪—

医学部保健学科検査技術科学専攻 長野研究室

長野 則之

新規抗菌薬の開発が著しく遅滞する中、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌やカルバペネマーゼ産生グラム陰性桿菌 (CPO), メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 等の臨床治療上重要な薬剤耐性菌の世界的な蔓延は今や地球環境問題へと進展し、深刻な脅威となっています。2016年に発表された Jim O'Neill レポートではこの現状に対し何も対策を講じない場合、薬剤耐性菌感染症による死亡者数は30年後の2050年には世界で1,000万人にまで達し、がんによる死亡者数820万人を越えると想定されています。従って長野研究室では One Health の観点から医療・環境・食品・動物を跨いだ分野横断的なアプローチに主軸をおいた俯瞰的な薬剤耐性 (AMR) の研究を展開してきており、研究知見の一部を以下にご紹介します。

I 薬剤耐性菌による医療関連感染の解析研究

セフトラジジム耐性 *Serratia marcescens* の院内伝播のメカニズムの包括的な解明を試みた結果、*bla*_{TEM-61} ESBL 遺伝子の拡散に本遺伝子を担う狭宿主域プラスミドの2種の遺伝系統株 (Genotype 1, Genotype 2) 間での水平伝播とプラスミドを保有する Genotypes 1, 2 自体の伝播事象に加え、同時に保有する高頻度伝達性を示す広宿主域プラスミドへの Tn2 の転移事象が関与していることを明らかにしました (JGAR, 2021)。

長期院内流行の間に認められた sequence type 1 に属するペニシリン低感受性 B 群レンサ球菌 (PRGBS) の血清型の集団的変遷事象の解明により、PRGBS で初めて血清型 III から Ia への capsular switching を確認しました。この事象は、本菌の院内流行を背景に、保菌患者の抗莢膜抗体などの免疫圧や抗菌薬選択圧により誘発された可能性が考えられます (IJAA, 2019)。

II 市販食肉における ESBL 産生菌の調査解析研究

内閣府食品安全委員会の受託研究として実施し、鶏肉150検体中59検体 (39.3%) から ESBL 産生大腸菌が検出され、主要な ESBL 遺伝子は CTX-M-14 でした。鶏肉由来 ESBL 産生大腸菌の特定のクローンがヒトとの間で循環している知見は得られませんでした。ESBL 遺伝子を担うプラスミドやトランスポゾンなどの可動性遺伝因子自体がヒトとの間で循環している可能性が示唆されます (IJFM, 2018)。

III 愛玩動物や野鳥の保有する薬剤耐性菌の調査解析

愛玩動物 (イヌ, ネコ) の臨床材料由来株で CTX-M-27 ESBL 産生 *E. coli* B2-O25b-ST131-H30R を高頻度に検出し、愛玩動物が重要なリザーバーとしてヒト—愛玩動物間の薬剤耐性菌の循環を担う伝播経路を明らかにしました (VM, 2018)。

愛玩動物臨床材料由来 MRSA の系統発生的ネットワーク解析から、市中感染型 MRSA の遺伝系統はヒトと愛玩動物の間で共通でしたが、医療関連感染型 MRSA の遺伝系統は、ヒトと愛玩動物の間で異なっていました (JMM, 2018 and JGAR, 2020)。

愛玩動物臨床材料由来緑膿菌について解析し、ヒト多剤耐性高病原性クローンの ST235 を含む clonal complex 235 の株が高頻度に検出されたことが注目されました (Microbiol Spectr. 2021)。

IV 市中・病院の水系環境由来薬剤耐性菌の調査解析

長野県内の下水処理場の流入下水の解析で、キメラ型 ESBL をはじめヒト臨床上重要な ESBL 遺伝子を保有するヒト腸管外病原性大腸菌 ST131 クロームをはじめ多様なヒト関連大腸菌クローンを検出しました (AEM, 2019)。

さらには多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症治療の最後の砦的抗菌薬であるコリスチンに耐性を付与するプラスミド性コリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* を保有する大腸菌が下水流入水中に高頻度に存在することを確認し公衆衛生上の脅威になり得ることを警告しました (AEM, 2019)。

研究室では2015年に第一期生の大学院生3名を受け入れて以降、2022年に至るまでに修士課程17名、博士課程4名の大学院生と共に研究活動を行ってきており、その間に多くの研究成果を世界に発信してきています。これらの研究は AMR のヒト—動物—食品—環境の間での拡散の防止対策に貢献するものであると確信しております。