

環境中における薬剤耐性と抗微生物剤の 監視の枠組構築に向けた研究

研究代表者	金沢大学 理工研究域	本多 了
テーマ1リーダー	金沢大学 理工研究域	本多 了
テーマ2リーダー	山梨大学 総合研究部	原本 英司
テーマ3リーダー	国立環境研究所	山本 裕史



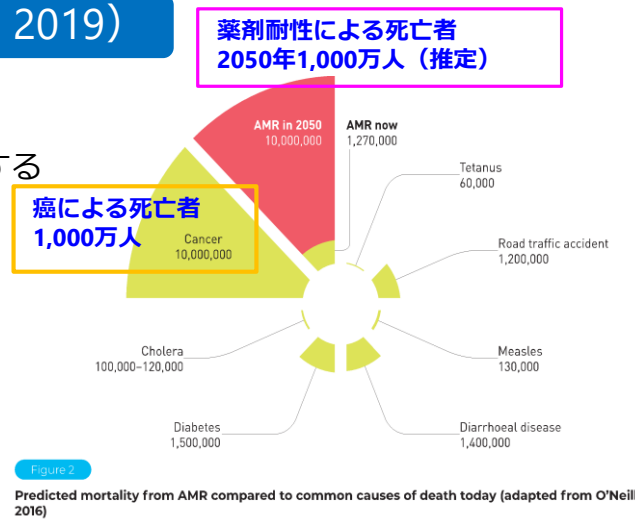
背景：課題の全体像と解決策

■ 薬剤耐性（AMR）は、世界の健康に対する10の脅威（WHO 2019）

- 2019年時点で薬剤耐性菌による世界の死亡者数は、関連死を含めると495万人。2050年には年間1千万人に達し、癌による死者数を超えると推計。
- 薬剤耐性により動物の死亡率が1%上昇する可能性がある。これを家畜の価値にすると130億ドルの損害（うち30億ドルは水系薬剤耐性由来）にあたる。

WHOによる世界の健康に対する10の脅威（2019）

大気汚染と気候変動	薬剤耐性	デング熱
非伝染性疾患	エボラ出血熱や他の高脅威病原体	HIV
インフルエンザの世界的流行	弱いプライマリヘルスケア	
脆弱な国の保健システムの強化	ワクチン忌避	

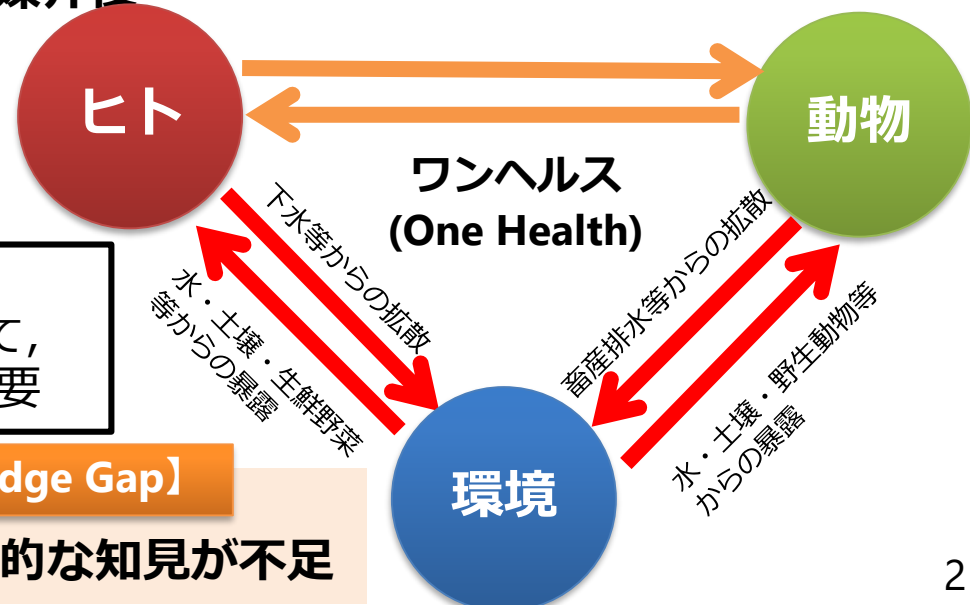


■ 薬剤耐性（AMR）対策には、ワンヘルス・アプローチ（＝ヒト・動物・環境の分野を超えた統合的な取組）が必要

環境は、薬剤耐性の拡散・循環の重要な媒介役

- 水・土壌等を介したヒト・動物へ拡散
- 野生動物による移動・拡散
- 水圏・土圏への残留・保持
- 遺伝子水平伝播による環境中での増加

薬剤耐性問題の解決には、ヒト・動物における適正使用等の対策に加えて、**環境を介した薬剤耐性の循環の抑止**が必要



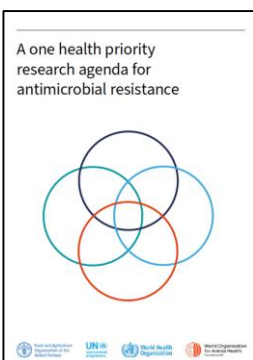
【Knowledge Gap】

しかし、環境を介した薬剤耐性の拡散・循環の量的な知見が不足

背景：緊急性・必要性

4機関連合(UNEP/WHO/FAO/WOAH)による「ワンヘルス合同アクションプラン (2022-2026)」

「薬剤耐性ワンヘルス優先研究課題」(UNEP/WHO/FAO/WOAH 2023)



5つの柱



✓ ヒト/動物/環境のセクター間を横断的に拡散する
AMRの発生源の特定と定量手法の確立

✓セクター間の**AMR循環とリスク**を包括的に把握するための最適な指標・手法の開発
✓**AMRホットスポット**を予防的に同定・緩和する手段

日本国政府

- 2016年：「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (2016-2020)」策定
- 2023年：「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (2023-2027)」に改訂

⇒ <目標2 動向調査・監視>

- 薬剤耐性菌に関する環境中の水、土壌中における存在状況及び健康影響等に関する情報の収集
- 環境中における抗微生物剤の残留状況に関する基礎情報の収集等

【課題】

- ❑ 多種多様な薬剤耐性指標候補が存在 ⇒ 実態把握に最適な指標の確立が必要
- ❑ 各発生源からの薬剤耐性排出量の定量的情報が不足
⇒ AMR排出源の特定手法の確立 & 発生源ごとの排出特性の情報が必要
- ❑ 環境影響が特に大きい抗微生物剤が不明
⇒ 排出負荷量・生態影響の大きい抗微生物剤の特定が必要
- ◆ 蔓延している薬剤耐性・使用量の多い抗微生物剤は国・地域によって大きく異なる
⇒ 日本・アジアと欧米では状況が異なる

国際的な要請が高まっている薬剤耐性・抗微生物剤の監視の枠組に対し「日本モデル」を構築し世界に提示

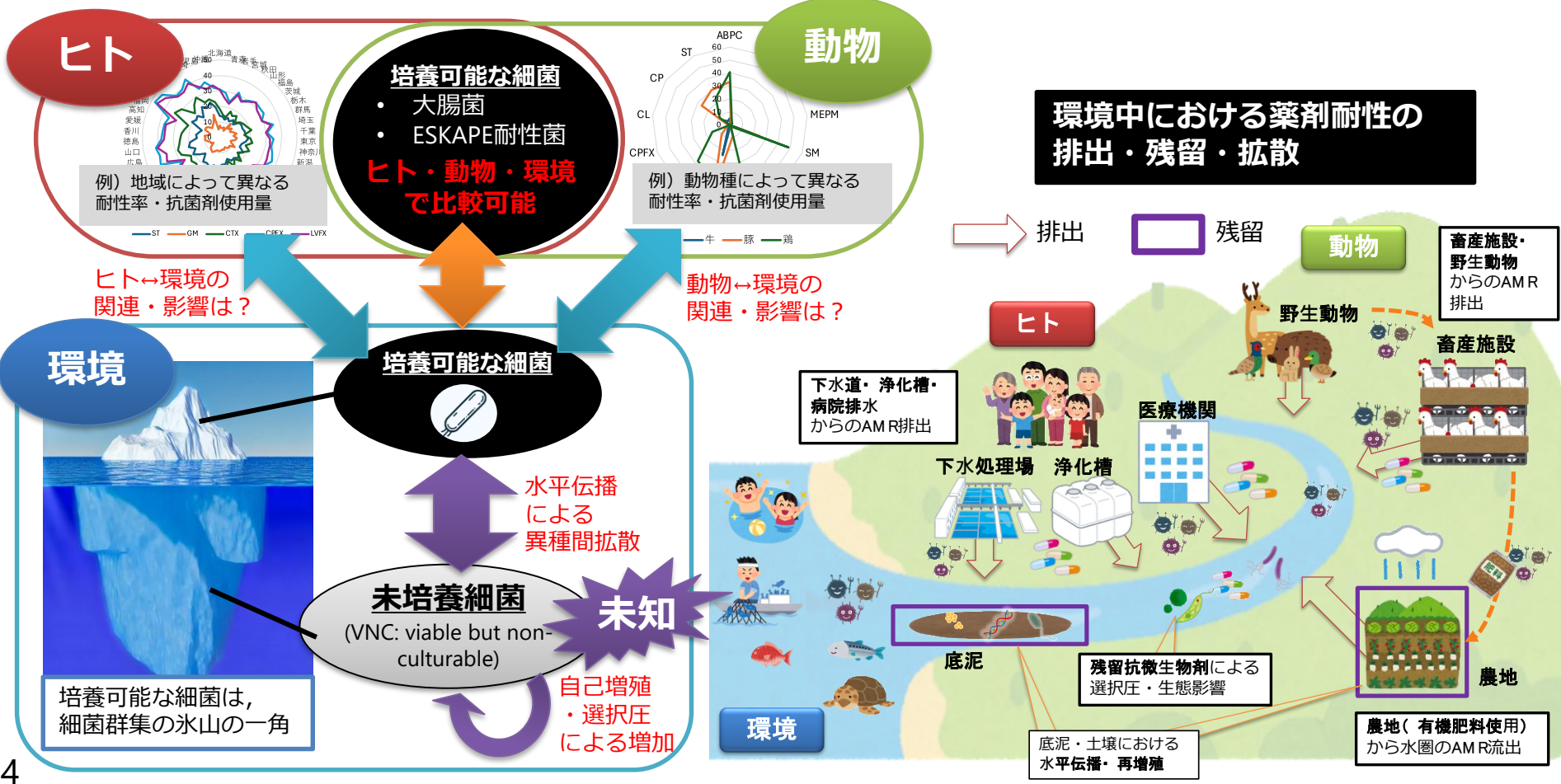
背景：ワンヘルス分野において環境面のAMRの理解はまだ不十分

ヒト・動物分野 薬剤耐性（AMR）サーベイランスは培養可能な細菌（主に病原細菌）が対象

環境分野 環境中では、**未培養細菌(VNC)**がAMRを保有する大きなプールになっている



環境中の薬剤耐性の監視指標の設計には、未培養細菌を含む薬剤耐性の動態の理解が必要



本研究の目的と成果目標

◆研究目的

環境を介した薬剤耐性の拡散・循環を最小化するための対策立案に必要な基礎情報収集のための手法確立を目的とする。具体的には、

- ①水圏における薬剤耐性の拡散実態を監視するためのモニタリング手法の確立
- ②薬剤耐性の発生源ごとの排出特性の把握と薬剤耐性排出源の特定手法の確立
- ③水域への負荷と生態影響が大きい残留抗微生物剤の特定

を行う。これにより、水域におけるAMR排出負荷量の推計に基づく重要な排出源の特定および将来的なリスク評価の基盤となる情報収集を可能とする。

◆全体目標

- ✓ 薬剤耐性の拡散実態を監視するための統一的指標を選定し、公共用水域における広域モニタリング手法を確立する。
- ✓ 主要な薬剤耐性の発生源（下水道・浄化槽・医療機関・畜産施設・農地・野生動物等）から排出される薬剤耐性の特性（薬剤種・細菌種、季節・天候影響）を把握し、流域の排出源構成によって重点的に監視すべき薬剤耐性指標を提示する。
- ✓ 水圏への排出負荷と生態影響が大きく、重点的に監視すべき残留抗微生物剤を特定する。
以上の成果から、日本国内の状況に即した環境中の薬剤耐性・抗微生物剤の監視の枠組を構築

◇個別目標

テーマ1：公共用水域における薬剤耐性の監視手法の確立

- **代表性と汎用性を兼ね備えた薬剤耐性モニタリング指標の選定と評価**
- 非糞便由来細菌を含む多種多様な薬剤耐性の総量把握を可能とする包括的薬剤耐性マーカーの開発
- 環境中の薬剤耐性菌の地域性と、医療・畜産における地域性の関連性の把握
- 水圏と土圏における遺伝子水平伝播による薬剤耐性の潜在的拡散量の定量的把握
- 医療・畜産分野と比較可能な**薬剤耐性菌ゲノムの共通データベース**の整備

テーマ2：薬剤耐性の発生源から水圏への排出動態の把握

- 水圏における**薬剤耐性排出源推定手法**の確立
- 下水道・浄化槽・医療機関から排出される薬剤耐性の特性把握（薬剤種・細菌種）
- 畜産施設・農地（有機肥料利用）から排出される薬剤耐性の特性把握（薬剤種・細菌種）
- 農地から水圏への薬剤耐性の**降水による排出動態**の把握

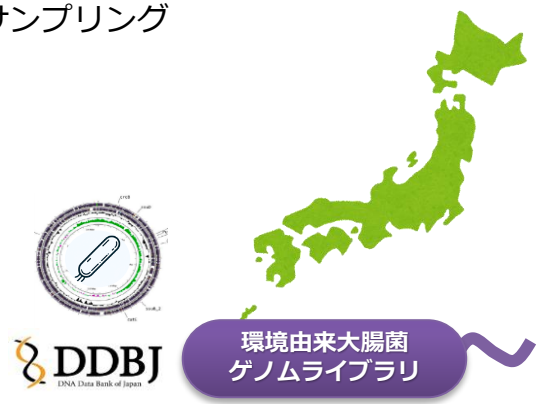
テーマ3：残留抗微生物剤の水生態系への影響評価

- **生態影響の大きい抗微生物剤の特定**
- 公共用水域への**残留抗微生物剤の排出負荷量推計手法**の開発

テーマ構成とテーマ間連携

テーマ1. 公共用水域における薬剤耐性の監視手法の確立

- ◆ 広域パイロット調査
 - AMR排出源構成の異なる水域を選定し、全国7地方の代表河川・湖沼の通年サンプリング
- ✓ 薬剤耐性指標候補の代表性・汎用性・地域性の評価
 - 大腸菌等6種の指標細菌（ヒト・動物分野との比較が可能）
 - 未培養細菌を含む薬剤耐性の全体像把握
(包括的遺伝子マーカーの開発, メタゲノムによる網羅的薬剤耐性解析)
- ✓ 環境由来薬剤耐性菌ゲノムライブラリの構築
 - 保有する薬剤耐性遺伝子の多様性・局在性, 病原因子等との関連性
 - 医療・畜産由来の薬剤耐性菌との比較・関連性把握
- ✓ 遺伝子水平伝播による薬剤耐性の潜在的拡散量の把握



成果：公共用水域における統一的な薬剤耐性モニタリング手法の確立

各排出源の
薬剤耐性の
特性

薬剤耐性指標細菌
の分析結果

テーマ2. 薬剤耐性の発生源から水圏 への排出動態の把握

- ✓ 主要な薬剤耐性発生源からの排出動態の把握
 - 浄化槽排水・下水処理場・雨天時下水越流水
 - 医療機関・畜産施設・農地・野生動物
- ✓ 水圏における薬剤耐性排出源を特定する手法の開発
 - 薬剤耐性排出源を特定する起源追跡マーカーの開発
 - 水域におけるAMR発生源からの寄与度を推定

**成果：薬剤耐性発生源ごとの排出特性
の把握と排出源特定手法の確立**



各排出源の
水試料共有

各排出源の
抗微生物剤
の排出量

抗微生物剤の
排出負荷量
データ

耐性が顕著な
抗微生物剤

テーマ3. 残留抗微生物剤の 水生生態系への影響評価

- ✓ 生態影響の大きい抗微生物剤の特定
 - 緑藻, 甲殻類, 魚類への生態リスク評価
 - 予測無影響濃度の算出と水環境中濃度との比較
- ✓ 公共用水域への排出負荷量推計手法の開発
 - モデル水域・発生源からの排出濃度・流量分析
 - 推定された排出原単位と出荷量データ

**成果：生態影響と負荷量が高い
残留抗微生物剤の特定**



政策貢献・関連省庁との連携

本戦略研究の成果

- ✓ 公共用水域における薬剤耐性の拡散実態の統一的モニタリング手法の確立
- ✓ 公共用水域における主要な薬剤耐性発生源からの排出特性と排出源特定手法の確立
- ✓ 公共用水域において重点的に監視すべき残留抗微生物剤を特定する。

AMR拡散の実態把握に向けた貢献

- ✓ 公共用水域における**薬剤耐性モニタリング手法ガイドライン**の策定
- ✓ 薬剤耐性拡散実態の把握のための**全国調査の実施**

AMR・抗微生物剤の排出源対策への貢献

- ✓ 公共用水域における**抗微生物剤の監視リスト**の作成
- ✓ **薬剤耐性排出インベントリーデータ**の整備
- ✓ 流域ごとのAMR排出負荷量推計と**主要な排出源の特定**

国際的な薬剤耐性・ワンヘルスの取組等への貢献

- ✓ 薬剤耐性のワンヘルス統合的監視の国際的枠組構築における**日本からの知見の提供・プレゼンスの強化**
- ✓ 日本発の「監視モデル」の提示によってアジアを牽引し、**世界的な薬剤耐性対策に貢献**

ワンヘルス関連省庁 (厚労省・農水省) との連携

- 各排出源における**対策の推進** (医療機関・畜産施設等)
- 「AMRワンヘルスプラットフォーム」での**統合的なデータ公開** **【国際的な先進モデル】**



- 薬剤耐性大腸菌ゲノムのワンヘルスデータベース構築 **【ワンヘルス分野の学術的統合基盤】**

- ✓ **薬剤耐性・抗微生物剤の排出削減・拡散防止に向けた効果的な対策の推進**
- ✓ **ワンヘルス統合の国際的取組のモデルケース**

テーマ1. 公共用水域における薬剤耐性の監視手法の確立（テーマリーダー 本多了）

目的：水圏における薬剤耐性の拡散実態を監視するためのモニタリング手法の確立

▼サブテーマ

- 1-(1) 【総括】 公共用水域モニタリングに適した薬剤耐性指標の比較と評価
- 1-(2) 【公募】 薬剤耐性の総量把握を可能とする包括的マーカーの開発
- 1-(3) 【公募】 ゲノム解析による水環境中の薬剤耐性指標細菌とヒト・動物由来株との関連性の把握
- 1-(4) 【公募】 水圏・土壌圏における薬剤耐性獲得ポテンシャルの定量的把握

テーマ2. 薬剤耐性の発生源から水圏への排出動態の把握（テーマリーダー 原本英司）

目的：薬剤耐性発生源ごとの排出特性の把握と薬剤耐性排出源の特定手法の確立

▼サブテーマ

- 2-(1) 【総括】 水圏における薬剤耐性の排出源追跡手法の開発
- 2-(2) 【公募】 下水道・浄化槽からの薬剤耐性の排出動態の把握
- 2-(3) 【公募】 医療機関からの薬剤耐性の排出動態の把握
- 2-(4) 【公募】 畜産施設・農地からの薬剤耐性の排出動態の把握

テーマ3. 残留抗微生物剤の水生態系への影響評価（テーマリーダー 山本裕史）

目的：水域への負荷と生態影響が大きい残留抗微生物剤の特定

▼サブテーマ

- 3-(1) 【総括】 残留抗微生物剤の水生生物を用いた生態リスク評価
- 3-(2) 【公募】 公共用水域への残留抗微生物剤の排出負荷量推計手法の開発

テーマ1. 公共用水域における薬剤耐性の監視手法の確立 (TL候補. 本多了)

【総括】サブテーマ1-(1) 公共用水域モニタリングに適した薬剤耐性指標の比較と評価

目的: 次の要件を満たす統一的な薬剤耐性モニタリング指標の選定

- ✓ 主要な排出源 (下水・畜産・農地など) の影響を網羅でき、地域や個別の排出源に依存しない汎用性
- ✓ ヒト・動物における薬剤耐性調査データと比較可能であり、臨床的に重要な薬剤への薬剤耐性に対する代表性

▼広域パイロット調査

- 全国7地方の代表河川・湖沼 (15水域)
- 年4~6回の通年サンプリング
- 流域特性 (薬剤耐性の排出源構成) の異なる水域を選定



連携

AMRに関わる現在実施中の推進費課題

【連携】

- サブテーマ1-(2)/1-(3)/1-(4)
- テーマ2・テーマ3の各サブテーマ

▼候補指標の代表性・汎用性・地域性の評価

◇候補指標 (培養法)

※ヒト・動物分野との比較が可能

細菌種	薬剤感受性
大腸菌 (<i>E. coli</i>)	ESBL産生 (CTX耐性) **, WHO Tricycle Protocol 最小生育阻害濃度 (MIC) 測定【9クラス21剤】**
アシネトバクター (<i>Acinetobacter baumannii</i>)	カルバペネム耐性 **
腸球菌 (<i>Enterococcus faecium</i>)	バンコマイシン耐性 *
緑膿菌 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	カルバペネム耐性 *
黄色ブドウ球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>)	メチシリン耐性 *
肺炎桿菌 (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	カルバペネム耐性**, CTX耐性**

注) WHO細菌優先病原体リスト2024ー **: Critical (重要), *: High (高)

◇環境由来細菌の薬剤耐性

- メタゲノムによる未培養細菌を含む網羅的遺伝子解析
- 分子生物学的指標 (可動遺伝子等)

【連携: サブテーマ1-(2)】

代表性・汎用性・地域性の評価
指標間の比較・関連性

水域で検出された
大腸菌が保有する薬剤耐性

▼大腸菌単離株・ゲノムライブラリの構築



- 単離した大腸菌株の凍結保存ライブラリ
- 選抜株について全ゲノム解析 (国立遺伝研にて実施)
- 公共配列データベースに登録して公開

• 医療・畜産由来大腸菌との比較【連携: サブテーマ1-(3)】



環境由来大腸菌
ゲノムライブラリ

ワンヘルス分野 (医療・畜産) と
統合的な比較分析可能なデータベース

テーマ1：公募サブテーマ

【公募】サブテーマ1-(2) 薬剤耐性の総量把握を可能とする包括的マーカーの開発

- 目的：**
- 細菌種・薬剤種によらない包括的薬剤耐性マーカーの提案
 - マーカー存在量に影響を与える要因分析（排出源構成，地域性）

薬剤耐性の存在量：一つの指標ですべてを包含するのは困難

多種の抗菌薬

+ 各抗菌薬に対して多様な
薬剤耐性遺伝子 (ARG)

Class	Mechanism	Antibiotics
β-lactams (Penicillins) (Cephalosporins) (Carbapenems)	Disrupt synthesis of cell wall	Amoxicillin Ampicillin Cephalothin Imipenem, etc.
Quinolones	Inhibit DNA replication and transcription	Ciprofloxacin Norfloxacin, etc.
Sulfonamides	Inhibit synthesis of folate, which is essential in DNA and RNA synthesis.	Sulfamethoxazole/Trimethoprim, etc.
Glycopeptides	Inhibit peptidoglycan synthesis	Vancomycin, etc.
Aminoglycosides	Inhibit protein synthesis by binding 30S ribosomal subunit	Kanamycin Streptomycin, etc.
Tetracyclines	Inhibit protein synthesis	Tetracycline, etc.
Glycopeptides	Inhibit peptidoglycan synthesis	Vancomycin, etc.
Macrolides	Inhibit protein synthesis	Erythromycin, etc.

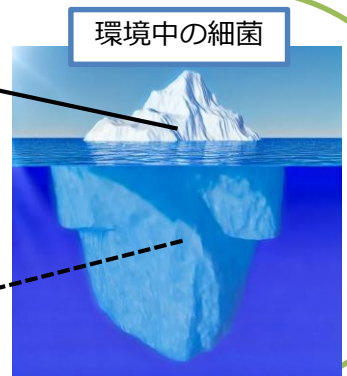
blaTEM
blaOXA
blaCTX-M
...

AAC(6)-Ib7
aadS
aadA6
ANT(3'')-IIa
...



多様な細菌種

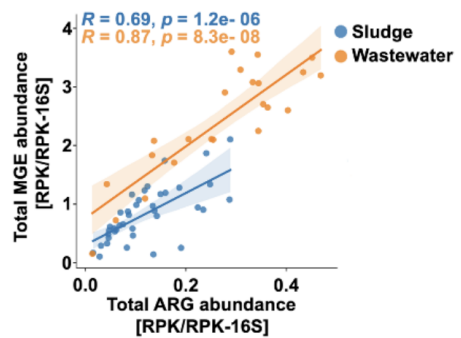
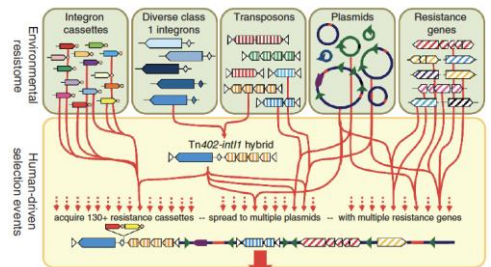
- 培養可能な細菌種
 - ・ 大腸菌
 - ・ ESKAPE耐性菌等
- 未培養細菌 (VNC)
(viable but non-culturable)



可動遺伝因子(MGE)は有力な薬剤耐性定量マーカー候補

環境中のARGは可動遺伝子上に多く存在

細菌のARG保有率は可動遺伝子の保有率に比例



研究内容

- ✓ 可動遺伝因子による包括的マーカーの提案
- ✓ 可動遺伝因子が保有するARG組成分析
 - ・ 地域性・薬剤耐性排出源構成によるちが
 - ・ 各種ARG・細菌種との相関・関連性

→ 可動遺伝因子マーカーの特性・有効性を評価

- ・ 薬剤耐性指標細菌 & メタゲノムとの比較【連携：サブテーマ1-(1)】
- ・ 水平伝播との関連【連携：サブテーマ1-(4)】

テーマ1：公募サブテーマ

【公募】サブテーマ1-(3)ゲノム解析による水環境中の薬剤耐性指標細菌とヒト・動物由来株との関連性の把握

- 目的：** 薬剤耐性指標細菌（ESBL産生大腸菌を含む）の全ゲノム解析によって
- ・ 指標細菌が保有する薬剤耐性遺伝子（ARG）の組成・多様性，病原因子や可動遺伝因子との関連性の把握
 - ・ 同じ地域の医療・畜産由来株との関連性の把握

▼薬剤耐性指標細菌の全ゲノム解析



対象細菌

- ・ ESBL産生大腸菌
- ・ ヒト・動物との比較可能な指標細菌

- ✓ 保有するARGの組成・多様性・局在性
 - ✓ 病原因子・可動遺伝因子との関連性
- 【連携：サブテーマ1-(2)/1-(4)】

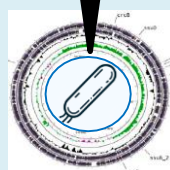
- ・ ゲノム配列データの登録・公開
- 【連携：サブテーマ1-(1)】



環境由来大腸菌
ゲノムライブラリ



水環境由来株



比較

▼医療・畜産由来の細菌株との比較

- ・ 同じ地域の医療機関・畜産施設から単離 & 全ゲノム解析
- ・ 水域由来株とのゲノム比較による関連性把握



医療機関由来株



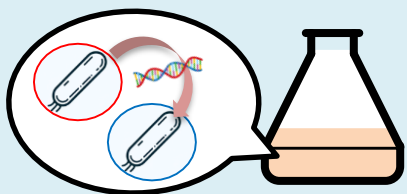
畜産由来株

【公募】サブテーマ1-(4) 水圏・土壌圏における薬剤耐性獲得ポテンシャルの定量的把握

- 目的：** 水域・底泥環境等における遺伝子水平伝播による
- ・ 薬剤耐性の拡散・増加を促進する要因と残留抗微生物剤の影響
 - ・ 人健康リスクに関連する薬剤耐性の環境中での潜在的な拡散・増加量を明らかにする。

▼水域・底泥環境における水平伝播実験

- ・ 水域・底泥環境を模した実験系での薬剤耐性遺伝子（ARG）の水平伝播
- ・ 人健康リスクに関連する病原細菌への伝播確率が最大となる環境条件の探索
- ・ 残留抗微生物剤による水平伝播の促進の定量的把握



✓ 遺伝的要因

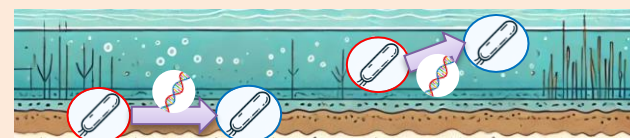
- ・ 臨床的に重要な薬剤耐性遺伝子
- ・ Donor/Recipient 細菌種の組み合わせ

✓ 環境要因

- ・ 残留抗微生物剤の影響
- ・ 水温・有機物濃度等の環境要因

▼遺伝子水平伝播による拡散量の推計

- ・ in vitroでの実験結果を下に，水平伝播が最大となる水域・底泥の環境条件における薬剤耐性の拡散・増加量を推計
- ・ 発生源からの排出量と比較して影響を評価【連携：サブテーマ1-(1), テーマ2】



テーマ2. 薬剤耐性の発生源から水圏への排出動態の把握 (TL候補. 原本英司)

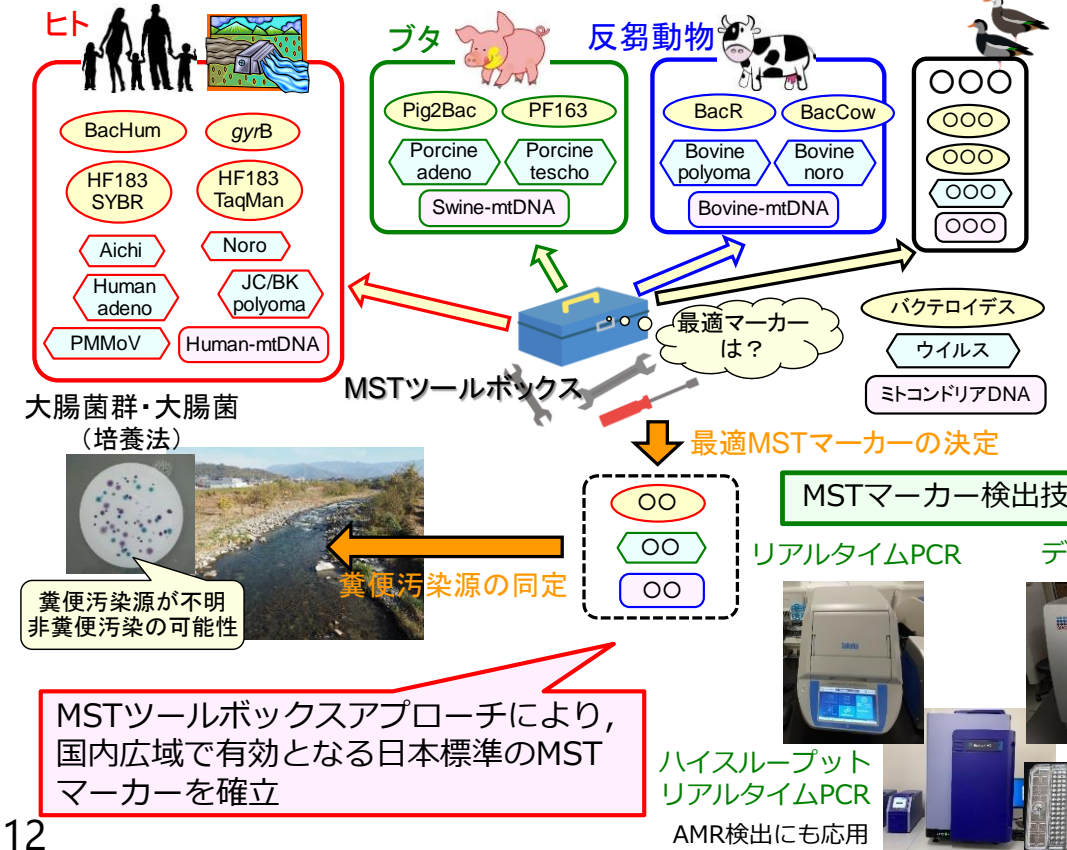
【総括】サブテーマ2-(1). 水圏における薬剤耐性の排出源追跡手法の開発

目的: 水域の多様な排出源 (ヒト・家畜動物・野生動物等) から水圏における薬剤耐性の主要な排出源を特定する手法を開発

- ✓ ヒト・家畜動物・野生動物に対する**微生物起源追跡 (Microbial Source Tracking : MST) マーカー**を各排出源と公共用水域に適用
- ✓ MSTマーカーと薬剤耐性指標候補の存在状況を基に、各発生源の寄与度を推定

▼排出源を特定可能なMSTマーカーの開発

- サブテーマ2-2~2.4, テーマ1と連携して複数の流域で主張な排出源となる試料 (下水・病院排水・畜産排水・動物糞便等) を採取
- 様々なMSTマーカー候補の中から宿主を判別可能なマーカーを決定



▼薬剤耐性とMSTマーカーの関係性の評価

- 各排出源からの薬剤耐性とMSTマーカーの検出結果を比較し、薬剤耐性排出源を高精度で判別可能な組み合わせを決定
- 河川水や湖沼水に適用して薬剤耐性排出源解析が可能となることを実証



テーマ2：公募サブテーマ

【公募】サブテーマ 2-(2) 下水道・浄化槽からの 薬剤耐性の排出動態の把握

目的：
• 下水から公共用水域への薬剤耐性の排出動態を把握する



▼対象とする排出源

- 浄化槽処理水
- 下水処理場放流水
- 雨天時下水越流水 (CSO)

▼明らかにすること

- ✓ 優占する耐性薬剤種・細菌種構成の変動
 - 排出源による差異
 - 季節・降水による影響（特に、CSOと処理場放流水の差異）

- ✓ 大腸菌の薬剤耐性比較
 - 各排出源より単離
 - サブテーマ1-(1)でまとめてMIC分析→データ共有**【連携：サブテーマ1-(1)】**

【公募】サブテーマ 2-(3) 医療機関からの 薬剤耐性の排出動態の把握

目的：
• 医療機関から公共用水域への薬剤耐性の排出動態を把握する



▼対象とする排出源

- 病院排水
- 病院排水処理施設の放流水
(下水道非接続に限る*)

* 下水道非接続の病院での採水が困難な場合、病院排水の室内処理実験等によって施設内処理による薬剤耐性の排出動態を把握することが望ましい。

▼明らかにすること

- ✓ 優占する耐性薬剤種・細菌種構成の変動
 - 季節による変動
 - 病院による差異（複数施設ある場合）

- ✓ 大腸菌の薬剤耐性比較
 - 各排出源より単離
 - サブテーマ1-(1)でまとめてMIC分析→データ共有**【連携：サブテーマ1-(1)】**

【公募】サブテーマ 2-(4) 畜産施設・農地からの 薬剤耐性の排出動態の把握

目的：
• 畜産施設・農地から公共用水域への薬剤耐性の排出動態を把握する



▼対象とする排出源

- 畜産施設からの放流水
- 有機肥料を適用した農地流出水
- 野生動物（シカ、イノシシ等）

▼明らかにすること

- ✓ 優占する耐性薬剤種・細菌種構成の変動
 - 動物種による差異（畜産施設・野生動物）
 - 栽培暦・降水による影響（農地流出水）



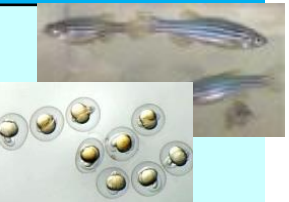
- ✓ 大腸菌の薬剤耐性比較
 - 各排出源より単離
 - サブテーマ1-(1)でまとめてMIC分析→データ共有**【連携：サブテーマ1-(1)】**




【連携：サブテーマ2-(1)】

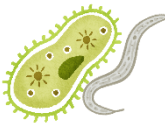
【総括】 サブテーマ3-(1) 残留抗微生物剤の水生生物を用いた生態リスク評価 (TL)


基本的な水生生物を用いた生態毒性試験 (既存データも調査し、信頼性評価に基づき活用)

試験条件	藻類生長阻害試験	ミジンコ繁殖試験	魚類胚・仔魚期短期毒性試験
供試生物	ムレミカツキモ (<i>Raphidocelis subcapitata</i>) 	ニセネコゼミジンコ (<i>Ceriodaphnia dubia</i>) 	ゼブラフィッシュ (<i>Danio rerio</i>) メダカ (<i>Oryzias latipes</i>) 
試験期間	72時間	最大8日間	ふ化日+5日間(8日間)
エンドポイント	生長速度	産仔数、供試個体の死亡率	ふ化率、ふ化後生存率、生存指標
OECD試験法等	OECDテストガイドラインNo. 201	OECDテストガイドラインNo. 211	OECDテストガイドラインNo. 212 (もしくは210)

想定される高感受性種を用いた追加試験

 高感受性が予測されるほかの藻類 (例: 珪藻や原核生物であるラン藻) を用いた藻類生長阻害試験

 原生動物 (ゾウリムシなどを想定)、線虫などを用いた毒性試験 (一部は他の試験のエンドポイントを参考に試験法の開発・改良が必要)

 活性汚泥呼吸阻害試験や海洋発光細菌発光阻害試験など微生物を用いた毒性試験

化学物質評価研究機構 (CERI)HPより

生態リスク評価

各毒性値の比較とリスク評価 (環境中濃度と、予測無影響濃度PNECとの比較など)

$$PNEC = \frac{NOECの最小値}{アセスメント係数}$$

環境省の「生態リスク初期評価」でリスクが高いとされたマクロライドやサルファ剤の詳細評価と他の抗微生物剤への拡大

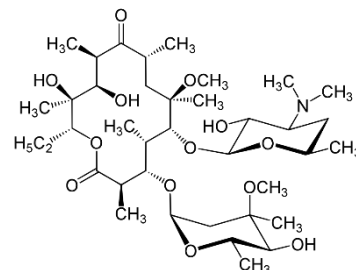
- 排出負荷量の大きい抗微生物剤
- 生態影響の大きい抗微生物剤

【連携 : サブテーマ3-(2)】

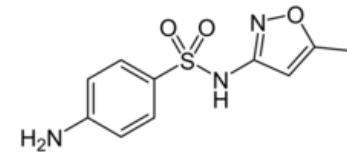
テーマ3：公募サブテーマ

【公募】サブテーマ3-(2) 公共用水域への残留抗微生物剤の排出負荷量推計手法の開発

テーマ1・サブ3-1と連携して、出荷量や過去の国内検出データなどを参考に対象抗微生物剤を選定（過去の環境省の「生態リスク評価」からリスクが高いとされるマクロライドやサルファ剤なども含むリストから抽出）



対象抗微生物剤の例：クラリスロマイシン（マクロライド）

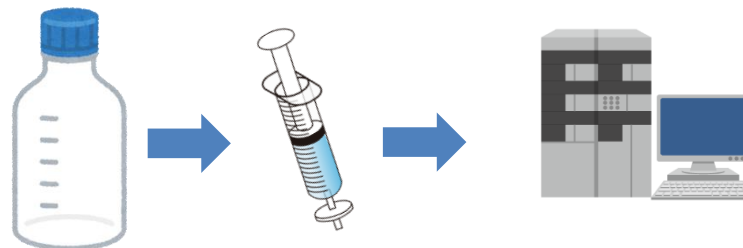


スルファメトキサゾール（サルファ剤）



テーマ1と連携して、病院排水や下水、畜産排水などが流れ込む水域を選定して水試料を採取

固相抽出などの前処理を実施し、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析装置 LC/MS/MSなどで定量



測定された濃度と流量などから、主要な発生源（病院、下水道、畜産など）からの排出原単位(kg/dayなど)を推定し、出荷量などのデータと比較

↑ 生態影響の大きい抗微生物剤

↓ 排出負荷量の大きい抗微生物剤

【連携：サブテーマ3-(1)】

年次計画

テーマ	サブテーマ	実施項目	FY2025	FY2026	FY2027
テーマ1：公共用水域における薬剤耐性の監視手法の確立	1-(1)	プレ調査・パイロット調査採水	←→	←→	←→
		指標細菌・大腸菌MIC分析		←→	←→
		メタゲノム・大腸菌ゲノム解析	←→		←→
		モニタリング指標の評価・提案			←→
	1-(2)	パイロット調査協力（採水・単離）	←→		←→
		マーカー定量・ARG組成分析		←→	←→
		他指標との比較・要因分析		←→	←→
	1-(3)	パイロット調査協力（採水・単離）	←→		←→
		指標細菌の単離・ゲノム解析		←→	←→
		ARG・病原因子・MGE分析		←→	←→
	1-(4)	水平伝播試験	←→	←→	
		水域での拡散量の推計			←→
テーマ2：薬剤耐性の発生源から水圏への排出動態の把握	2-(1)	各排出源試料の収集	←→	←→	
		MSTマーカー分析・評価		←→	←→
		AMRとMSTマーカーの比較・評価		←→	←→
	2-(2)	排出源からの採水	←→	←→	
	2-(3)	耐性薬剤種・細菌種分析		←→	←→
	2-(4)	季節・天候・処理状況等の要因の分析		←→	←→
テーマ3：残留抗微生物剤の水生態系への影響評価	3-(1)	対象抗微生物剤の選定・生態毒性試験	←→	←→	←→
		抗微生物剤のリスク評価・比較			←→
	3-(2)	統計データ・既存研究データの収集	←→		
		排出源における抗微生物剤濃度分析		←→	←→
		各排出源からの排出原単位の推定		←→	←→