

【課題番号】 5RF-2301

【研究課題名】 環境水中の薬剤耐性菌の網羅的ゲノム解析

【研究期間】 2023年度（令和5年度）～2025年度（令和7年度）

【研究代表者（所属機関）】 五味 良太（京都大学）

研究の全体概要

近年、抗生物質（抗菌薬とも言う）が効かない細菌（=薬剤耐性菌）が世界中で増加し、大きな問題となっている。人々がこれらの薬剤耐性菌に感染した場合、治療に使える抗生物質が少なくなり、最悪の場合、抗生物質による治療が不可能になってしまう。このような背景から、世界中で薬剤耐性菌に関する対策が進められつつあり、2015年には世界保健機関（WHO）総会で「薬剤耐性（AMR）に関するグローバル・アクション・プラン」が採択された。これを踏まえ、翌年には日本でも「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」が策定された。本アクションプランに基づき、国内でも薬剤耐性菌対策や実態調査が進められてきたが、依然として環境中、特に河川水や湖水といった環境水中の薬剤耐性菌に関する情報は不足しているのが現状である。このことから、まずは環境水中の薬剤耐性菌に関する科学的知見（薬剤耐性菌の濃度、遺伝学的性状やヒトに対する病原性など）を収集する必要があるとされている。そこで本研究では、①全国の環境水中の薬剤耐性菌の分布実態を調査し、同時にゲノム解析用の薬剤耐性菌を単離する ②薬剤耐性菌のゲノム配列を決定し、バイオインフォマティクス解析によりその性状を特定する という、大きく分けて2つの内容を実施することとした。なお、上記では薬剤耐性菌と広く言及したが、本研究では薬剤耐性菌の中でも薬剤耐性腸内細菌科細菌を対象とすることとした。腸内細菌科細菌とは大腸菌などを含む細菌の一群であり、これを対象とするのには、I. 令和4年4月から腸内細菌科細菌の1種である大腸菌の濃度が水質汚濁に係る環境基準値として全国で用いられている II. 腸内細菌科細菌は大腸菌に加え、*Klebsiella* や *Enterobacter* などの臨床的に重要な細菌を含む という理由がある。①の環境水中の薬剤耐性菌分布調査に関する課題では、抗生物質を含んだ培地を用いることで、薬剤耐性菌を選択的に培養して計数・単離する。対象とする薬剤耐性菌の内訳は、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌、基質特異性拡張型βラクタマーゼ（ESBL）産生大腸菌を予定している（対象薬剤耐性菌については変更する可能性がある）。カルバペネム耐性菌を対象とした理由は、カルバペネムが最終手段と呼ばれる抗生物質であるためであり、ESBL産生大腸菌を対象とした理由は、本酵素を産生する大腸菌は抗菌薬治療に使われるβラクタム系抗菌薬を広く分解して耐性を示すからである。②のゲノム配列の決定およびその解析に関する課題では、単離した薬剤耐性菌100株以上からゲノムDNAを抽出してその配列を決定する予定である。その後、決定したゲノム配列を対象として、薬剤耐性遺伝子の検出、病原遺伝子の検出、臨床分離株との比較といった、各種バイオインフォマティクス解析を行う。これら本研究で得られた知見は、将来的に薬剤耐性菌問題への対策を環境分野（例：環境水や下水中における薬剤耐性菌に関する基準値の設定）やそれ以外の分野から進める際（例：抗菌薬使用の規制など）に、重要な知見になると考えている。

環境水中の薬剤耐性菌の網羅的ゲノム解析

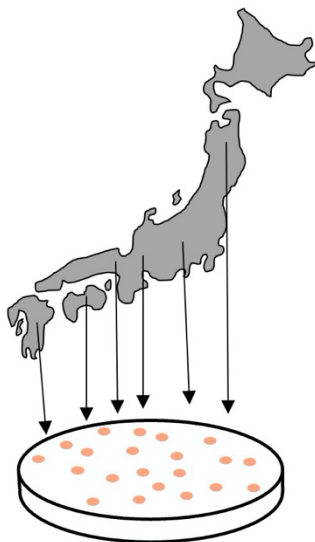
研究代表者：五味良太 (京都大学)

全体目標

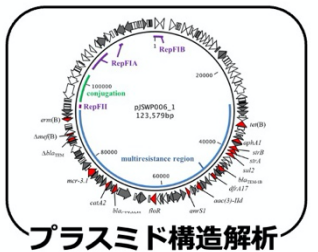
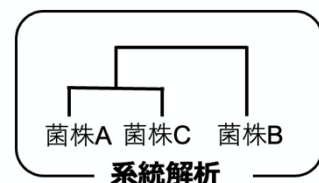
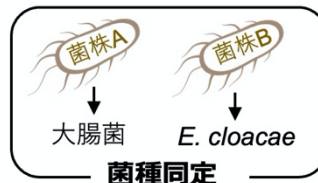
臨床的に重要な抗菌薬に耐性を示す薬剤耐性菌の環境水中における分布を明らかにし、ゲノム解析によってそれら薬剤耐性菌の病原性などの性状を明らかにする。より具体的には、以下の数値目標を掲げる。

- (i) 全国5カ所以上の河川（もしくは湖水）における薬剤耐性菌の分布や濃度を明らかにする
- (ii) (i)で単離した薬剤耐性菌100株以上のゲノム配列を決定・解析して、それら細菌のゲノムレベルでの詳細な性状を明らかにする

全国の環境水中の薬剤耐性菌の分布を特定。また、100株以上の薬剤耐性菌を単離。

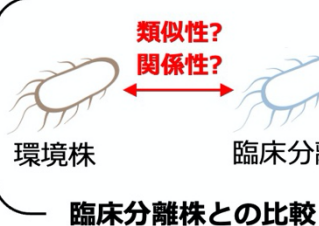


ゲノム配列の決定および、バイオインフォマティクスによる大規模ゲノム解析



	菌株A	菌株B
薬剤耐性遺伝子1	+	+
薬剤耐性遺伝子2	-	+
薬剤耐性遺伝子3	+	-
薬剤耐性遺伝子4	-	-

	菌株A	菌株B
病原遺伝子1	+	+
病原遺伝子2	-	+
病原遺伝子3	+	-
病原遺伝子4	-	-



研究体制

研究代表者：五味良太 (京都大学)

(備考)

全国の環境水サンプリングの際には、研究代表者所属研究室の学生、水環境学会の水中の健康関連微生物研究委員会メンバー、全国環境研協議会や国立環境研究所に協力を依頼する予定