

る。ブラジルでの家畜への抗菌薬投与の規制管理状況は不明であるが、本調査の結果は、一度環境中（家畜腸管内）で増加した VRE は、抗菌薬の選択圧の非存在下であっても、比較的長期に環境中に存続することが推測される。一方、VRE の多くは多剤耐性菌であるためにグリコペプチド系以外の他の家畜用抗菌薬、あるいは飼料添加物としての抗菌物質が現在でも選択圧として働いている可能性が考えられる。今後これら動物用抗菌薬や抗菌飼料添加物と VRE の薬剤耐性との関係を考慮した調査、研究が必要であろう。

VanN 型 VRE (*E. faecium*) はフランスで患者血液から 2008 年に初めて分離され、2011 年に論文報告された新規の VRE である (図 9、表 5)。2013 年度の本調査において、日本の環境中 (複数の食肉検体) から互いに類似の遺伝子背景を持つ VanN 型 VRE 株を複数分離した。また過去に収集した食肉検体から得られた耐性株のレトロスペクティブな解析の結果、この VanN 型 VRE は 2008 年度に収集された食肉検体に既に存在していた。さらにその一部の株において宿主菌の遺伝子型がフランスの臨床分離株と極めて類似し、遺伝的な関連性を認めた (表 5)。これらの結果は、新規 VanN 型 VRE は既に日本国内の家畜環境中 (養鶏) に拡散していることを示唆しており、同時に VRE において環境からヒト、あるいはヒトから環境への伝播・拡散の可能性を強く示すものと考えられた。VanN 型耐性遺伝子は伝達性プラスミド上に存在することが我々の解析から明らかとなっている。今後、国内で分離された複数の VanN 型 VRE 株におけるバンコマイシン耐性伝達性プラスミドの比較解析によって関連性が明らかになることが期待される。また国内の養鶏用ひな鳥の一部はフランスから輸入されている。日本の鶏肉から分離された VanN 型 VRE はフランスから輸入ヒナ鳥を介し伝播してきた可能性も強く疑われる。今後、フランスで臨床分離された VanN 型 VRE と国内の VanN 型 VRE の比較解析、さらにはフランスから輸入されるヒナ鳥の VRE の保菌状況の調査、研究が望まれる。また国内での養鶏環境における VanN 型 VRE の拡散、汚染状況を正確に把握する必要がある。

一方、他の Van 型 VRE 同様、環境中で増加しつつある新規 VanN 型 VRE が国内のヒト環境中へ伝播、拡散する (既に行っている) ことが十分に予想される。今後、ヒト環境、臨床 (病院) での VanN 型 VRE 株の分離、感染症の発生が危惧される。

E. 結論

国内外の食肉 (豚、鶏) から ESBL 生産および AmpC 生産腸内細菌科菌を検出した。食肉由来の ESBL 生産・AmpC 生産腸内細菌科菌は主に大腸菌であった。

VRE の調査ではブラジル産輸入鶏肉およびデンマーク産鶏肉から VanA 型 VRE (*E. faecium*) 株が検出された。一方、異なる産地の国内産鶏肉検体から複数の VanN 型 VRE (*E. faecium*) 株が検出された。その多くが同じ宿主遺伝子型であったことから、同一起源

の VanN 型 VRE 株による国内の家畜環境中 (養鶏) での伝播・拡散が示唆された。一部の株はフランスの VanN 型臨床分離株と類似の遺伝型であり、臨床株と環境株との関連性が強く疑われた。今後、国内のヒト環境への新規 VanN 型 VRE の伝播・拡散、および感染に注意する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nomura T, Tanimoto K, Shibayama K, Arakawa Y, Fujimoto S, Ike Y, Tomita H. Identification of VanN-type vancomycin resistance in an *Enterococcus faecium* isolate from chicken meat in Japan. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 56:6389-6392. (2012).
- 2) Kurushima J, Hayashi I, Sugai M, Tomita H. Bacteriocin protein BacL1 of *Enterococcus faecalis* is a peptidoglycan D-isoglutamyl-L-lysine endopeptidase. *Journal of Biological Chemistry*. 288:36915-36925. (2013).
- 3) Kudo M, Nomura T, Yomoda S, Tanimoto K, Tomita H. Nosocomial infection caused by vancomycin-susceptible multidrug-resistant *Enterococcus faecalis* over a long period in a university hospital in Japan. *Microbiology Immunology*. 58:607-614. (2014).
- 4) Kurushima J, Nakane D, Nishizaka T, Tomita H. Bacteriocin protein BacL₁ of *Enterococcus faecalis* targets cell division loci and specifically recognizes L-Ala²-crossbridged peptidoglycan. *Journal of Bacteriology*. 197:286-295. (2015).

2. 学会発表

- 1) 野村隆浩、柴山恵吾、荒川宜親、池康嘉、富田治芳. VanN 型バンコマイシン耐性腸球菌の解析. 第 86 回日本細菌学会総会. 2013 年 3 月 20 日 千葉.
- 2) 菅貴則、谷本弘一、富田治芳. 食肉から分離された ESBL 産生腸内細菌科菌について. 第 42 回薬剤耐性菌研究会. 2013 年 10 月 17 日 静岡
- 3) Nomura H, Tomita H. Analysis of VanN-type vancomycin resistant *Enterococcus faecium* isolates in Japan. 4th ASM Conference on Enterococci. March 5-7, 2014 Cartagena, Colombia.
- 4) 菅貴則、谷本弘一、富田治芳. 食肉から分離された ESBL 産生腸内細菌科菌について. 第 87 回日本細菌学会. 2014 年 3 月 26 日 東京.
- 5) 野村隆浩、柴山恵吾、荒川宜親、谷本弘一、富田治芳. 日本の VanN 型 VRE について. 第 87 回日本細菌学会総会. 2014 年 3 月 28 日 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

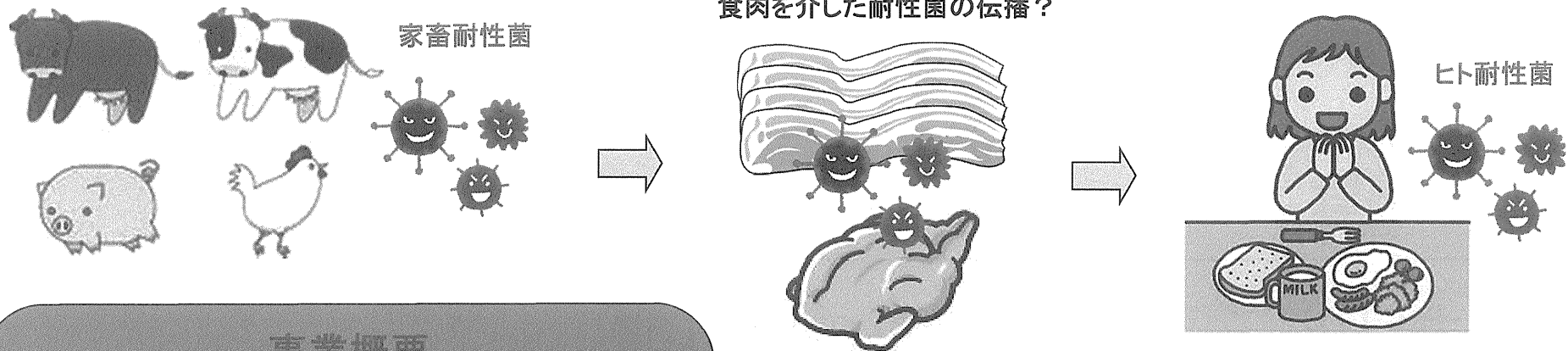
研究課題： 食品由来細菌の薬剤耐性サーベランスの強化と国際対応に関する研究
 群馬大学大学院 細菌学 富田治芳 「食肉中の多剤耐性菌(VRE, ESBL生産菌など)に関する調査、研究」

社会的背景・課題、国の各種政策

治療不可能な多剤薬剤耐性菌による感染症が世界的な問題となっている。2013年開催のG8主要8カ国学術会議で薬剤耐性菌体策の重要性・緊急性について合意が確認され、2014年には米国ホワイトハウスからこの問題の声明が出された。特に食品由来耐性菌のヒトへの伝播と拡散問題が危惧されている。

これまでの実績と将来構想

国内で唯一の薬剤耐性菌を研究する薬剤耐性菌実験施設が設置されている。これまで耐性菌の専門的研究を40年以上継続しており、信頼性の高い薬剤感受性試験の技術と経験を有する。耐性菌の基礎的研究や耐性菌研究者の専門的教育を通し、薬剤耐性菌に関する研究と情報発信を将来にわたり継続的に行うことが可能である。



事業概要

(国立感染症研究所・細菌部との連携)

- 1) 食肉検体(国内産食肉、輸入食肉)の収集
- 2) 食肉からのバンコマイシン耐性腸球菌の検出
- 3) 食肉からのESBL生産腸内細菌科菌の検出
- 4) 食肉からのAmpC生産腸内細菌科菌の検出
- 5) 食肉由来耐性菌と臨床分離菌との比較解析
- 6) 解析結果、食肉由来耐性菌の情報発信

期待される成果

- 1) 食肉の薬剤耐性菌分離状況の把握
- 2) 食肉を介した耐性菌のヒトへの伝播、拡散の制御
- 3) 食肉由来菌と臨床分離菌との因果関係の解明
- 4) 環境への抗菌薬適正使用のための科学的根拠

表1. 国内産食肉検体

産地	2011年/2012年		2013年
	鶏肉	豚肉	鶏肉
群馬	60	30	30
鹿児島	60	31	30
宮崎	60	30	40
合計	180	91	100

表2. 輸入食肉検体

輸入国	2011年/2012年		2013年
	鶏肉	豚肉	鶏肉
アイルランド	0	1	
米国	18	62	4
アルゼンチン	1		
イタリア		2	
オランダ		6	
カナダ		39	
スペイン		2	
チリ	1	17	
デンマーク	3	55	
ハンガリー	0	1	
フィリピン	7		
フィンランド		2	
フランス	6	3	6
ブラジル	121	1	78
メキシコ		10	
タイ			1
合計	157	201	89

図1. ESBL生産・AmpC生産腸内細菌科菌の検出方法

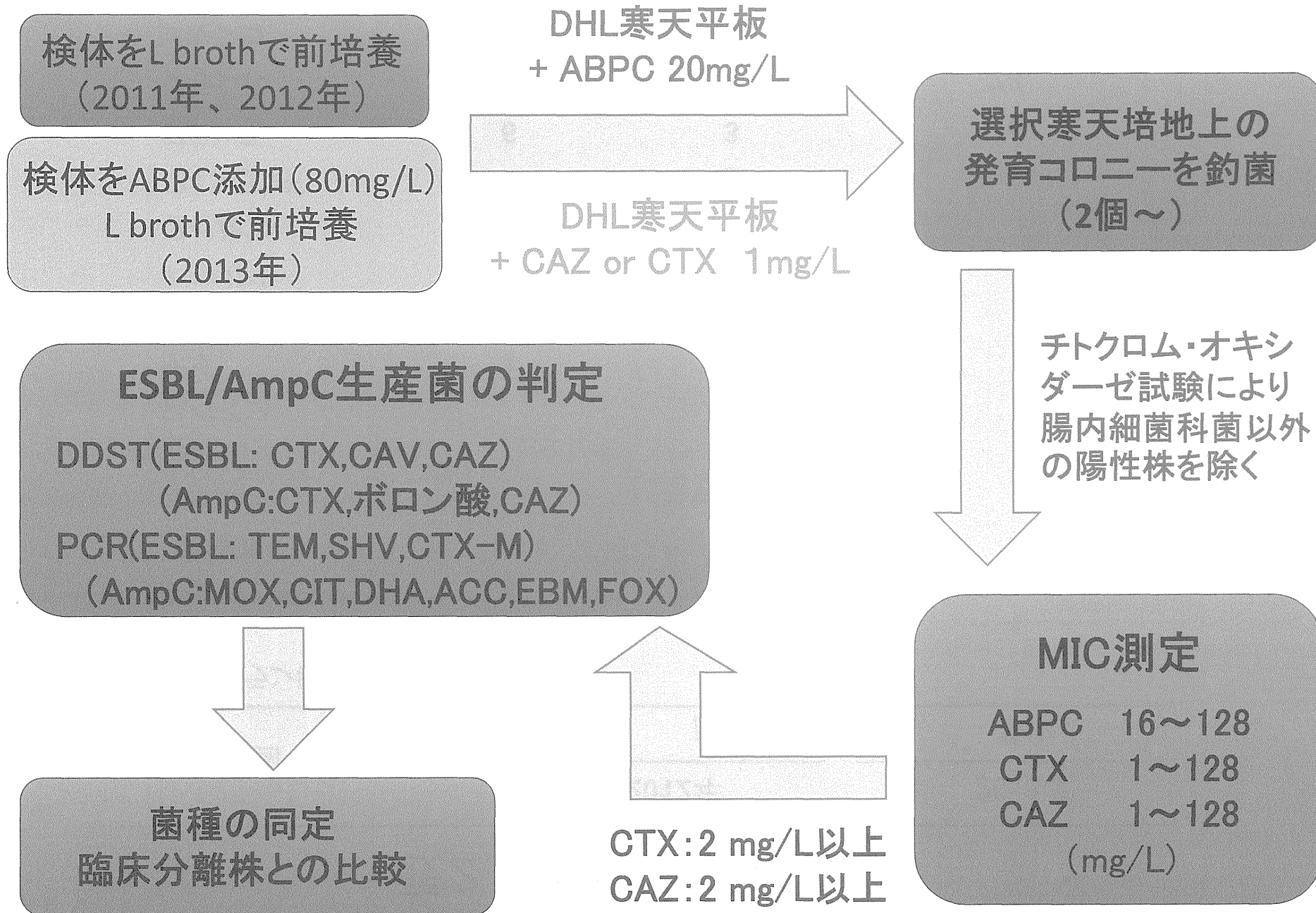
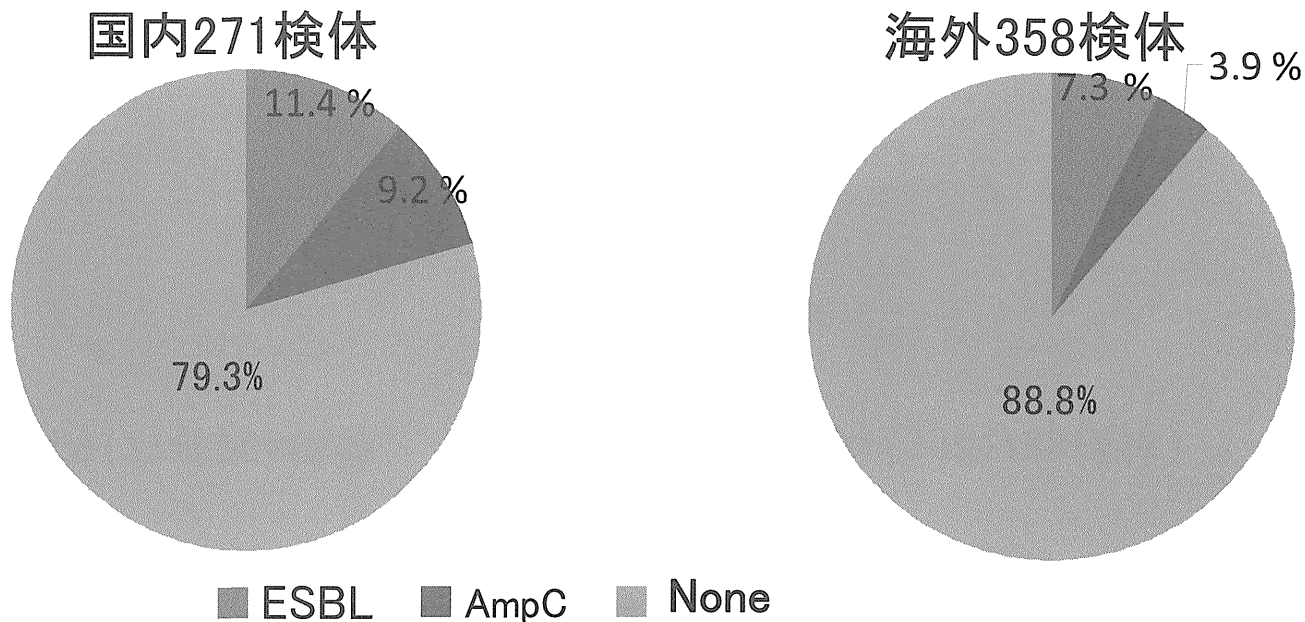


図2. 食肉検体からのESBL / AmpC産生株の分離頻度

2011年
2012年
(鶏、豚)



2013年
(鶏)

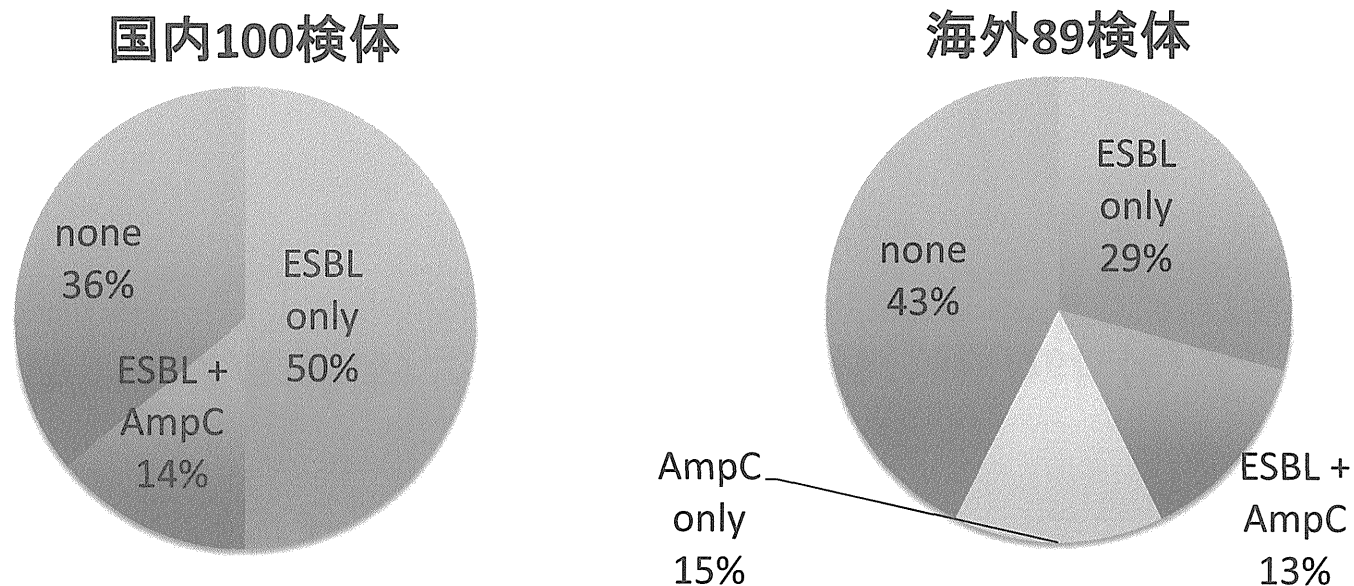
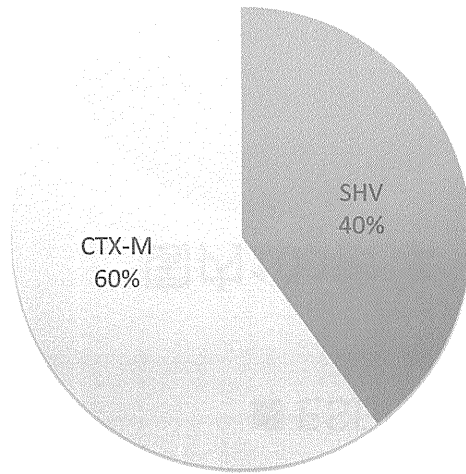


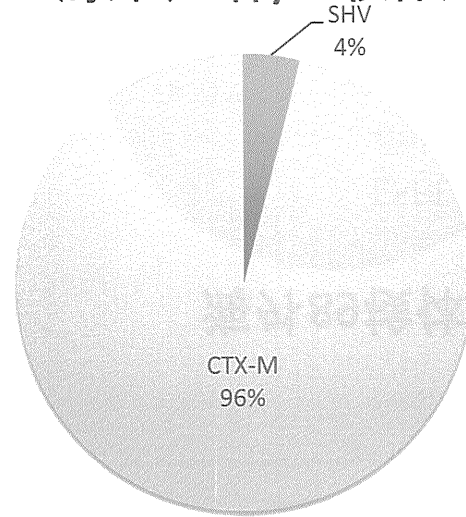
図3. ESBL遺伝子の型別

2011年
2012年
(鶏、豚)

国内(32株/31検体)

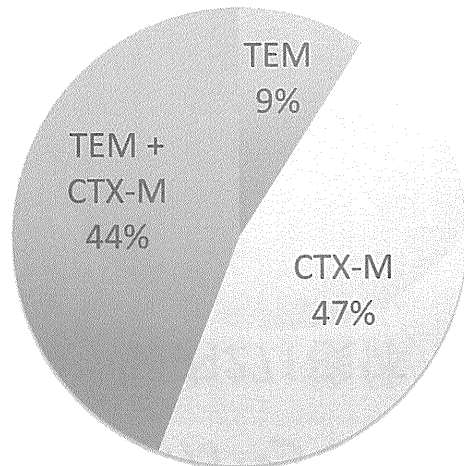


海外(26株/26検体)



2013年
(鶏)

国内(77株/64検体)



海外(50株/38検体)

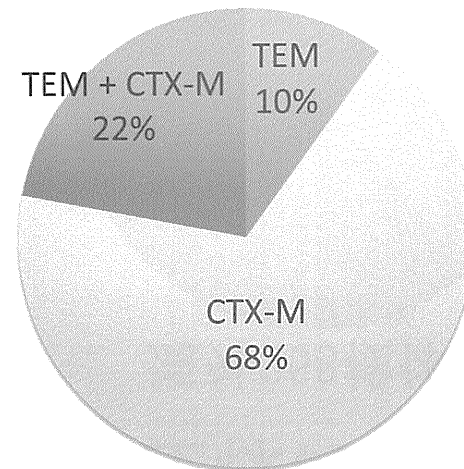
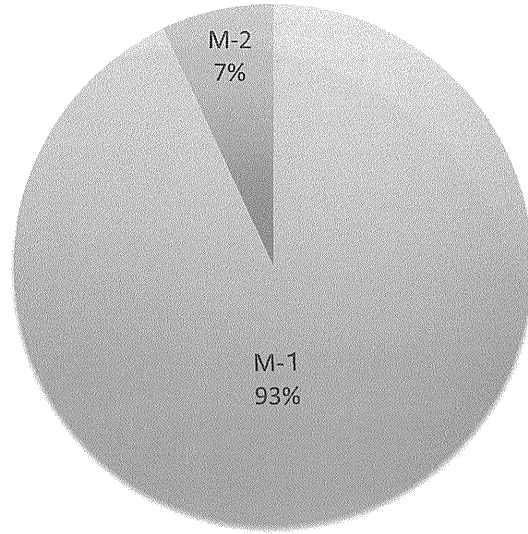


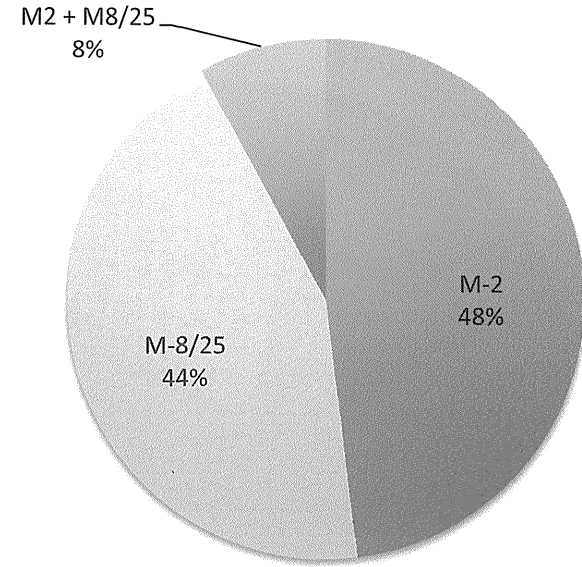
図4. CTX-M遺伝子の型別

2011年
2012年
(鶏、豚)

国内15株

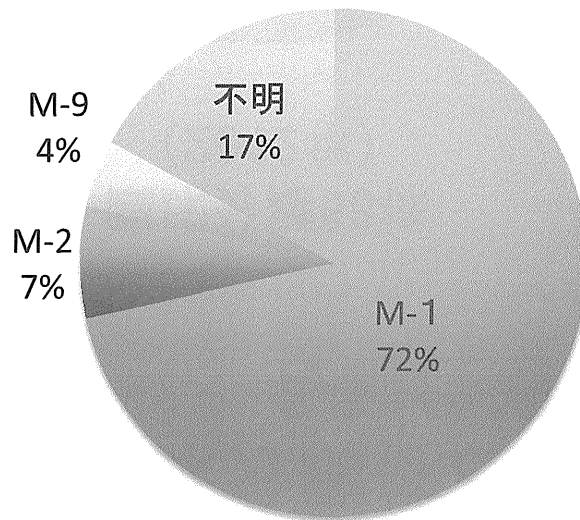


海外25株



2013年
(鶏)

国内70株



海外45株

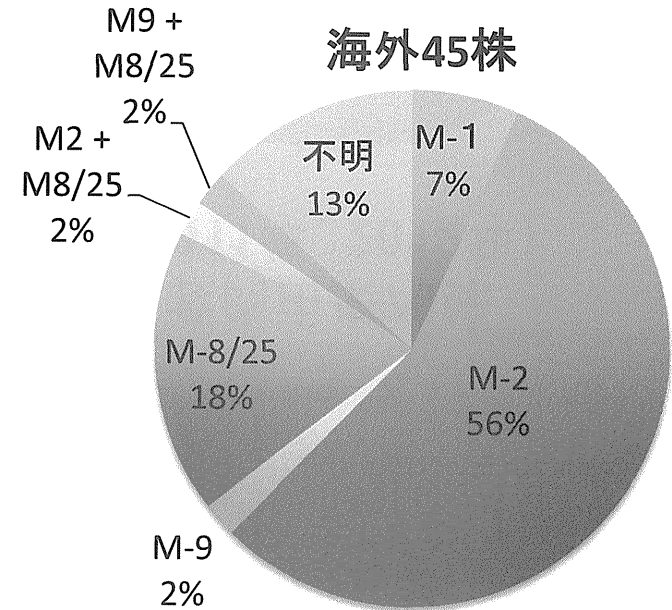


図5. 臨床分離株と食肉由来株のESBL生産菌の各耐性遺伝子型の比較

