

報道関係各位

2021年5月7日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「アフリカ初の遺伝的性質を示すカルバペネム耐性下痢原生大腸菌を同定」 — 世界で拡散するカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の伝播の解明に貢献 —

【ポイント】

- カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) は人類の脅威として強く警戒視されていますが、アフリカにおける実態は十分に把握されていませんでした。
- ガーナ共和国において OXA-181 型カルバペネム分解酵素産生大腸菌 2 株を同定し、うち 1 株は腸管毒を持つ下痢原生大腸菌で、世界的流行が危惧される遺伝子型に分類されました。
- 完全ゲノム配列を用いた遺伝子解析により、アフリカで初めて同定された IncX3 型伝達性プラスミドを持つなどの遺伝的性質を明らかにしました。
- アフリカを含めた世界的な CRE の発生・伝播の仕組みを紐解く基盤情報になるだけでなく、世界的流行株になり得るクローンの発生を未然に防ぐリスク評価への応用が期待できます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子病原体検査学分野の齋藤良一教授とウイルス制御学分野の Prah Isaac 大学院生、山岡昇司教授らの研究グループは、ガーナ大学野口記念医学研究所との共同研究で、世界的流行リスクがある大腸菌の系統に属し、アフリカで初となる遺伝的性質を示す OXA-181 型カルバペネム分解酵素^{※1} 産生下痢原生大腸菌^{※2} を同定しました。この研究は日本医療研究開発機構 (AMED) 新興・再興感染症制御プロジェクト「感染症研究国際展開戦略プログラム (J-GRID)」および新興・再興感染症研究基盤創生事業「海外拠点研究領域」、大山健康財団学術研究助成金の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Emerging Microbes & Infections* に、2021 年 5 月 4 日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

1980 年代以降、医療機関内で抗菌薬に耐性を獲得した薬剤耐性菌が増加し、近年は動物や環境にも拡散していることが明らかとなっています。そのため、2015 年に WHO が採択した薬剤耐性対策の国際行動計画にもとづいて、世界各国でヒト・動物・環境において薬剤耐性菌の発生と拡大を防ぐ対策が講じられています。一方、東京医科歯科大学の国際感染症研究拠点が設置されているガーナ共和国でも、2017 年から自国の行動計画にもとづいて薬剤耐性菌の動向調査や監視、抗菌薬適正使用の推進等が行われていますが、薬剤耐性

菌の動向は十分に解析が進んでいませんでした。なかでも、カルバペネム系抗菌薬に耐性を獲得したカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)^{※3} は、人類の脅威として国際的に強く警戒視され、ガーナ共和国を含めアフリカでの動向は世界的な CRE の拡散状況を知る上で必要不可欠な情報であると考えられてきました。

【研究成果の概要】

ガーナ共和国では、抗菌薬適正使用の意識が高まっていますが、不適切な使用もあるため薬剤耐性菌が生じやすい環境が存在していました。本研究グループは、先ず小児の下痢症を示す外来患者より分離した大腸菌 62 株を用いてカルバペネム系抗菌薬を含む多種類の抗菌薬感受性を調べました。その結果、途上国で分離されることが多い腸管毒を産生する下痢原生大腸菌 (1EC187 株) と非下痢原生大腸菌 (1EC213 株) の 2 株がカルバペネム系抗菌薬の感受性低下を示し、それらはカルバペネム系抗菌薬分解酵素 (カルバペネマーゼ、以下 CP) によって起こることが分かりました。次いで、接合試験により、CP をコードする遺伝子は他の細菌細胞に水平伝播可能な伝達性プラスミド^{※4} 上に存在することが確認されました。

更に、上記 2 株の遺伝的特徴を探る目的で、複数の次世代シーケンサーで完全ゲノム配列を決定し、薬剤耐性因子を解析したところ、CP をコードする遺伝子は OXA-181 遺伝子 *bla*_{OXA-181} と同定され、同時にキノロン系やアミノグリコシド系抗菌薬などに対する耐性因子を染色体やプラスミド上に保有していることも確認されました。また、今回決定した完全ゲノム配列を公共データベースにある CRE の配列データとともに系統解析したところ、1EC187 株は世界的流行が危惧される遺伝子型 ST410 に属し、*bla*_{OXA-181} など多くの CP 産生株が位置する分岐群 (B4/H24RxC 群) と類似した遺伝的性質を示すことが判明しました (図 1)。

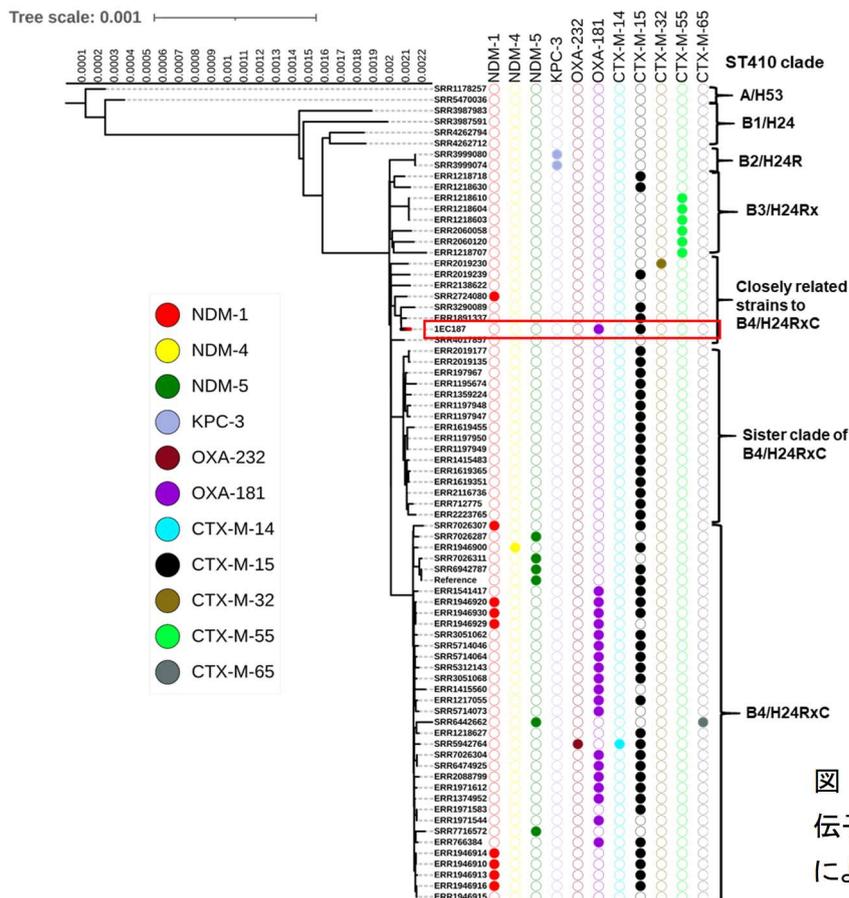


図 1. 1EC187 株 (赤枠) を含む遺伝子型 ST410 株群の全ゲノム配列による系統解析

続いて、*bla*_{OXA-181} を搭載したプラスミドに着目しその発生・進化を調べる目的で構造を解析したところ、2 株が持つプラスミドは、IncX3 型(1EC187 株、pEC187_2-OXA-181 プラスミド)および IncFII 型(1EC213 株、pEC213_1-OXA-181 プラスミド)に属し、特に pEC187_2-OXA-181 プラスミドは、スイスなどのヨーロッパ諸国等で見つかったプラスミドと極めて近い構造を持つことが分かりました。加えて、*bla*_{OXA-181} の周辺構造を詳細に解析したところ、キノロン耐性遺伝子 *qnr* とともに IS26 複合トランスポゾン^{*5} 内に位置することが明らかとなりました(図 2)。

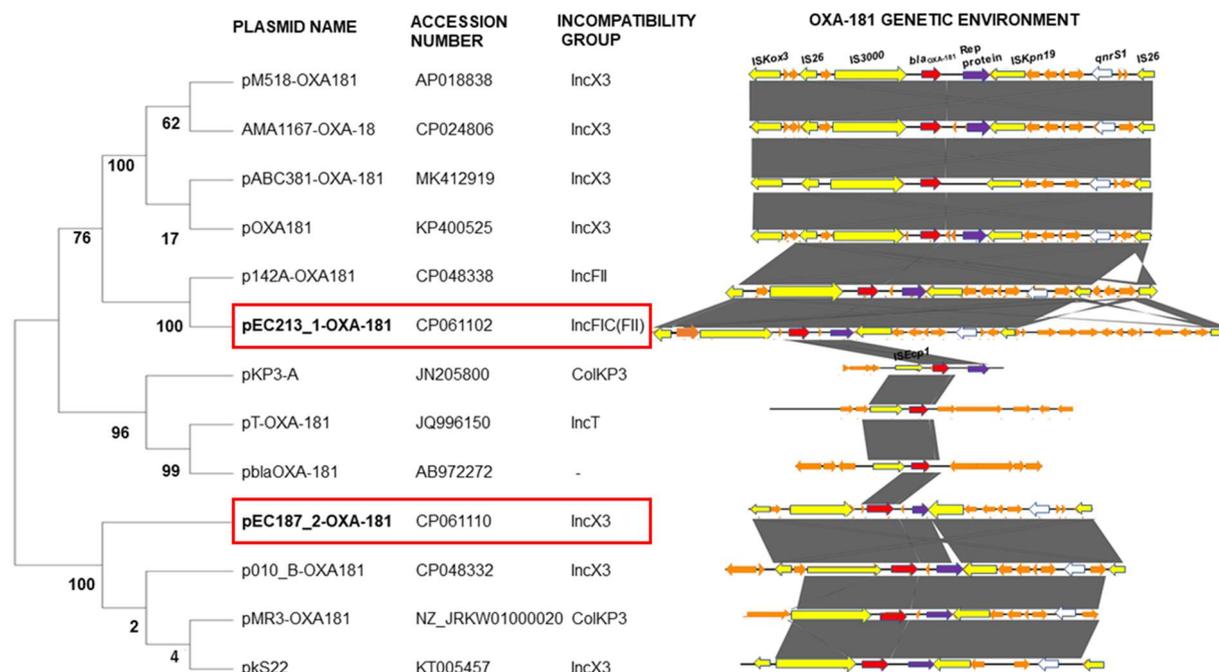


図 2. 今回同定されたプラスミド(赤枠)を含む OXA-181 遺伝子を搭載したプラスミドの解析

本研究グループは、これまでに ST410 系統に属する CP 非産生大腸菌をガーナ共和国で多数分離しているため(未発表)、それらの結果も踏まえると、1EC187 株はガーナ共和国に存在した下痢原生大腸菌が、*bla*_{OXA-181} を含む IncX3 型プラスミドを外部から獲得した株である可能性が考えられました。また、*bla*_{OXA-181} を含む IncX3 型プラスミドはヨーロッパ諸国等の環境由来株で確認されているため、ガーナ共和国の環境中でも CRE が拡散している可能性が示唆されました。

【研究成果の意義】

本研究により、今後も世界的な拡大が予想される CRE について、ガーナ共和国の医療機関における実態の一端が把握できました。これらの成果は、未だ乏しいアフリカの CRE データの集積に貢献し、世界的な CRE の時空間的広がりを解明するための基盤情報になると考えられます。更に、世界的流行株になり得る CRE クローンの発生を未然に防ぐリスク評価に応用できる可能性を秘めています。

現在、本研究グループは、生活排水などに暴露される環境が CRE のリザーバーであることを想定し、環境における CRE の動向調査も進めています。また今後、家畜などの動物でも CRE の動向調査を開始する予定です。これらワンヘルス・アプローチ^{*6}の視点から実施する CRE のモニタリングは、途上国における CRE や他の

国際的脅威となる薬剤耐性菌の発生・拡散抑止等に関わる感染対策や公衆衛生対策を講ずる際に有益な情報になることが期待されます。

【用語解説】

※¹ カルバペネム分解酵素：カルバペネム系抗菌薬を分解する酵素(カルバペネマーゼ)。ペニシリン系やセファロsporin系を含む殆どのβ-ラクタム系抗菌薬も分解できる。OXA型を含め様々なタイプが同定されており、染色体またはプラスミド上にそれらをコードする遺伝子が存在する。カルバペネマーゼ産生株は、キノロン系やアミノグリコシド系などの抗菌薬にも同時に耐性を示すことが多く、多剤耐性傾向が強い。

※² 下痢原生大腸菌：腸管に常在する大腸菌とは異なり、下痢を主症状とする腸管感染症を惹起する大腸菌。病原性の機構等により5種類に分類され、そのうち腸管毒を産生する腸管毒素原性大腸菌は、主に途上国で分離されるほか、海外旅行者下痢症の重要な起因菌としても知られる。

※³ カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)：大腸菌などの腸内細菌科に属する細菌で、カルバペネマーゼ産生株のほか、カルバペネマーゼとは異なる機構によりカルバペネム耐性を獲得した株が含まれる。

※⁴ プラスミド：染色体とは独立して自立的に複製し、安定的に娘細胞に受け渡されるDNAで、抗菌薬等の耐性遺伝子や毒素遺伝子を有するものがある。線毛を介して他の細菌細胞へ移動するものもあり、薬剤耐性が拡散する要因の一つとしても知られる。

※⁵ 複合トランスポゾン：トランスポゾンは細菌細胞内DNA上の別の位置に転移可能な可動性因子であり、その転移が特定の遺伝子の発現に影響を及ぼすことがある。薬剤耐性遺伝子などを含むものは複合トランスポゾンと呼ばれる。

※⁶ ワンヘルス・アプローチ：人、動物、環境の衛生に関わる分野横断的な課題を、各関係者が連携して解決に向けて取り組むという概念。

【論文情報】

掲載誌: Emerging Microbes & Infections

論文タイトル: Emergence of oxacillinase-181 carbapenemase-producing diarrheagenic *Escherichia coli* in Ghana

【研究者プロフィール】

齋藤 良一 (サイトウ リョウイチ) Ryoichi Saito

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

分子病原体検査学分野 教授

・研究領域

細菌学、感染症内科学、薬剤耐性



Prah Isaac (プラ・アイゼック)

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

ウイルス制御学分野 大学院生

・研究領域

微生物学、薬剤耐性



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

分子病原体検査学分野 氏名 齋藤 良一 (サイトウ リョウイチ)

TEL:03-5803-5368 FAX:03-5803-0163

E-mail:r-saito.mi@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp