



2018年5月16放送

## 「水環境に蓄積される薬剤耐性遺伝子」

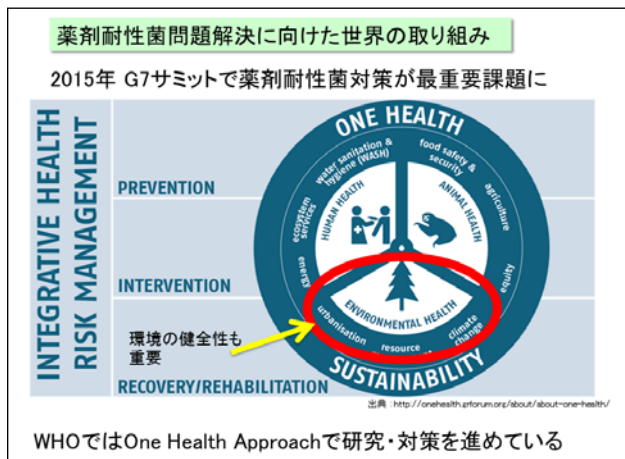
愛媛大学 沿岸環境科学研究センター生態系解析部門教授 鈴木 聡

### ワンヘルス

2015年のG7サミット以来、先進各国は薬剤耐性菌対策として、WHOの提示したコンセプト「ワンヘルス」で、基礎研究からリスク低減対策までを行なうようになっていきます。

ワンヘルスでは、人、動物および環境を統合して考えることとなります。人と動物の医療は比較的類似した発想で考えてよいのですが、環境の薬剤耐性菌については、かなり異なった知識と発想が必要になります。

今日は、あまりなじみがないかもしれませんが、海の環境の微生物と耐性遺伝子のお話しをします。



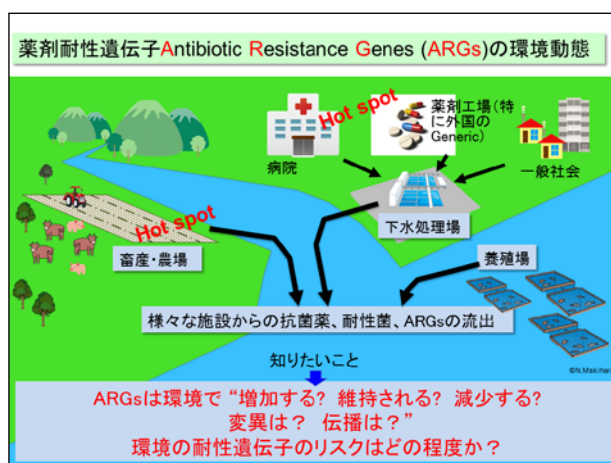
### ARGs の環境動態

まず、耐性菌が特に発生しやすい場所をホットスポットと言いますが、陸上であれば、畜産や農場、病院が良く知られています。このような場所では種類も量もたくさんの抗菌剤と抗生物質が使われます。細菌が高濃度の薬剤に曝される環境です。また、医薬品工場からの排水、とくに最近では、海外のジェネリック医薬品工場がホットスポットであることがわかってきました。一般社会から出る排水もまた、薬剤耐性菌および耐性遺伝子の発生源です。排水は、下水処理場を経ても、全ての耐性菌や耐性遺伝子が分解・除去されるわけでは有りません。

様々な施設で発生した耐性菌と耐性遺伝子は、水圏環境へ放出されます。放出された後の耐性菌と耐性遺伝子の動態はまだはっきり説明されていません。

加えて、水産養殖場もまた、薬剤が投与され、環境中の細菌を耐性菌化させます。

このように、様々な起源から、様々な細菌や遺伝子が水圏環境に集まり、混ざり合います。沿岸という場所は、人間活動と水環境が交差する環境で、耐性遺伝子は増加するのか、維持されるのか、あるいは減少するのか、そして、環境にある遺伝子は人に対してどの程度のリスク要因になるのかは、まだ明確にはなっていません。



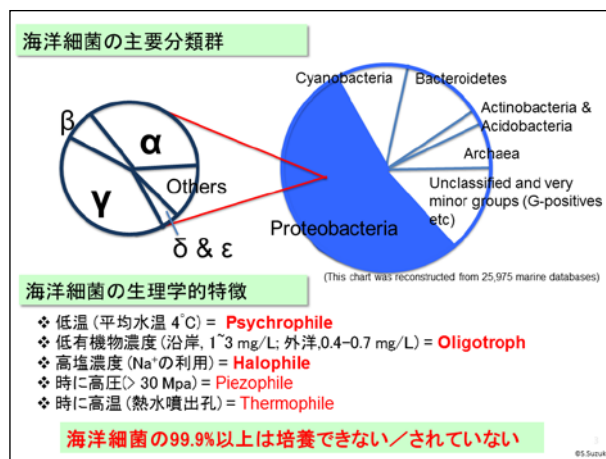
### 海洋細菌の特性

ここで、海洋細菌の特性をみてみましょう。近年のメタゲノム解析によって、海の細菌群集の分類群がわかってきました。沿岸や外洋などの異なる環境では種組成も若干異なりますが、おおまかに言って、半分以上はプロテオバクテリアで、ついで、光合成をするシアノバクテリア、人の腸内にも多いバクテロイデスなどが続きます。海の特徴は、グラム陽性菌が殆どいないことです。

プロテオバクテリアのなかでは、外洋では $\alpha$ プロテオが多いのですが、沿岸も含めると、 $\alpha$ と $\gamma$ が主要なメンバーです。

生理学的には低温、低有機物濃度、高塩分の環境に適応しています。特殊環境では、高圧や高温に適応した菌がみられます。

海水中には10の5乗程度の細菌数が棲息していますが、医学分野で使われる寒天栄養培地上にコロニーを形成できるのは、多くても10の2乗から3乗程度です。つまり、99.9%以上は培養できない菌なのです。



このように、海の細菌は、人や動物の腸内細菌、病原細菌とは性質が大きく異なります。

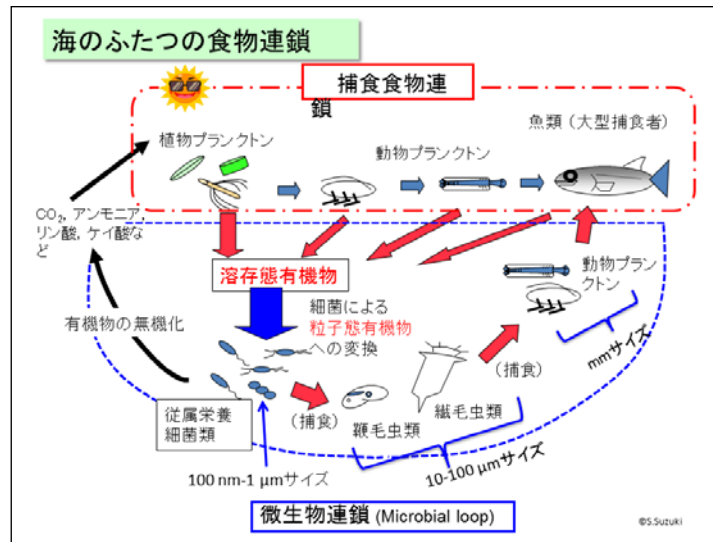
排水、河川などを通して、海に流れ込んだ薬剤耐性菌は、このような海洋細菌と出会うこととなりますが、耐性菌がもつ耐性遺伝子は、環境で分解されるのか？海洋細菌へ受け継がれるのか？が疑問として浮かんできます。

## 海の微生物生態系

河川から海へ流れ込んだ細菌類は、生態系の微小な捕食者である原生生物に食べられて消化されます。海には二つの食物連鎖系があります。一つは光合成プランクトンから始まる捕食食物連鎖ですが、これに加えて、生物の屍骸や排泄物に由来する有機物が分解されてできる溶存態有機物から始まる微生物連鎖、マイクロビアルループ、があります。ここでは、従属栄養細菌と原生生物が主役になります。

従属栄養細菌類は、ほかの生物には利用できない、溶存態有機物を利用します。そうして増殖した細菌は、鞭毛虫や繊毛虫などの原生生物に捕食されます。地球上に細菌が溢れないのは、このように喰う喰われるの生物間相互関係で数が調節されているからです。さて、細菌が原生生物に捕食されると、当然消化分解されます。耐性菌も分解されます。

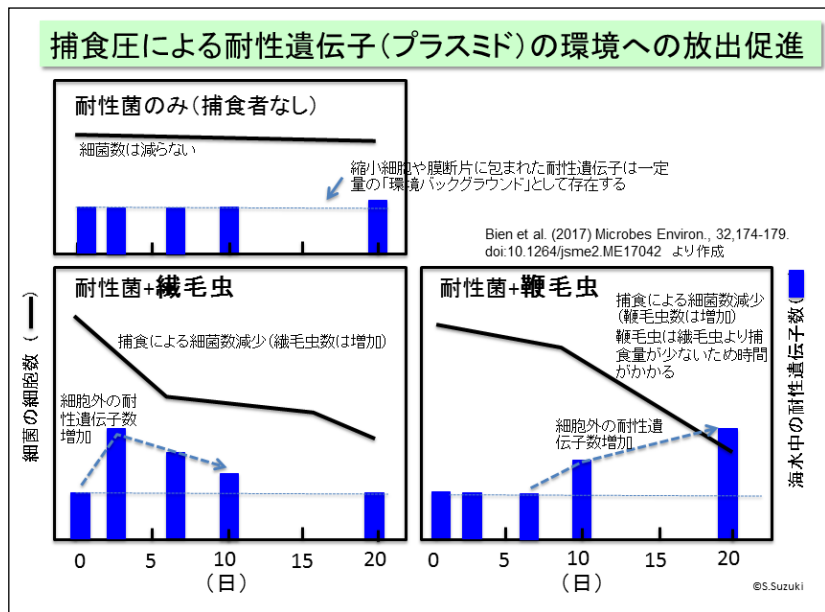
しかし、細菌自体は分解されても、一定量の薬剤耐性遺伝子は環境に溶存態有機物の一つとして残存することが最近わかってきました。



## 耐性遺伝子の海水中残存

細菌が原生生物に捕食される時には、細菌の持つプラスミドが細胞外へ放出されます。

それが徐々には分解されるものの、環境で1週間以上は残存することが分かりました。加えて、海洋は有機物が少ない貧栄養な環境であり、細菌は捕食者から逃れるためにも有利な、細胞縮小化をしているものも多く、これが、一定量の耐性遺伝子を溶存態有機物画分に残存さ



せていると考えられます。われわれは、この量を耐性遺伝子の環境バックグラウンドと呼んでいます。

さらに、環境細菌に検出される伝達性プラスミドには、細胞あたりのコピー数が少ないものも多く、このようなプラスミド保有菌は、いったん得たプラスミドをたやすく捨てる事はありません。細胞分裂するとき、プラスミドの分配が正確に行なわれるための遺伝子を持っているのです。したがって、抗菌剤が存在しない海でも、プラスミドをなくすことなく、保有し続けます。このように、耐性プラスミドは、環境中および環境細菌中に残ることが分かってきました。もし、環境にある耐性遺伝子が、様々な細菌種間で伝播するならば、通常は人間とは出会う事のない海洋細菌の群集にも、人や動物の臨床でできた耐性遺伝子が拡散して行く可能性があるのです。フィンランドでの研究では、沿岸養殖場で、テトラサイクリンの使用をやめて10年以上たっても、養殖場の直下の堆積物中には、多くの耐性遺伝子が残存していることが報告されています。

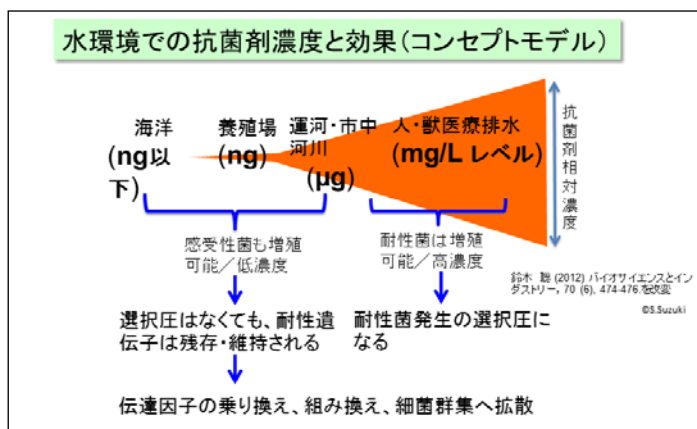
先ほど述べましたように、海の細菌はほとんどが培養できないので、耐性菌を調べようとすると、培養できる0.1%以下の細菌だけを見てしまうことになります。しかし、培養できない細菌も耐性遺伝子を保有し続けているので、耐性遺伝子リザーバとしての海洋環境を評価するには、耐性遺伝子そのものを定量するほうがよいと考えられます。

### 環境では薬剤がなくても耐性菌はふえる

近年、海や河川などでは、抗菌剤汚染がない環境でも、耐性菌や耐性遺伝子が存在することが世界中で報告されるようになってきました。これが耐性遺伝子の環境バックグラウンドです。

臨床や生活排水中で発生した耐性菌が、水圏へ排出されて残存することを述べて来ましたが、一旦環境へ出た耐性遺伝子は、なくなることはなく、どこかに潜んでいるのです。その間に、遺伝子の運び屋であるプラスミドなどの伝達因子を乗り換え、遺伝子の組み換えをおこし、様々な細菌群集に拡散していくと考えられます。

また、耐性遺伝子は、本来細菌が環境の化学的ストレスに対抗して生延びるための武器なので、自然環境に起源を持つ耐性遺伝子も多くあります。もし、病原菌がそのような遺伝子を獲得すると、新たな耐性病原菌ができてしまうことになります。環境に起源をもつ遺伝子リスクということになります。





## 環境遺伝子のリスクシナリオ

最後に、水圏環境に存在する耐性遺伝子に我々が暴露する可能性に触れます。イギリスの研究者は、水泳よりはサーフィンで海水中の細菌に暴露する確率が高いと報告しています。ほかにも、確率は低くても、水産食品を通して海水や魚から耐性菌をとりこむ可能性もあるでしょう。

これらの防止には、衛生管理や流通管理が有効でしょう。また、耐性菌や耐性遺伝子を環境に出さないための技術向上、たとえば排水処理法の改善が考えられます。

しかし、これらの水際作戦での耐性遺伝子対策の以前に重要なことは、抗菌剤、抗生物質の乱用規制でしょう。多くの先進国では家畜の成長促進剤としての抗菌薬の使用は禁止されてきましたが、今後も監視が必要です。また、医薬部外品としても使用される、トリクロサンや金属類によっても耐性菌は発生することが知られています。化学物質の毒性影響は、生物毒性の検定だけではなく、薬剤耐性菌対策としての規制も必要でしょう。



ワンヘルスコンセプトでの薬剤耐性菌問題への取り組みでは、モニタリングやリスクコミュニケーションなどの、研究、啓蒙活動を、医学分野だけではなく、環境視点へも拡大する必要があります。