

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2006～2009

課題番号：18406014

研究課題名 (和文) ミャンマー国での腸管感染菌の汚染調査

研究課題名 (英文) Survey of contamination of enteropathogenic bacteria in Myanmar

研究代表者

岡本 敬の介 (OKAMOTO KEINOSUKE)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：70131183

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・細菌学 (含真菌学)

キーワード：腸管感染菌、下痢症、ミャンマー、薬剤耐性、大腸菌

1. 研究計画の概要

ミャンマーは閉鎖的な国であり、国際間の研究交流も少ない。同国の経済状態、地理的条件、衛生状態から判断すると、多くの腸管感染症患者が発生していると考えられる。しかし海外からの細菌調査も行われていなく、実体は不明である。岡山大学はミャンマーの国立研究所である Department of Medical Research (Lower Myanmar) (DMR 研究所) と協定を結びことができ、またマンダレー医科大学との交流もある。この研究交流を拠点にミャンマーでの腸管感染菌による患者の発生を調査し、汚染状況を明らかにする事を計画した。ミャンマー国の検査体制から、ヒトに対する汚染は大腸菌を調査対象とした。また自然界の汚染としてはビブリオとアエロモナスを対象にして検査を行う事を計画した。

2. 研究の進捗状況

1999 年～2003 年に Yangon Children's Hospital で小児 (5 歳以下の子供) 217 人から分離した大腸菌を解析した。その結果、凝集性大腸菌を 30 人 (13.8%)、毒素原性大腸菌を 5 人 (2.3%)、病原性大腸菌を 12 人 (5.5%) から分離した。出血性大腸菌、侵入性大腸菌は分離されなかった。これらの菌の抗生物質感受性を検査した結果、ほとんどはペニシリン、ストレプトマイシン、テトラサイクリンに耐性であった。一方ノフロキサシンには 47 株中 5 株だけが耐性であった。引き続き、2007 年 1 月から 9 月にかけて、ヤンゴン市内の Child Ward of North Okkalapa General Hospital 病院で下痢症を呈した小

児 71 人の下痢便を検査した。コレラ、アエロモナスは検出されなかった。しかし凝集性大腸菌は 9 人 (12.7%に相当) から、毒素原性大腸菌は 1 人 (1.4%) から、病原性大腸菌は 1 人 (1.4%) から分離した。傾向としては病原性大腸菌の患者が減少していることがわかった。これら的大腸菌の薬剤感受性を調べ、以前と比較した。特徴としては、ノフロキサシンの耐性株が 11 株中 6 株 (54.5%) であり、以前の値 (47 株中 5 株 (10.6%)) より増加しており、ノフロキサシンの耐性化がヤンゴンですすんでいることがわかった。このノフロキサシンは治療の切り札的抗生物質であるといわれており、本薬剤の耐性化がミャンマーで進んでいることは注意すべき現象である。さらに新生児菌血症患者からの菌の同定、環境中のアエロモナスの調査も実施した。調査の結果ミャンマーでは毒素産生性の強いアエロモナスの発生は低いと推察された。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

これまでのミャンマーは外国人研究者との交流はほとんどなく、組織だった病原体の調査はなされていなかった。このような状況の中でミャンマーの腸管病原性細菌の解析のルートを開発し、実際に 1000 株に近い菌株を解析した。そして解析の結果、研究の進捗状況に記載したような成果をあげたので、計画はおおむね順調に進展していると判断した。

ミャンマーは 2007 年夏以降の反政府運動の高まり、2008 年 5 月のサイクロン・ナル

ギスの被害と、市民生活の安全を脅かす出来事が生じた。これらの状況下ではミャンマーの研究者達と連絡を取り合うのが困難であり、事実 E-mail が不通である事が度々であった。一度関係が途絶えると、関係を修復するのが困難であるので、根気よくミャンマーの研究者達と連絡を取りながら、これらの研究を展開した事は意義深いと考えている。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 分離した大腸菌の性状解析

すでにミャンマーの下痢患者から多くの腸管病原性大腸菌を検出した。またこれらの菌の薬剤耐性を検討した結果、薬剤の抗生物質耐性化が急速に進んでいることがわかった。特に「抗生剤の最後の切り札」と言われているノフロキサシンの耐性化がすすんでいることは、憂慮すべき事態である。この耐性化は、同国の医療事情、衛生環境を反映している。そこでこの耐性化が反映する諸問題を、分子微生物学的のみならず、衛生学的・疫学的に解析する。方法としては、この耐性化と腸管病原性の関係の明瞭化、耐性獲得の機構、病原性遺伝子の解析を行う。方法としては非病原性大腸菌の薬剤感受性の検査、薬剤耐性遺伝子の分析、伝播遺伝子の解析などを行う

(2) ミャンマーでの環境水汚染細菌の調査

環境水の汚染微生物調査を実施する。環境水に生息する微生物種はその水に含まれる化合物の種類に大きく影響される。予備調査ではミャンマー淡水中に強い毒素活性を發揮するアエロモナスは見いださなかった。最近の我々の研究から、水の塩濃度はアエロモナスの毒素産生に影響を与える事がわかった。そこでミャンマーでの淡水の塩濃度と生存菌種について解析を行い、日本やインドのそれらと比較する。またミャンマーで分離した菌の性状を分子生物学的に解析する。また淡水に生息するコレラ菌、緑膿菌、大腸菌についても合わせて調査を実施する。

(3) 下痢原因菌の動向に関する調査研究

我々はすでにインドネシアで、複数の病原性因子（志賀毒素遺伝子と毒素原性大腸菌由来のST）を産生している大腸菌を検出した。さらにこの調査をミャンマーで分離した菌株について予備的に行った結果、同様な遺伝子を保有する菌株を見出した。この事は現在東南アジアで大腸菌の病原性遺伝子がかんりの速度で飛散し、菌に感染している事を示している。この事が繰り返されれば、続々と病原性因子を獲得した新病原性大腸菌が誕生する事となる。この複

数の病原因子を有する大腸菌の汚染の実態を明らかにするため、ミャンマーから分離した大腸菌の病原因子保有状況を、種々の方法にて解析する。

5. 代表的な研究成果

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 15 件）

(1) Hiroyasu Yamanaka, Hidetomo Kobayashi, Eizo Takahashi, Keinosuke Okamoto, MacAB is involved in the secretion of *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin II, J. Bacteriol., 査読有り、190: 7693-7698, 2008.

(2) Rasel Khan, Eizo Takahashi, Hironori Nakura, Mohammad Ansaruzzaman, Sukalyani Banik, Thandavarayan Ramamurthy, and Keinosuke Okamoto, Toxin production by *Aeromonas sobria* in natural environment: River water vs. Seawater, Acta Medica Okayama, 査読有り、62: 363-371, 2008.

(3) Eizo Takahashi, Zafar Sultan, Sumika Shimada, Wah Wah Aung, Mar Mar Nyein, Khin Nwe Oo, Gopinath Balakrish Nair, Yoshifumi Takeda and Keinosuke Okamoto, Studies on the diarrheagenic *Escherichia coli* isolated from children with diarrhea in Myanmar, Microbiology and Immunology, 査読有り、52: 2-8, 2008.

〔学会発表〕（計 25 件）

(1) 山田真人, 高橋栄造, 岡本敬の介, 田邊知孝, 山本重雄, 中尾浩史, 腸炎ビブリオの産生するシデロフォア, vibrioferrin と病原性、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 27 日、京都

(2) Eizo Takahashi, Keinosuke Okamoto, Factors of *Aeromonas* involved in sepsis, Joint Conference on Cholera and other bacterial enteric infections panel, 2008 年 11 月 17 日、福岡

(3) Keinosuke Okamoto, Production and Maturation pathway of exotoxins of enteropathogenic bacteria, Myanmar Health Research Congress 2006, 2007 年 1 月 10 日、Yangon, Myanmar

(4) 李云善, 高橋栄造, 岡本敬の介, 環境中のアエロモナスと病原性、第 5 回ミャンマーを起点とするアジア医療拠点シンポジウム、2006 年 6 月 12 日、岡山

〔図書〕（計 1 件）

(1) 岡本敬の介他 7 名, 南山堂, 微生物学用語集、2007 年、519 ページ