

## 特別講演要旨

## 海とワンヘルス:水環境での薬剤耐性遺伝子のシンクとリンク

愛媛大学大学院理工学研究科工学系 鈴木 聡

薬剤耐性菌(antibiotic resistant bacteria, ARB)問題は、2015年のG7サミット首脳宣言の、人・動物・環境を一括りとして研究・対策を考える“**One Health Approach**”に優先課題の一つとして盛り込まれた。その後、ポストコロナの国際的懸念事項として“コロナの丘の次にはARBの山が来る”とさえ言われている。

病原菌が薬剤耐性遺伝子(antibiotic resistance genes, ARGs)を獲得することでARBが発生するが、これは人獣病原菌だけでなく、環境細菌でも起こる。水環境はARGsの動態を把握し、人獣でのARB健康被害を減らす上で注目すべき環境である。

排水や河川水でのARB研究は近年多いが、海洋での研究はいまだに少ない。海洋細菌のほとんどは培養できず、生物学的特性が病原菌とは大きく異なるので、臨床・淡水等の細菌学で使う手法やデータベースの適用は難しい。私が20年ほど前に、海まで含めた水環境でのARGs研究を始めた時に、解明すべき課題として設定したのは「陸起源ARGsは海では消滅するのか、残存するのか、増加するのか?細菌群集での水平伝播の実態は?海洋からARGsは臨床へ侵入するのか?」であった。

これらの疑問点がすべて解明されたわけではないが、各国で研究が進みつつある。本日の私の講演では、次の5点について概略を紹介する。(1)ワンヘルスとは、(2)薬剤耐性概説、(3)臨床から海へ、(4)海でのARGsの潜伏と伝播、(5)環境と臨床のリンクを考える。水環境ARGs研究の現状を紹介するとともに、みなさんと今後の戦略を考えたい。

その中で、歴史的に水環境に広く拡散しているARGsの一つ、サルファ剤耐性遺伝子*sul*について最近の知見を具体例として挙げる。*Sul1*, *sul2*は

古くから臨床や環境で知られているが、*sul3*は臨床では少ない遺伝子である。しかし、海洋の未培養菌群集には見出されることり、新規遺伝子*sul4*は水圏環境に起源をもつらしいこと、などがわかってきた。環境細菌が未知のARGsの起源となっている可能性も考えられる。

多剤耐性プラスミドの水平伝播については、海洋細菌由来の接合伝達性pAQU1は、大腸菌へも伝達でき、有機物やある種の金属によって伝達が促進されることが分かった<sup>2,3</sup>。貧栄養の海水中では伝達頻度が低くても、有機物汚濁や化学汚染のある場合は環境での遺伝子水平伝播が起こっていることが示唆される。また、プラスミドはviable but non-culturable (VNC)状態の細胞でも安定的に保持され、環境細菌群集に潜伏することが明らかになった<sup>4</sup>。

これまでの研究から、陸由来のARGsは、ARBが海で消滅した後も海洋細菌に潜伏し、種々の経路で臨床への侵入の可能性があること、また、環境で新たなARGsが形成されていることが示唆されている。海洋を含む水環境でのARGs動態は、我々が思っているよりは、アクティブなようである。

- 1) Suzuki, S. et al (2013) Front. Microbiol., 4, 102, doi:10.3389/fmicb.2013.00102.
- 2) Kohyama, Y. and Suzuki, S. (2019) Microbes Environ., 34, 388-392. doi.org/10.1264/jsme2.me19099
- 3) Suzuki, S. et al (2012) FEMS Microbiol. Lett., 336, 52-56. https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2012.02653.x
- 4) Bien, T.L.T. et al (2015) Microbes Environ., 30,339-343. 10.1264/jsme2.ME15122

## 特別講演要旨

海とワンヘルス:水環境での薬剤耐性遺伝子のシンクとリンク  
 (One Health and the Sea  
 : SINK and LINK of Antibiotic Resistance Genes in Water Environment)

愛媛大学大学院理工学研究科工学系 鈴木 聡

Satoru Suzuki, Ehime University

Antibiotic resistance is listed as one of the most serious issues on the concept “One Health Approach”. Antibiotic resistance genes (ARGs) are developed in hot spots such as human and animal clinical settings, then are disseminated in water environments including sea. Additionally, water environment is one of origins of ARGs. However, research on ARGs in marine environment is still not enough. We need knowledge of ARGs dynamics in marine environment to establish mitigation strategies of the ARGs risks from marine and aquatic environments to humans.

It is known that more than 99% of marine bacteria are yet-to-be cultured, which can be called as silent majorities. We should know whether the silent majorities are reservoirs of ARGs. Our hypothesis is that the marine bacteria receive and preserve ARGs from human related bacteria based with the questions: Do the microbial interactions within marine ecosystem eliminate or preserve the ARGs? Can ARGs be horizontally transferred to different bacterial communities in the oligotrophic environment?

Contents of my talk is as follows:

- (1) What is One Health?
- (2) Overview of antibiotic resistance
- (3) From clinical settings to the sea
- (4) Persistence and dissemination of ARGs in the sea
- (5) Think LINKING between environment and clinical settings.

I will introduce basic knowledge of ARGs, then I will present an example of ARG research in environment in the sea, including a sulfonamide

resistance gene *sul4* and horizontal transfer of plasmid pAQU1. In clinical bacteria, *sul1* and *sul2* are abundant, but *sul3* is not. We found *sul3* is abundant in non-culturable bacterial assemblage in the sea<sup>1)</sup>. Additionally, the newest *sul4* is possessed by marine bacteria. This suggests that seawater community is a reservoir of *sul* genes, and *sul3* and *sul4* might be originated in the sea. We have another evidence showing that transferable multi-drug resistance and low copy number plasmid pAQU1 was released by protist grazing, and the plasmid was slowly decomposed in seawater<sup>2)</sup>. This suggests that the ARGs can persist in marine environment even after the grazing or lysis of resistant bacteria. The conjugative transfer of pAQU1 decreased when donor bacteria were starved, which was recovered by addition of organic matters. The marine bacterial ARGs can be transferred if the condition comes to eutrophic. Other factors accelerating the gene transfer have been known also<sup>3)</sup>.

It was concluded that ARGs persist and spread in the sea. Some of ARGs might be originated in the sea. ARGs dynamics is more active than we have thought.

- 1) Suzuki, S. et al (2013) Front. Microbiol., 4, 102, doi:10.3389/fmicb.2013.00102.
- 2) Bien, T.L.T. et al (2017) Microbes Environ., 32,174-179. doi:10.1264/jsme2.ME17042
- 3) Suzuki, S. et al (2012) FEMS Microbiol. Lett., 336, 52-56. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2012.02653.x>