

家畜とヒトとの間における薬剤耐性菌の循環に関する 分子疫学および時空間比較ゲノム解析



荒川 宜親（あらかわ よしちか）

国立大学法人名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻微生物・免疫学講座
分子病原細菌学／耐性菌制御学分野 教授

1983年9月 名古屋大学医学部卒業
1989年3月 名古屋大学大学院医学系研究科病理系細菌学専攻博士課程修了
医学博士（名古屋大学）
1989年4月 名古屋大学助手（医学部細菌学）
1994年6月 名古屋大学助教授（医学部細菌学）
1996年7月 国立予防衛生研究所 細菌・血液製剤部 部長
2002年4月 国立感染症研究所 細菌第二部 部長
2011年4月 名古屋大学大学院医学系研究科 教授（現職）

（その他兼務等）

内閣府食品安全委員会専門委員、国立感染症研究所名誉所員、厚生労働省厚生科学審議会感染症部会
薬剤耐性（AMR）に関する小委員会委員、日本細菌学会評議員、日本臨床微生物学会理事ほか

<研究成果概要>

家畜とヒトとの間の薬剤耐性遺伝子の伝達様式を解明するために、本研究では、家畜（主に豚）や市販生食肉（主に鶏肉）から、多数の第三世代セファロスポリン耐性大腸菌を分離し比較解析を実施した。ゲノム解析で新たに得られた100を超えるプラスミドゲノムデータとともに公開されているゲノムデータベースに登録されたゲノム情報とを用いて、時空間ゲノム比較解析を行った。

その結果、第三世代セファロスポリン耐性に関与するIncFとIncI1型プラスミドは、ヒトと家畜が保有する大腸菌でそれぞれクローナル伝播、拡散していることが強く示唆された。特にCTX-M-8の遺伝子を仲介するIncI1プラスミドは、最初にニワトリで出現し、小売の鶏肉を介してヒトに伝達された可能性が示唆された。一方、2016年に日本の長野県で購入した国産鶏肉検体から検出されたコリスチン耐性大腸菌に保持されたmcr-1媒介性IncI2プラスミドは、かなり以前に日本国外で最初に出現した可能性があるプラスミドが日本への侵入後にゲノム構造が徐々に変化し、日本国内に広がりつつある可能性が示唆された。

様々な抗菌剤耐性遺伝子を媒介するプラスミドのゲノム構造は非常に多様化しており、複雑になってきているため、抗菌薬の耐性遺伝子と家畜およびヒトから回収されたプラスミドの関連性に関するより効果的な遺伝子解析のために、新しい解析アルゴリズムを作成する必要がある。いずれにせよ、我々は、最初、南アメリカで鶏において出現し、現在、鶏肉を通して世界中に広がりつつあると考えられるCTX-M-8遺伝子を担うIncI1プラスミドの遺伝的関連性を明らかにすることができた。

「家畜とヒトとの間における薬剤耐性菌の循環に 関する分子疫学及び時空間比較ゲノム解析」

(課題番号:1504)

研究代表者 荒川宜親(名古屋大学)
研究分担者 川村久美子(名古屋大学)
長野則之(信州大学)
鈴木匡弘(愛知県衛生研究所)

研究協力者 皆川洋子 (愛知県衛生研究所)
木村幸司、和知野 純一、山田景子、長野由紀子
(名古屋大学大学院医学系研究科)
法月千尋、林 謙吾、大野宏枝、吉田真歩 (同上 修士課程)
加藤 愛、鈴木めい (名古屋大学医学部 保健学科4年)
大崎裕介、齋藤さとみ、小坂駿介、林 航、谷口 唯
(信州大学大学院 医学系研究科 修士課程)
三浦義明、竹内 仁、柴田篤志、佐久間一紀、竹内政行、佐藤幹雄
(愛知県 食品衛生検査所)

代表的な薬剤耐性菌

ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)

バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)

多剤耐性緑膿菌(MDRP)

多剤耐性結核菌(MDR-TB)

広範囲多剤耐性結核菌(XDR-TB)

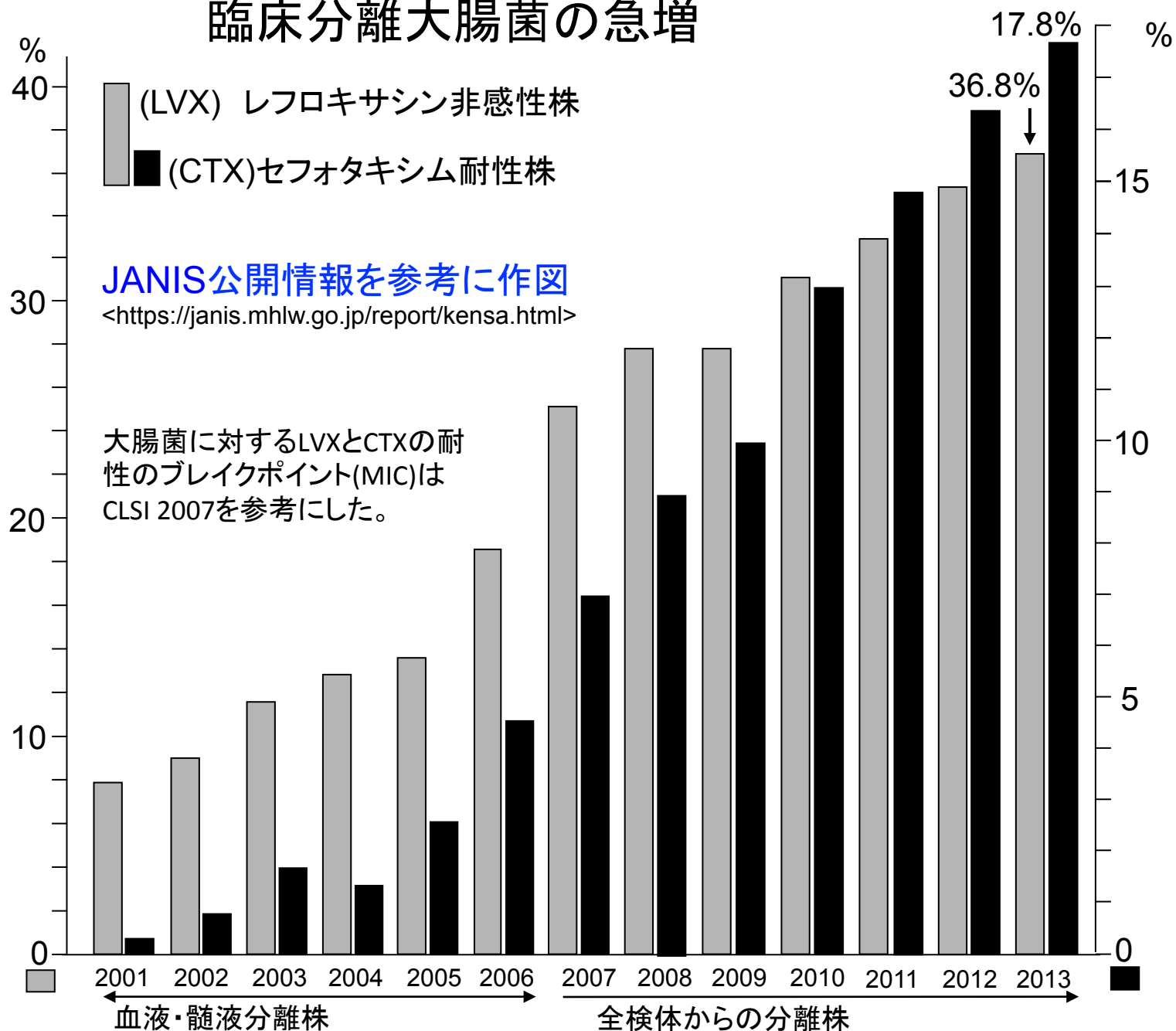
多剤耐性アシネトバクター(MDRA)

基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)産生菌

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)

コリスチン耐性大腸菌(MCR-1産生株)

セフトキシム耐性とレボフロキサシン非感性とを獲得した 臨床分離大腸菌の急増

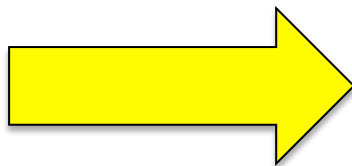


解析の対象とする耐性菌株の選定

★ヒトと家畜とから、共通に分離される頻度が高い
薬剤耐性遺伝子を保有する耐性菌

★プラスミド媒介性の薬剤耐性遺伝子を保有する耐性菌

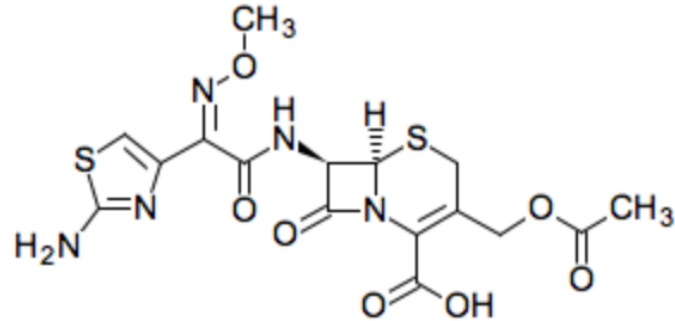
★比較ゲノム解析に活用できる十分なデータ数が確保
できる耐性菌



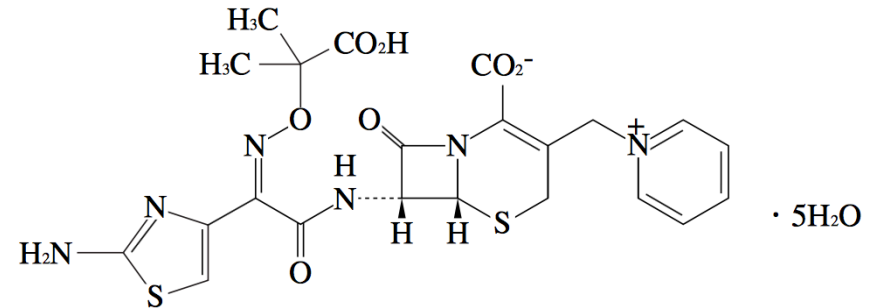
ESBL産生大腸菌

ESBL産生大腸菌とは

☆ 第三世代セファロスポリンに耐性を獲得した大腸菌



CTX(セフトாகキシム)

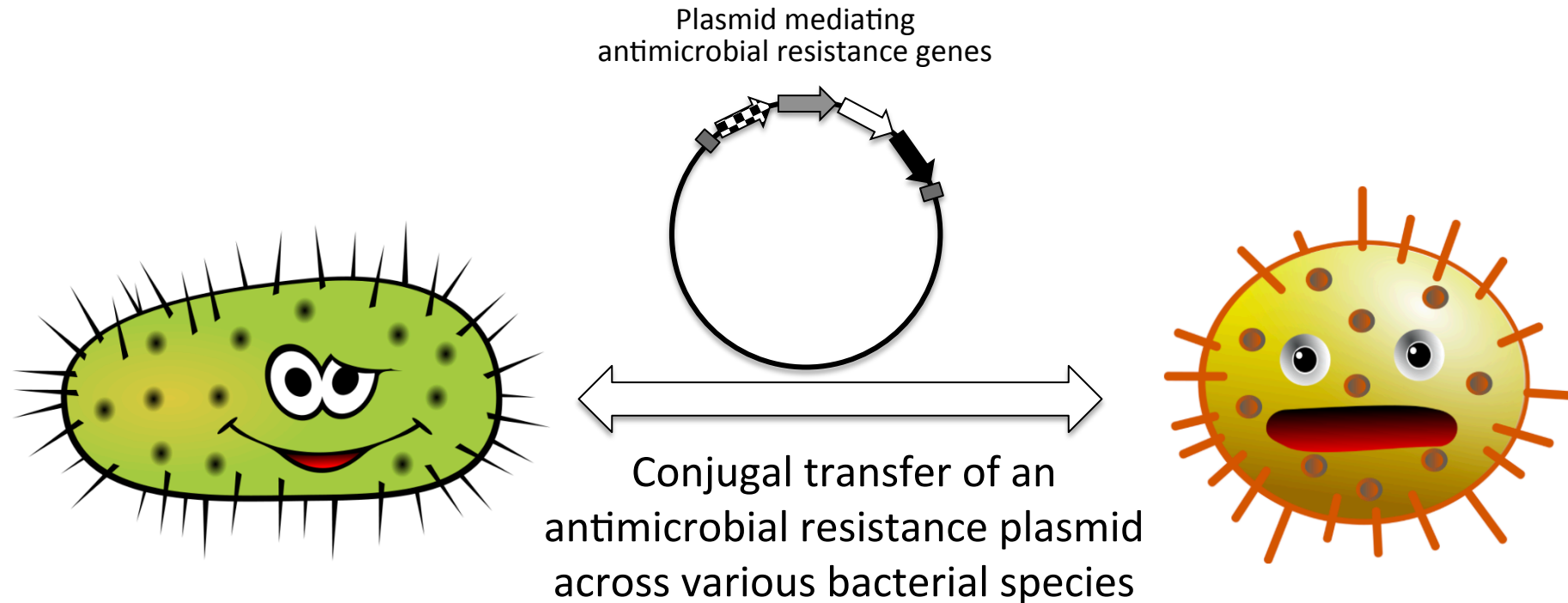


CAZ(セフトアジジム)

☆ 第三世代セファロスポリン耐性はESBLの産生による

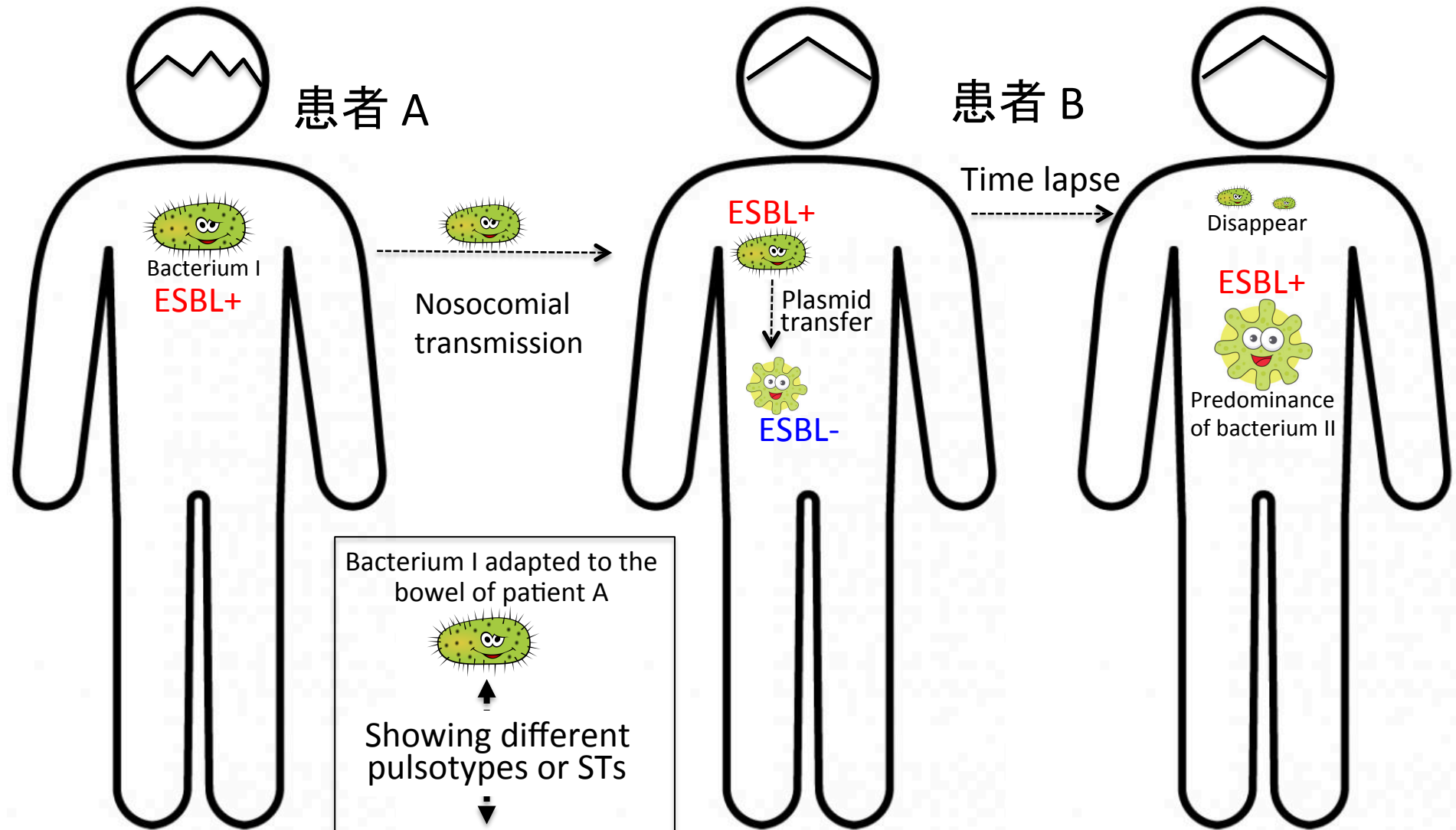
☆ ESBLとは、ペニシリナーゼにより分解されにくい広域セファロスポリンであるセフトாகキシム(CTX)やセフトアジジム(CAZ)などのいわゆる「第三世代セファロスポリン」を効率よく分解する能力を獲得した、**基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(Extended-spectrum β-lactamases)**の略である。

薬剤耐性遺伝子を媒介するプラスミドが遺伝的に異なる細菌の間を伝達



In this case, various different bacterial species producing the same ESBL are isolated from human, food, livestock and/or the environment.

同じ耐性遺伝子を持つ、異なる菌種の耐性菌が別々の患者から分離される事例



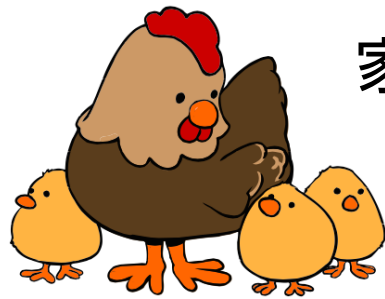
Bacterium I adapted to the bowel of patient A

Showing different pulsotypes or STs

Bacterium II adapted to the bowel of patient B

In this case, genetically very similar plasmids will be found in bacterial isolates I and II.

家畜や食肉と人から同じ耐性遺伝子を持つ 異なる菌種の耐性株が分離される背景



ESBL+



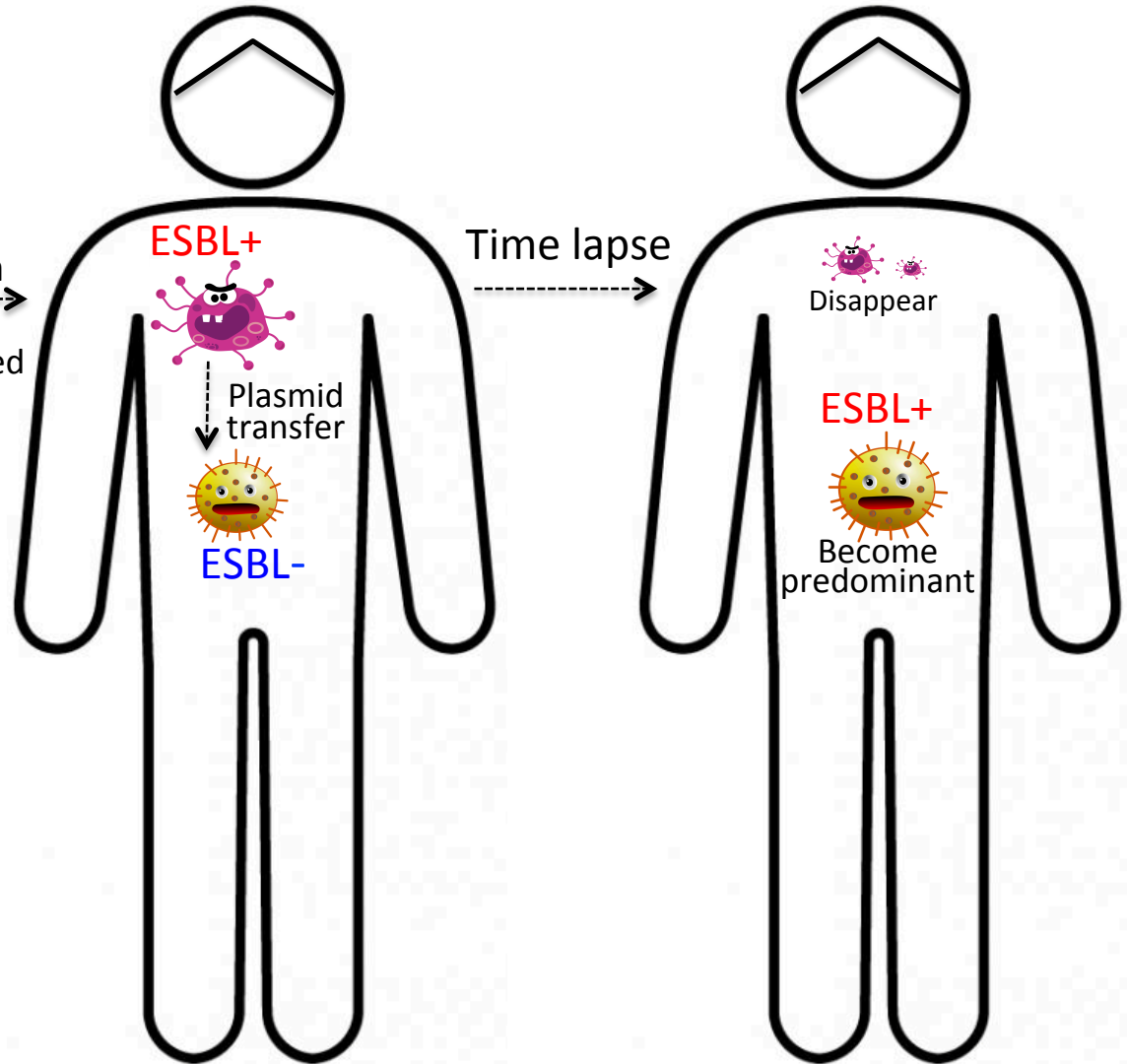
Raw meat

ESBL+

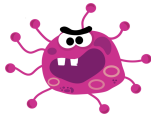


Transmission

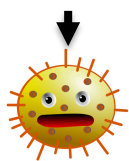
Ingestion of contaminated
meat or foods including
vegetables



Bacterium having genetic back-
ground more adapted to livestock



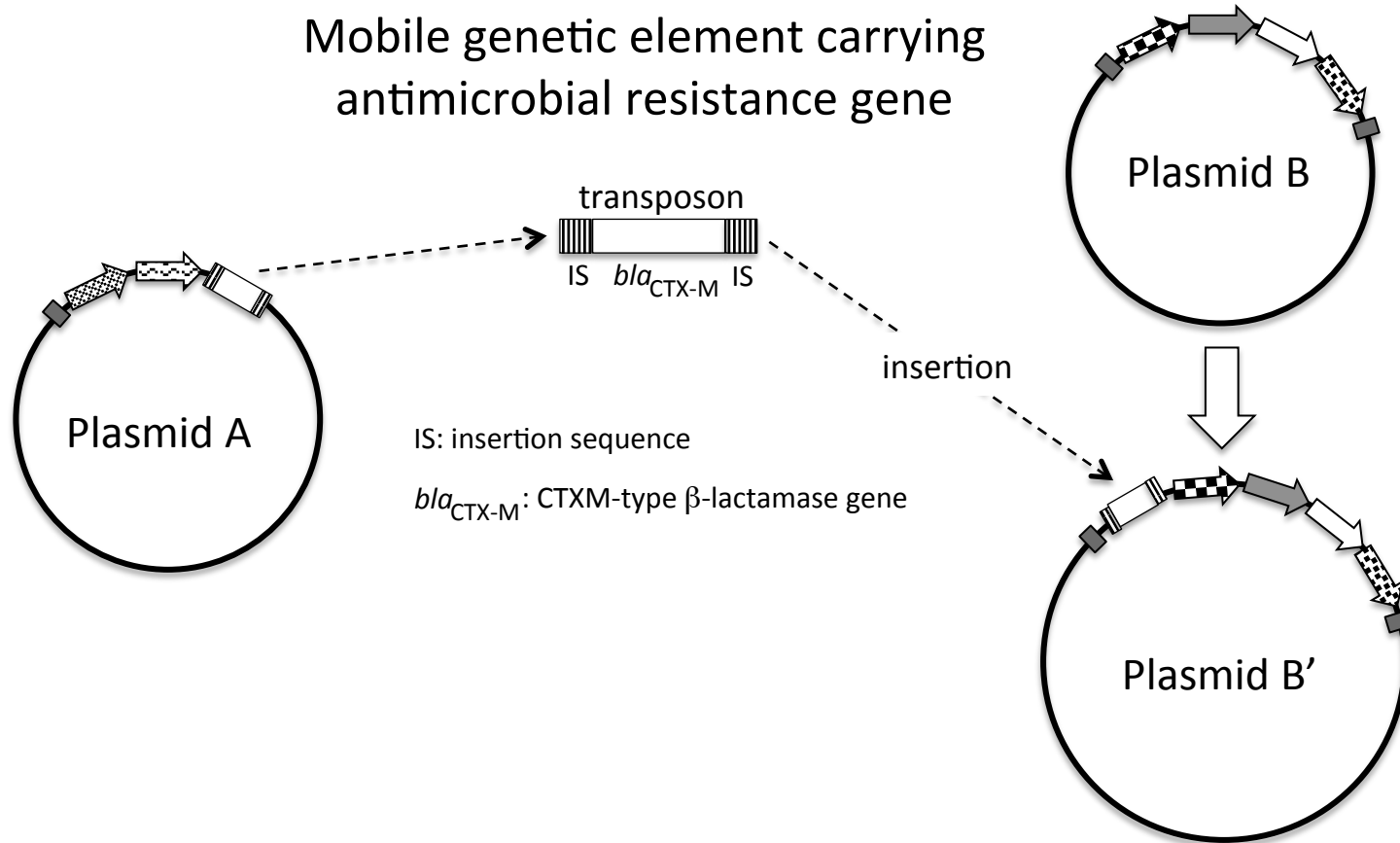
Often showing **different
genotypes or STs**



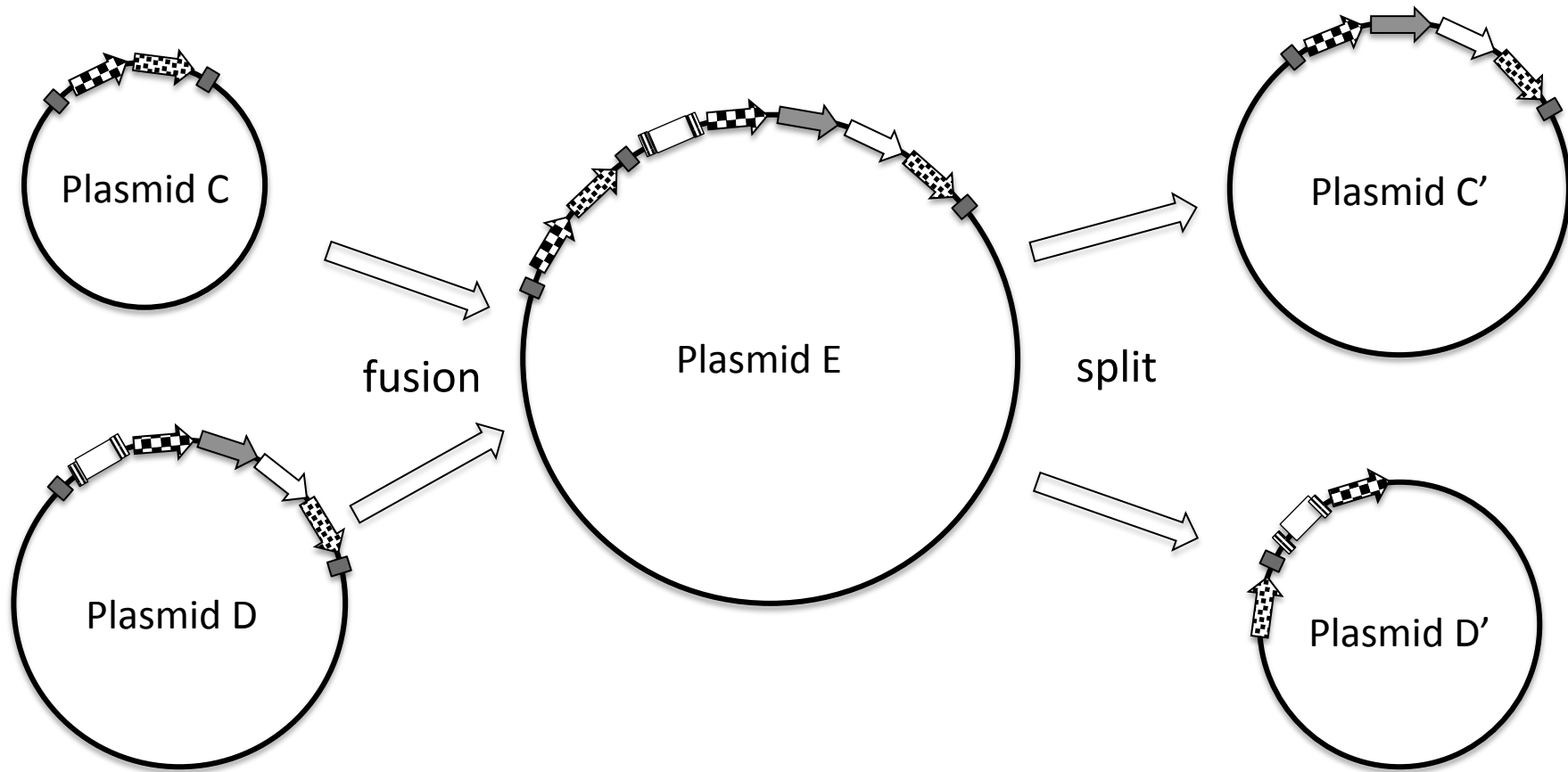
Bacterium having genetic back-
ground more adapted to human

In this case, genetically very similar plasmids
will be found in the two genetically different bacterial
isolates recovered from livestock (raw meat) and human.

異なるプラスミド間での耐性遺伝子の転移

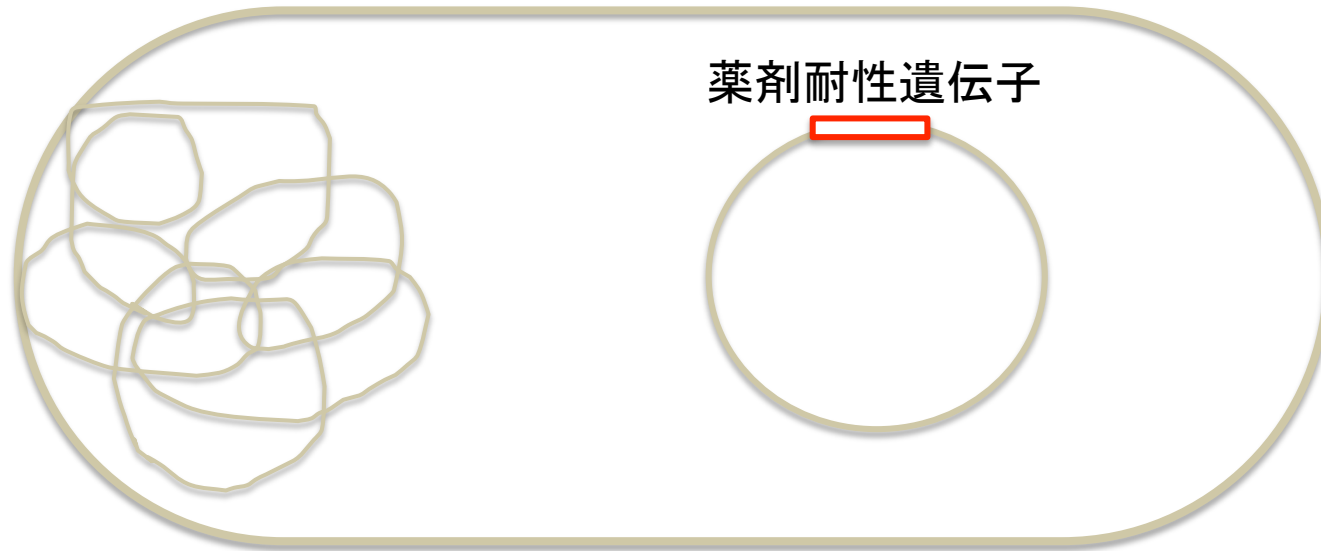


薬剤耐性遺伝子を媒介するプラスミドの融合と分離

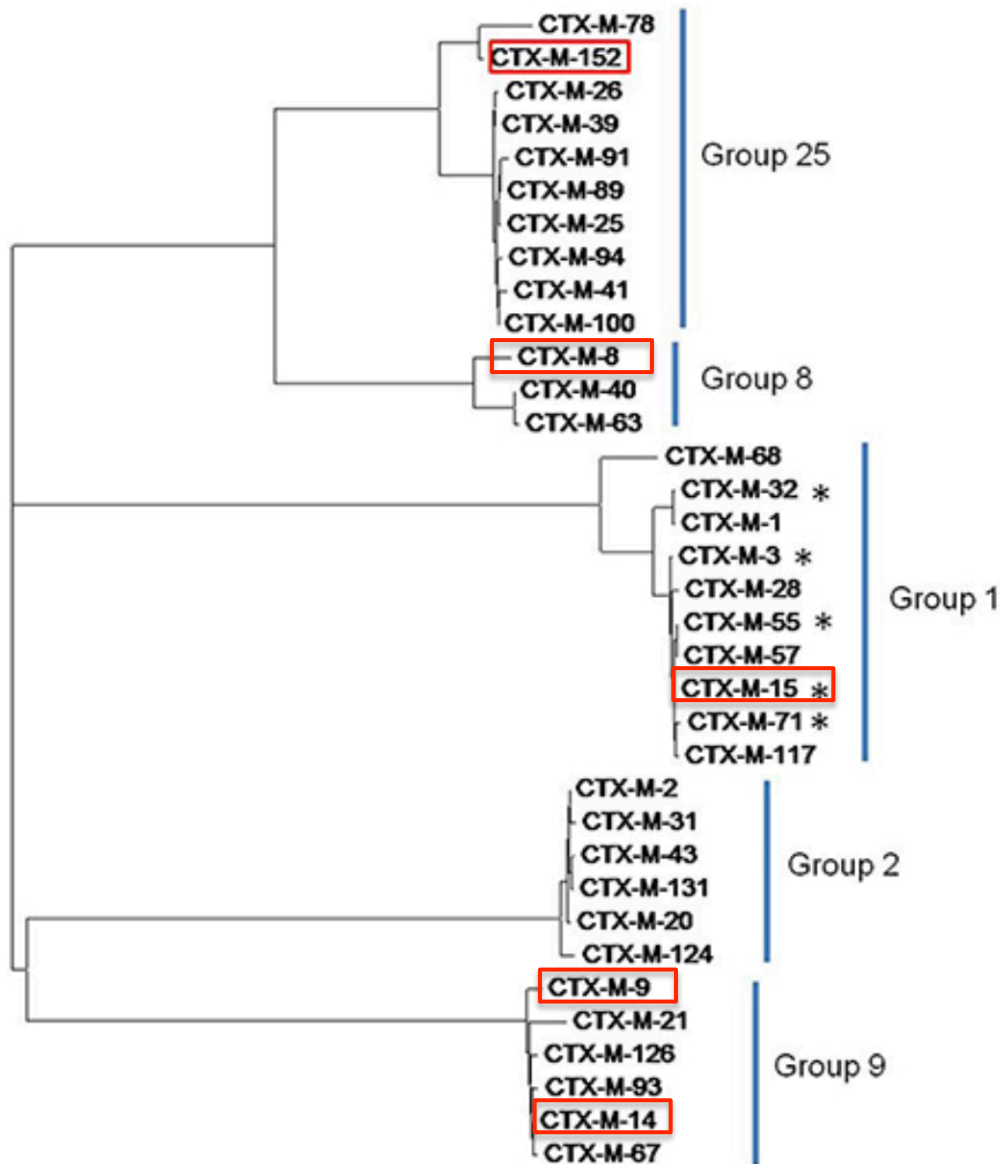


薬剤耐性遺伝子の型

CTX-M型



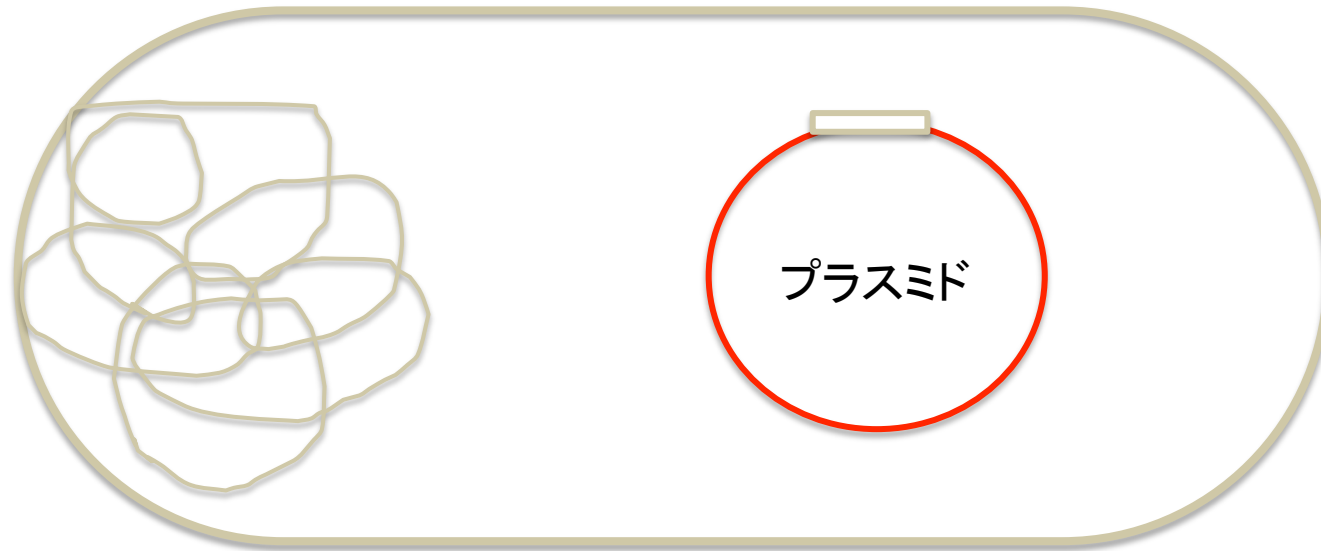
CTX-M型ESBLの遺伝的グループ



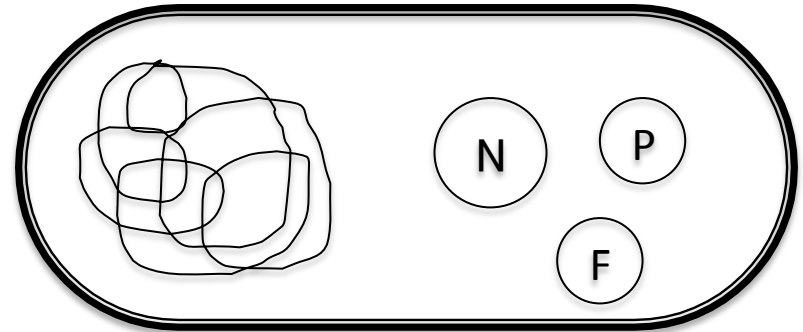
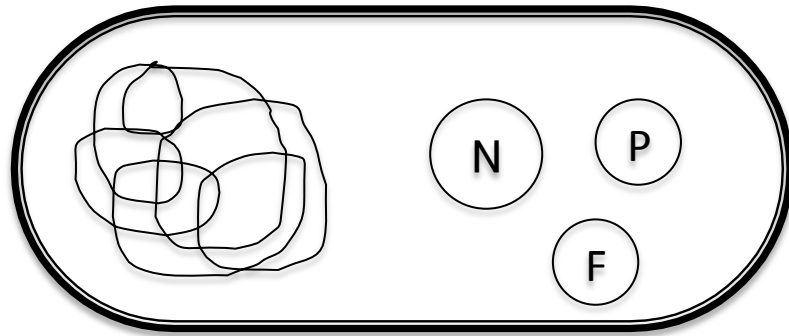
Mudsser Azam, Arif T. Jan and
Qazi M. R. Haq
Front. Microbiol., 23 February
2016 | [https://doi.org/
10.3389/fmicb.2016.00176](https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00176)

プラスミドの不和合性型

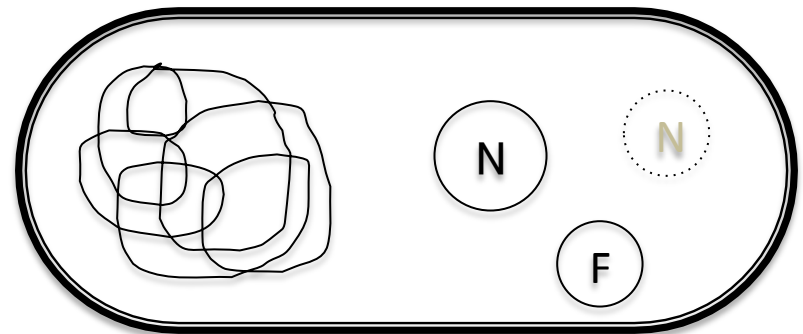
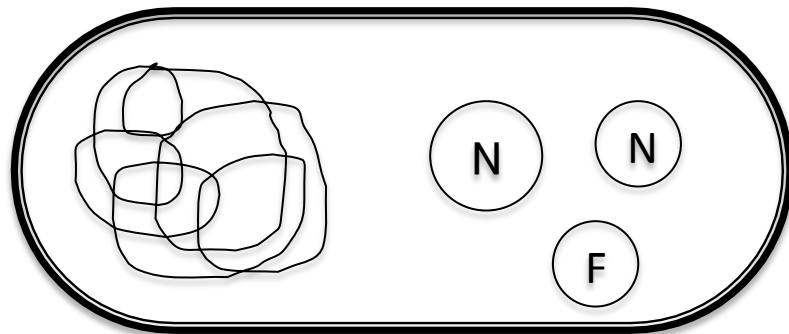
Inc型



プラスミドの不和合性型



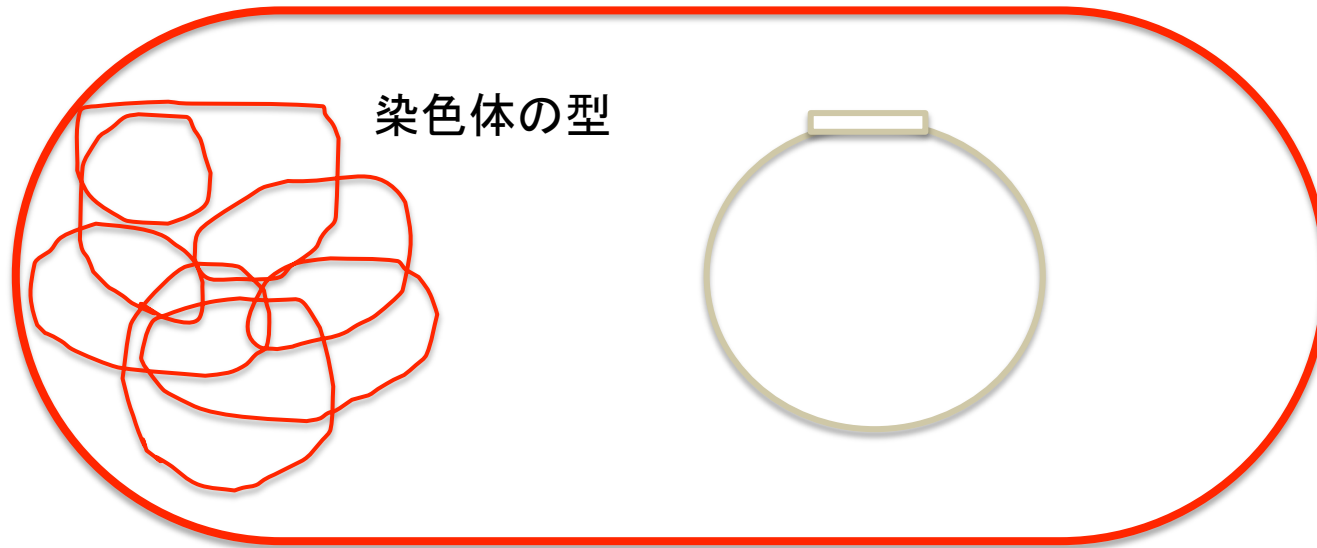
NとPとFは共存できる。



同じN型は、共存できない。

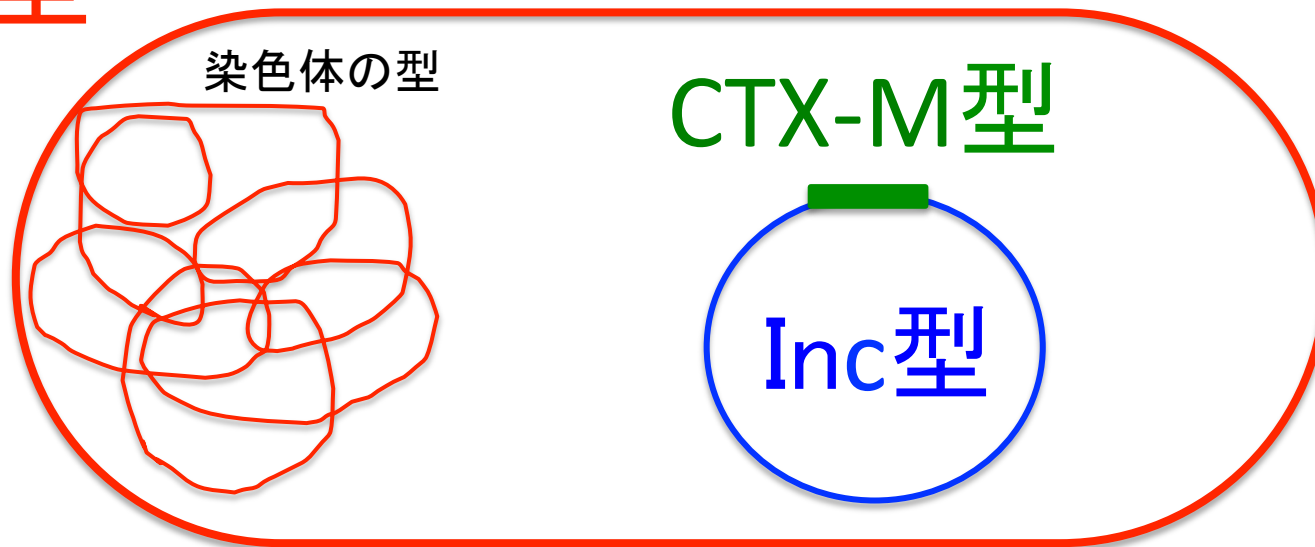
細菌の菌株の遺伝子型

ST型



薬剤耐性菌を型別する3つのレベル

ST型



家畜および食品からのESBL産生大腸菌の分離
および、細菌学的、遺伝的解析

以下に、研究体制を示す。

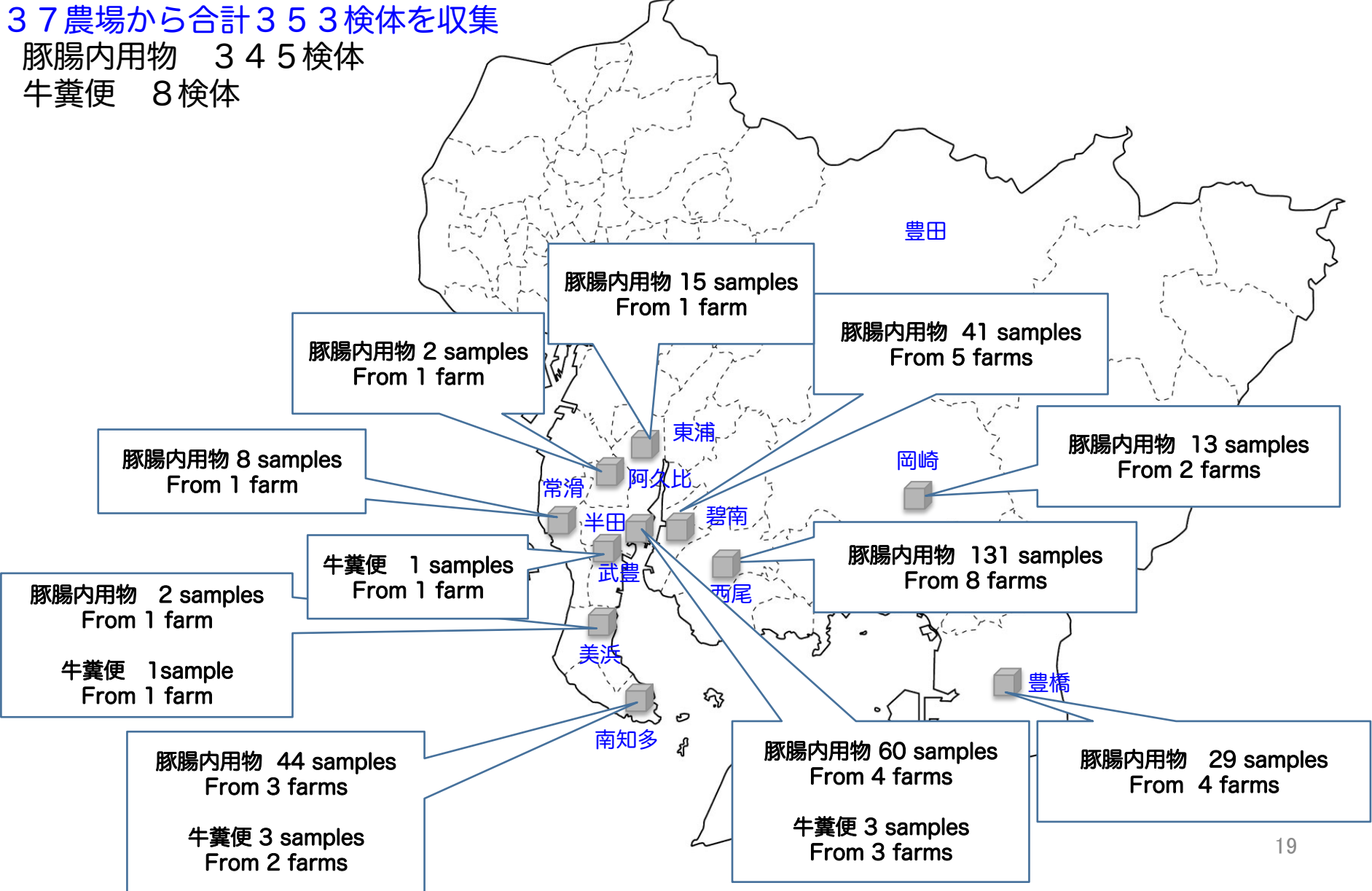
研究項目名	個別課題名	研究担当者名（所属機関名）
検体収集	1) 家畜の腸内容物の収集	鈴木匡弘（愛知県衛生研究所）
	2) 小売り肉の収集	川村久美子（名古屋大学大学院医学研究科）
薬剤耐性菌の 選択分離・同定	1) 薬剤耐性菌の選択分離	川村久美子（名古屋大学大学院医学研究科） 鈴木匡弘（愛知県衛生研究所）
	2) 菌種同定	長野則之（信州大学大学院医学系研究科） 荒川宜親（名古屋大学大学院医学研究科）
薬剤感受性試験	1) β -ラクタム薬の最小発育阻止濃度測定	荒川宜親（名古屋大学大学院医学研究科）
	2) アミノグリコシド、キノロン系薬の最小発育阻止濃度測定	川村久美子（名古屋大学大学院医学研究科）
	3) その他の抗菌薬の最小発育阻止濃度測定	長野則之（信州大学大学院医学系研究科）
薬剤耐性遺伝子の型別	1) β -ラクタム系、アミノグリコシド系、キノロン系に薬剤耐性を付与する遺伝子の型別	荒川宜親（名古屋大学大学院医学研究科）
	2) その他の抗菌薬に対する薬剤耐性遺伝子の型別	長野則之（信州大学大学院医学系研究科）
薬剤耐性遺伝子の比較ゲノム解析	薬剤耐性遺伝子及び伝達性プラスミドの比較ゲノム解析	荒川宜親、川村久美子（名古屋大学大学院医学研究科） 鈴木匡弘（愛知県衛生研究所） 長野則之（信州大学大学院医学系研究科）

愛知県内の養豚農家の分布と採取した検体数 (半田駐在検査室の協力)

収集期間：2015年6月16日～2016年4月23日

37農場から合計353検体を収集

豚腸内用物 345検体
牛糞便 8検体

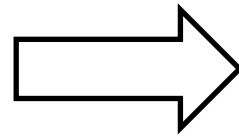


豚腸内容物からのESBL産生性菌の分離方法

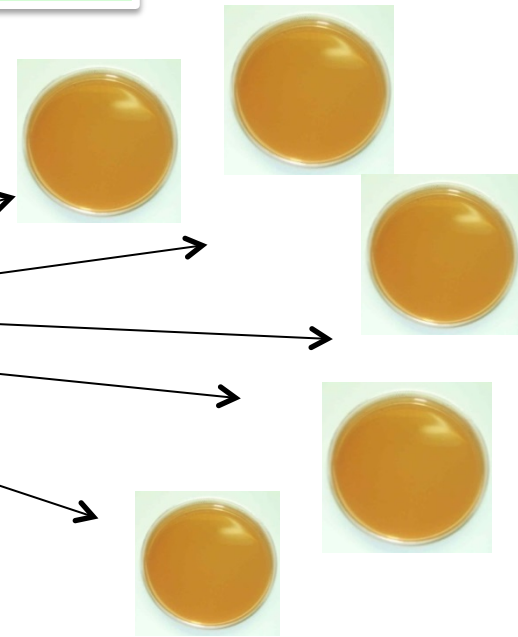
と畜場で採取した



腸内容物サンプル

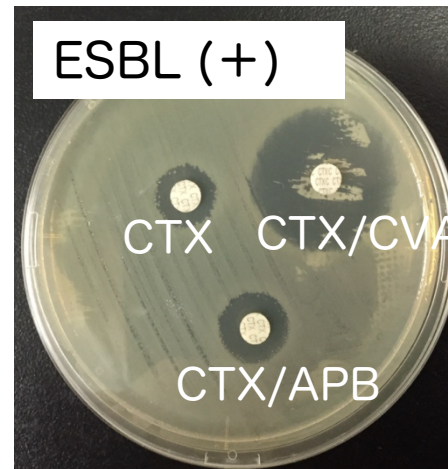


MacConkey 寒天培地
(CTX 1 $\mu\text{g/ml}$ を含む) に接種



Mac寒天培地から
5コロニー選択し、
DHL寒天培地にて純培養

-
- ・ ESBL確認試験
 - ・ 菌名同定 (VITEK MS)
 - ・ *E. coli* POT
 - ・ PFGE/PCR



長野県内で購入した市販鶏肉のデータ

鶏肉の購入店名、パック数、および部位別検体数

鶏肉
(n=150)
17店舗

購入店

パック数

A店	20
B店	10
C店	10
D店	10
E店	10
F店	5
G店	10
H店	2
I店	9
J店	10
K店	5
L店	5
M店	11
N店	8
O店	8
P店	8
Q店	9

全 体

鶏肉部位	検体総数
もも肉	37
むね肉	24
もも挽肉	6
むね挽肉	13
ささみ	11
手羽	31
爪	8
皮	9
はらみ	1
軟骨	7
せせり	1
卵巣	1
鶏ガラ	1
計	150

愛知県内で購入した市販鶏肉のデータ

鶏肉の購入店名および産地と部位名

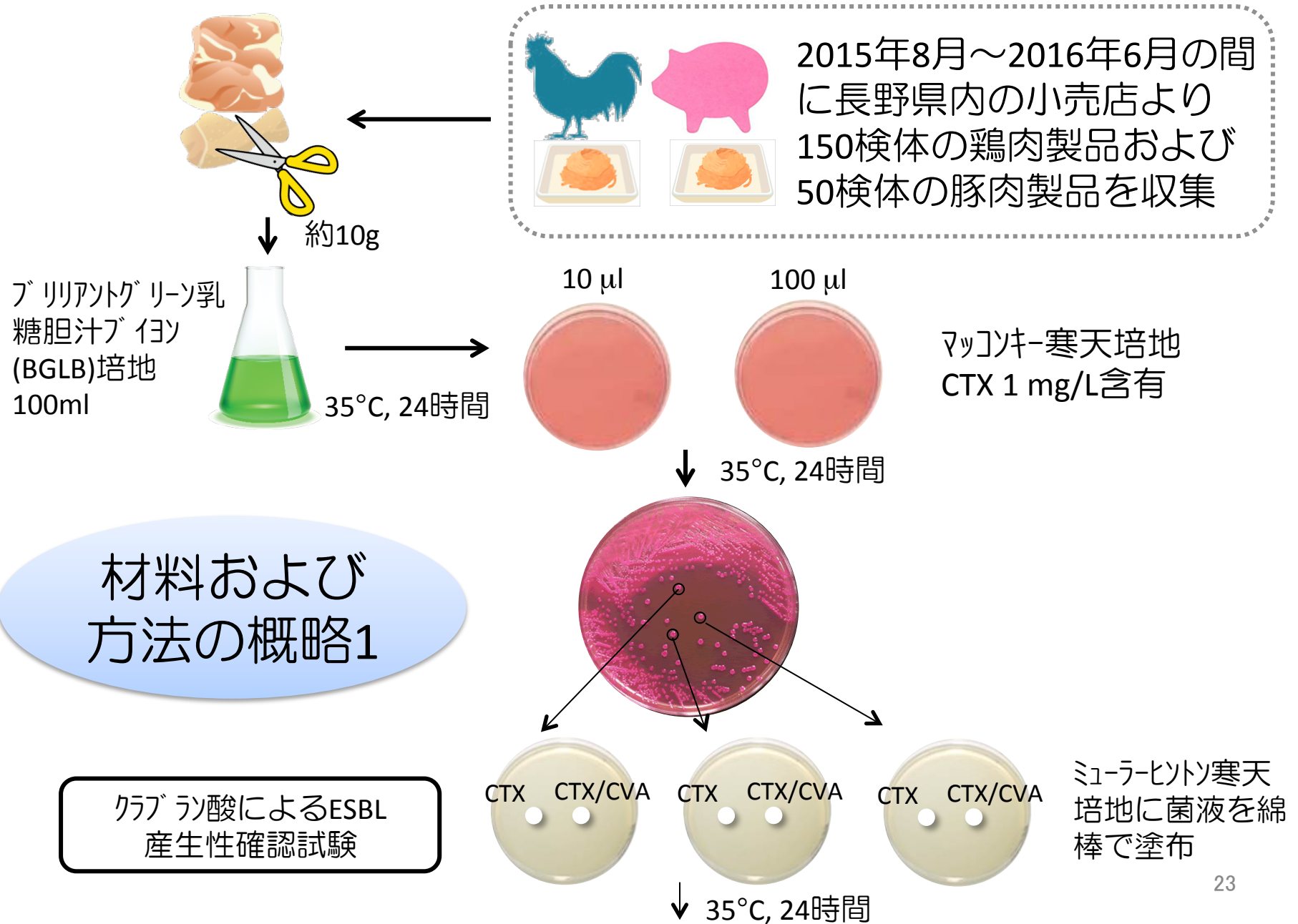
購入場所	産地	部位
a店	徳島	もも
a店	宮崎	もも
a店	宮崎	血肝
b店	愛知	もも挽肉
b店	愛知	ささみ
c店	三重	血肝
d店	愛知	挽肉
d店	愛知	むね
d店	愛知	ナンコツ
a店	徳島	ささみ
a店	宮崎	もも
e店	鹿児島	むね
c店	三重	もも
f店	宮崎	むね
g店	岐阜	血肝
h店	静岡	血肝
i店	北海道	むね
j店	徳島	もも
f店	宮崎	むね
j店	愛知	ささみ
j店	佐賀	もも
j店	ブラジル	もも

c店	三重	ささみ
b店	愛知	血肝
b店	愛知	もも挽肉
a店	宮崎	もも
a店	徳島	むね
k店	ブラジル	もも
l店	タイ	ナンコツ
l店	愛知	ささみ
l店	佐賀	ささみ
l店	愛知	もも
b店	愛知	もも
b店	愛知	ささみ
b店	愛知	もも挽肉
c店	三重	手羽中
m店	岐阜	ささみ
a店	宮崎	手羽中
a店	徳島	もも
k店	ブラジル	もも
j店	愛知	むね
j店	佐賀	むね
j店	愛知	手羽元
j店	愛知	ささみ
j店	佐賀	むね挽肉
k店	ブラジル	もも

全体

部位名	検体数
ささみ	9
血肝	5
手羽中	2
手羽元	1
ナンコツ	2
挽肉	1
むね	8
むね挽肉	1
もも	14
もも挽肉	3
合計	46

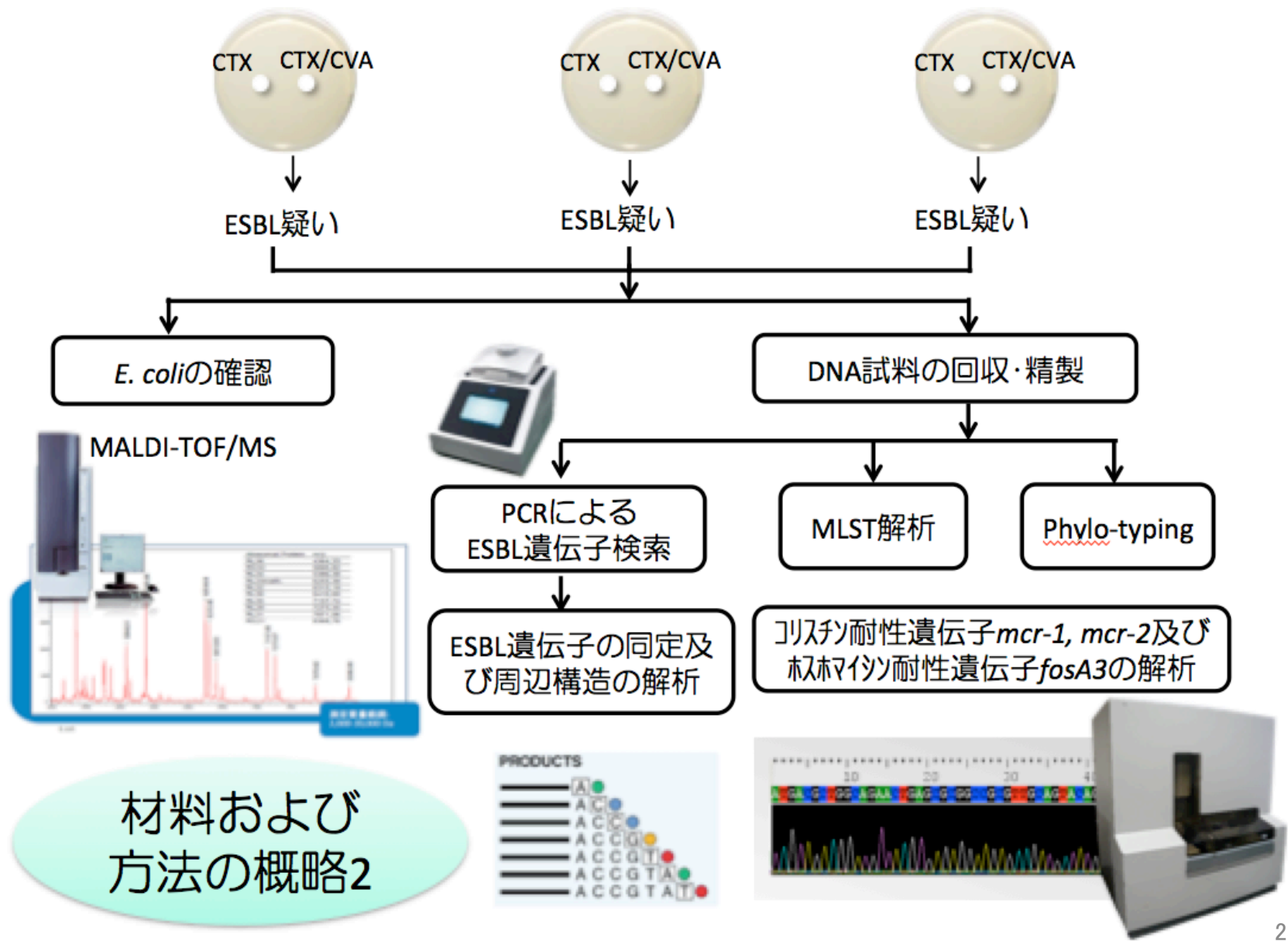
市販肉等からのESBL産生性菌の分離方法



ESBL産生株の見極め方法



ESBL産生株の詳しい分子疫学解析の流れ



分離された耐性株の分子疫学解析の方法

- ◆ ESBL産生大腸菌のスクリーニング及び確認試験
- ◆ ESBL関連遺伝子のタイピング
- ◆ 系統発生群 (Phylogenetic group)の分類
- ◆ プラスミド Replicon typeの同定
- ◆ Multi-Locus Sequence Typing (MLST)
- ◆ PCRによるO25bの同定
- ◆ CLSI勧告法による薬剤感受性試験 (寒天平板希釈法)
- ◆ 薬剤耐性遺伝子の保有を検索

(*floR*, *fosA3*, *fosC2*, *qepA*, *aac(6')-Ib-cr*, *qnrS*, *qnrA*, *qnrB*)

家畜および食品から分離された ESBL産生大腸菌の解析結果

長野県内で購入した市販豚肉50件のデータ

豚肉の購入店名およびパック数

	購入店	パック数	購入店	パック数
豚肉 (n=50) 9店舗	H店	3	F店	5
	K店	5	O店	6
	L店	5	P店	7
	M店	6	Q店	6
	N店	7		

特記事項：市販豚肉50検体からは、ESBL産生株は検出されず

市販豚肉から分離されたESBL産生株以外の菌種
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Acinetobacter nosocomialis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>

長野県食肉公社より収集した豚腸内容物10件のデータ

豚腸内容物10検体からは、ESBL産生株は検出されず

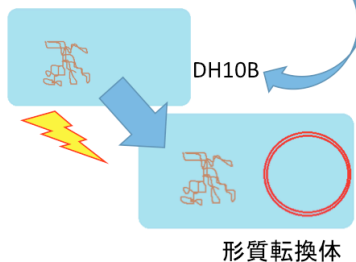
豚腸内容物から分離されたESBL産生株以外の菌種	
<i>Escherichia coli</i>	<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i> complex	<i>Aeromonas caviae</i>
<i>Pseudomonas otidis</i>	<i>Rhizobium radiobacter</i>
<i>Pseudomonas nitroreducens</i>	

次世代シーケンサーを用いたゲノム解析の方法

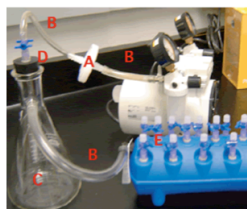
①糞便検体から分離したESBL産生菌のプラスミド抽出 (Kado変法)



②*E. coli* DH10Bへプラスミド導入、形質転換体作製

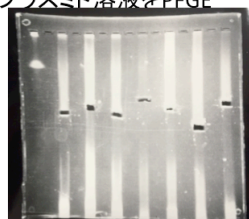


③形質転換体からプラスミド抽出



Kit:
Promega
pureyield midiprep

④プラスミド溶液をPFGE



⑤ゲル抽出によるプラスミド精製
⑥蛍光定量法にて濃度確認



Qubit 蛍光光度計

⑦DNAサンプルの調製

Nextera XT DNA Sample Prep Kit
+Nextera Index Kit

⑧最終サンプルの確認

サンプル断片長 (Agilent 2100 バイオアナライザ)
サンプル定量 (Qubit)



⑨シーケンス

Miseq Reagent Kit Nano v2(500 cycle)
250bp×2 (500 Mb)

⑩解析 (愛知県衛生研究所)

NGS解析に使用したプラスミドのタイプと数

動物種	Plasmid type	株数
ヒト	Incl1	33
	IncF	18
	IncK	1
	UT	6
	解析できず	2
鶏	Incl1	27
	Incl2	1
	IncF	5
	解析できず	1
豚	Incl1	2
	IncF	2
	IncFIB/FIC/N	1
	IncN/FIB	2
	解析できず	2

動物種	Plasmid type	株数
牛	Incl1	3
	解析できず	1
犬	Incl1	1
	解析できず	1
合計		109

プラスミドの系統ネットワーク解析

- プラスミドの系統解析法は確立されていない
- プラスミドの系統解析は組換えを考慮する必要がある
- したがってプラスミドの系統解析は、単なる「系統樹」とはならないと予想される
- そこで「系統ネットワーク」解析を試みた

目的

- プラスミドの系統解析を行うことで、ヒトと動物間のプラスミド移動頻度を求める
1. 公開データベース上のプラスミドデータ収集
 2. 分離したプラスミドの解析
 3. プラスミドの系統解析法検討

プラスミドが「ヒト型」か「動物型」の判定を目指す

仮定

- 耐性遺伝子 ($bla_{\text{CTX-M}}$) はプラスミドの伝達と共に移動
多くの場合はクローナルな伝播？
- プラスミドに元の宿主を示唆する特異的な特徴が残る
- プラスミドを構成するORFはそれぞれの系統を反映する
- プラスミドをヒト由来あるいは動物由来ORFの集合体ととらえることで、プラスミド全体としてヒトあるいは動物のどちらに近いかが推定できる可能性がある

材料および方法

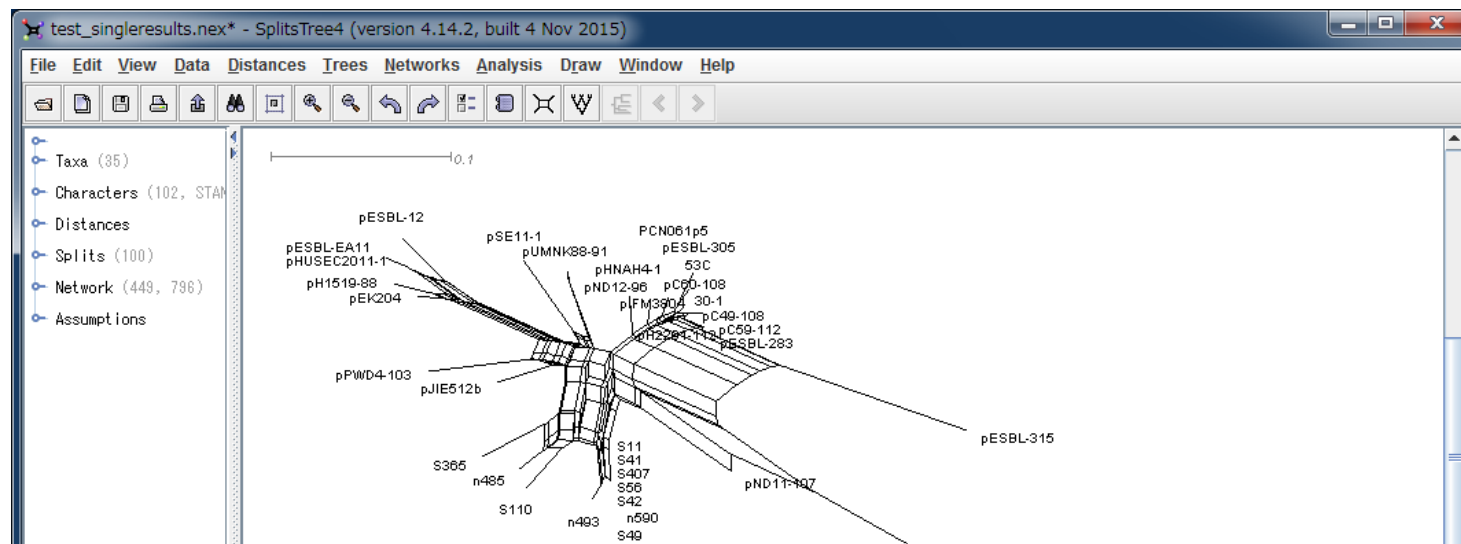
- プラスミドの由来動物の検討（由来動物スコアの計算）
- ORF保有パターンによる系統ネットワーク解析

- Incl1 plasmid 124個
 - 独自解析 65個、データベース 59個
- IncF plasmid 110個
 - 独自解析 28個、データベース 82個

系統ネットワーク描画(SplitsTree4)

Mol. Biol. Evol. 23:254-267 (2006)

<http://ab.inf.uni-tuebingen.de/software/splitstree4/welcome.html>



Description (from SplitTree4 web site)

SplitsTree4 is the leading application for computing unrooted phylogenetic networks from molecular sequence data. Given an alignment of sequences, a distance matrix or a set of trees, the program will compute a phylogenetic tree or network using methods such as split decomposition, neighbor-net, consensus network, super networks methods or methods for computing hybridization or simple recombination networks.

SplitsTree用データの作成

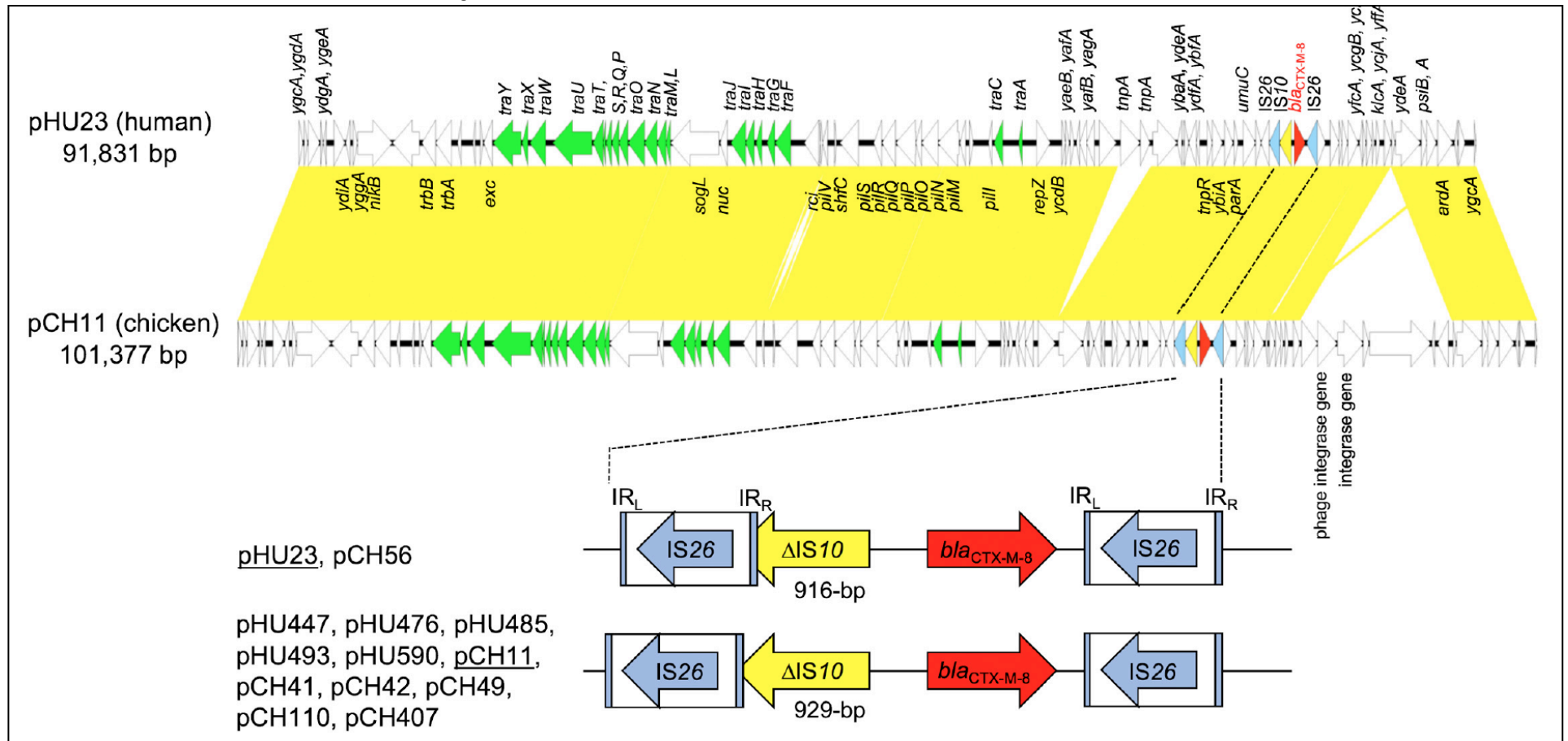
- SplitsTreeの入力データは binary sequence
- プラスミドを構成するORFのパターンを有(1)、無(0)に置き換え作成
 - 但し、相同なORFで系統樹上のクラスタが異なる場合は異なるORFとしてbinary sequenceを作成(次のスライド参照)

Binary sequence

```
#nexus
[!plasmid profile]
begin taxa;
dimensions ntax=111;
end;

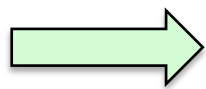
begin characters;
dimensions nchar=174;
format datatype=standard labels;
matrix
pC49-108
11111111111111111111111111111111111111111111111111111111
11111111111111111111111111111111111111111111111111111111
1111111111111111111101011111111111110111111111111111111111
1111111111000100101111011111101101111111
110000011100000011
pC59-112
111111111111111111111111111111111111111111111111111111111
111111111111111111111111111111111111111111111111111111111
1111101111111111101011111111110111111111111111111111111111
1111111111000100101111001111101101111111111111111111111111
110000011100000011
.
.
.
.
```

ヒトおよび市販鶏肉(ブラジル産)から検出された CTX-M-8/Incl1プラスミドの比較解析結果



国内のヒト由来の6個のCTX-M-8/Incl1プラスミドは、いずれも2010年に愛知県岡崎市で食品を取り扱う業務に従事する健常者より個別に分離された株に由来する。

一方、市販鶏肉から得られた7個のCTX-M-8/Incl1プラスミドは、いずれも2010年に愛知県内で市販されていたブラジル産の市販鶏肉から分離された大腸菌に由来する。



CTX-M-8/Incl1 plasmidsは、ヒトおよびブラジル産鶏肉由来株とも、構造が高度に類似しており、両者の起源の強い関連性が示唆された。(由来が同じ)

長野県内で分離されたESBL産生かつ*mcr-1*陽性株の基本情報

ESBL産生*E. coli* 70株中、国産若鶏むね肉由来の1株 (SU43-1)で*mcr-1*保有確認

a. ESBL産生*E. coli* SU43-1について

- ✓ コリスチンのMICは8 µg/mL
- ✓ Inc I17プラスミド上に*bla*_{CTX-M-1}保有
- ✓ MLST解析でST1684
- ✓ Phylogroup Aに属する
- ✓ 毒性関連遺伝子*fimH*及び*iutA*保有
- ✓ 二成分制御系のPmrAにコリスチン耐性株で報告されているSer144Glyのアミノ酸置換が認められた

b. *mcr-1*遺伝子について

- ✓ Inc I27プラスミド上に保有
- ✓ *nikB-mcr-1-pap2-ydfA-topB* 領域の塩基配列は中国の豚糞便由来*E. coli*が保有するIncI2 plasmid pECJS-61-63 と類似していた

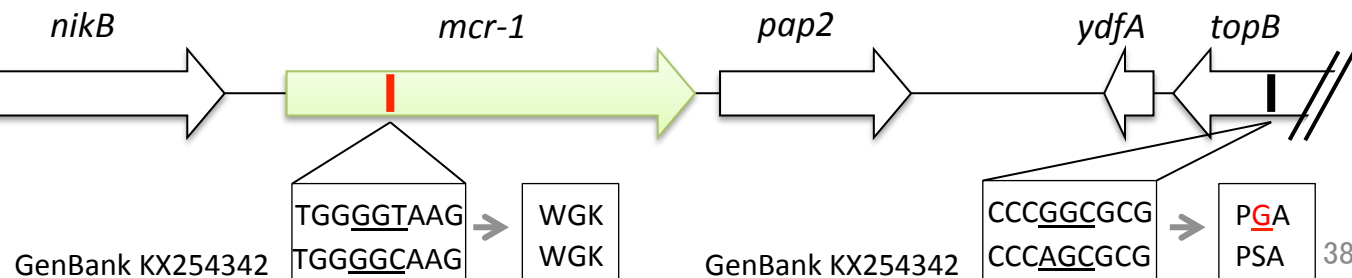
各種抗菌薬のMIC

Antimicrobials	MIC(µg/mL)
ampicillin	>16
amoxicillin/clavulanate	≤8/4
piperacillin	>64
cefazolin	>16
cefotiam	>16
cefotaxime	>32
ceftazidime	≤1
cefepodoxime	>4
cefoperazone/sulbactam	≤16/8
cefpime	>16
cefmetazole	≤4
aztreonam	16
flomoxef	≤8
imipenem	≤1
gentamicin	≤1
amikacin	≤4
minocycline	4
levofloxacin	≤1
fosfomicin	≤4
sulfamethoxazole/trimethoprim	≤2/38
colistin	8

IncI2 plasmid

in this study

GenBank LC191581



今回の研究で、比較ゲノム解析を実施した結果明らかになった点

1. CTX-M遺伝子を取り込みやすいプラスミドが存在し、多くのCTX-M型ESBLの遺伝子を媒介するプラスミドは、CTX-M-型毎にクローナルに拡散している傾向が見られた。特に、CTX-M-8やCTX-M-1グループを担うIncl1プラスミドにその傾向が強い。
2. ヒトで多いCTX-M-15を担うIncl1プラスミドは、ヒトで多く検出され、データベースに登録された情報からも家畜からは稀にしか検出されないことから、CTX-M-15を担うIncl1プラスミドは、ヒトの臨床現場で出現した可能性が示唆される。
3. ヒトで多く報告のあるCTX-M-14を担うIncl1プラスミドは、ヒトと家畜/食肉双方で検出されるが、その起源や伝播の方向性ははっきりしない。
4. ヒトで多く報告のあるCTX-M-27を担うIncFプラスミドは、データベース上も家畜や食品からは稀であり、ヒトで出現した可能性が高い。また、Incl1プラスミドの中にはCTX-M-27を媒介するものは確認なかった。
5. 薬剤耐性遺伝子を媒介することが多いIncFプラスミドは、組み替えを起こしやすいため、多様性がみられ、それらの間の遺伝的関連性を明らかにすることは可能であるが、家畜とヒトとの間での伝播の方向性を解析するのは現時点では難しい。
6. 薬剤耐性遺伝子のヒトと動物との間の伝播を評価する手法や指標については、菌株レベルではなく、プラスミドおよび転移性遺伝因子 (mobile genetic element) レベルで詳細な比較が可能な、新しい解析アルゴリズムの作成と評価指標など、さらなる検討が必要。³⁹

今回の研究成果の活用法の可能性について

1. 今回の調査で、国内で市販されている鶏肉については、かなりの頻度でESBL産生大腸菌により汚染されていることが再確認されたため、食鳥処理の工程の衛生管理の改善や技術的向上の必要性を説明する際の根拠として利用可能と考えられる。
2. 今回解析した、109個のESBLの遺伝子と1個のMCR-1の遺伝子を媒介する合計110個のプラスミドの塩基配列データは、DDBJなどの公開されているゲノムデータベースや国立感染症研究所の病原体ゲノムデータベースなどに登録し、今後、国内で家畜や食肉等から分離された菌株の保有する同様のプラスミドの比較解析をする際に対照などとして活用する。
3. 国内で市販されている生産地不明の鶏肉よりセファロスポリン耐性大腸菌が分離された際に、プラスミドデータを詳しく解析することで、国産の鶏肉等で報告がほとんどないCTX-M-8遺伝子などを媒介するIncl1のプラスミドを保有していることが判明すれば、海外産である可能性が示唆されるなど、プラスミドのデータは鶏肉等の産地を推定するための指標として利用可能。
4. 今回の研究で家畜や食肉等から分離された菌株については、当方の研究課題と重ならない限り、それを必要とする研究者等に提供し、必要に応じて共同研究などを進め、さらなる詳しい解析に活用されることが想定される。
5. プラスミドの比較ゲノム解析に用いた系統ネットワーク解析ツールは、さらなる改良を加えた後、プラスミド解析に活用できるように希望者に提供する。
6. 今回のデータをもとに、家畜や食品から分離された薬剤耐性株のゲノムデータ(特に、プラスミドや転移性遺伝因子)について日常的に解析し、同時にゲノムデータの蓄積と管理を担当するための組織(部署)の設置と機能の充実の必要性について、リスク管理機関に提言するための根拠として活用可能と考えられる。