

食品安全委員会

薬剤耐性菌に関するワーキンググループ（第19回）

議事録

1. 日時 平成31年2月21日（木）14:33～16:59

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 養殖水産動物に使用する抗菌性物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の進め方について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

荒川専門委員、今田専門委員、植田専門委員、岡村専門委員、甲斐専門委員、佐々木専門委員、砂川専門委員、田村専門委員、豊福専門委員、早川専門委員

(専門参考人)

池専門参考人、鈴木専門参考人、廣野専門参考人、福田専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員長、川西委員、山本委員

(説明者)

農林水産省、動物医薬品検査所

(事務局)

川島事務局長、小平事務局次長、中山評価第一課長、吉岡評価第二課長、大倉課長補佐、青山評価専門官、田川技術参与

5. 配布資料

資料1 薬剤耐性菌に係る意見聴取要請及び審議状況

資料2 事務局説明資料

資料3 専門参考人説明資料「魚病細菌の薬剤耐性」

資料4 専門参考人説明資料「大分県の高産魚類養殖における細菌病対策」

資料5 専門参考人説明資料「水圏環境の薬剤耐性菌・耐性遺伝子」

参考 食品安全委員会の公開について（平成15年7月1日食品安全委員会決定）
参考資料（タブレット）

6. 議事内容

○田村座長 それでは、定刻を少し過ぎましたが、ただいまから第19回「食品安全委員会 薬剤耐性菌に関するワーキンググループ」を開催いたします。

本日は10名の専門委員が御出席です。

御欠席の専門委員は、浅井専門委員、菅井専門委員です。

また、池専門参考人、鈴木専門参考人、廣野専門参考人、福田専門参考人にも御出席いただいています。

それでは、議題に入ります前に、事務局から議事資料の確認を行ってください。

○大倉課長補佐 それでは、議事資料の確認の前に、本日は食品安全委員会の川西委員に御出席いただいています。よろしくお願ひします。

それから、本日、農水省から提出されたデータの御紹介もごございますので、農水省の担当者にも御出席いただいております。

それでは、議事資料の確認をいたします。

議事は、お手元に配付した議事次第のとおりでございます。

資料につきましては、本日の議事次第、座席表、委員名簿、それから、議事次第の裏に記載をした資料が5種類でございます。

また、参考資料はタブレットに入れて、お一人に1台ずつ、お机の上にお配りしております。

不足の資料等がございましたら、事務局にお申しつけください。

なお、本日は、専門参考人の先生方から、水産養殖動物への抗菌剤の使用や薬剤耐性について御講演をいただきます。御発表の内容に未発表のデータが含まれますこと等から、本日のワーキンググループは非公開とさせていただいておりますが、座長や専門参考人の先生方と御相談しながら、議事概要や御講演資料から未発表部分を除いた抜粋は、ホームページで事後的に公表させていただく予定としております。

以上です。

○田村座長 ありがとうございます。

それでは、議題「（1）養殖水産動物に使用する抗菌性物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の進め方について」です。

それでは、説明をお願いします。

○大倉課長補佐 本日の進め方ですが、これから（資料2に基づき）事務局から背景について簡単に御紹介をしてから、先生方に御発表いただく予定です。

まず、資料1をお手元に御用意いただければと思います。審議の進捗状況を整理した紙でございます。

上から半分が食品安全基本法第24条1項の規定に基づく案件ということで、動物用医薬

品の製剤の評価でございます。真ん中から下が、平成15年12月8日に諮問を受けております食品安全基本法第24条第1項の規定に基づく案件でございます。

この3項諮問を、これまでワーキンググループで御審議をお願いしていたところでございます。こちらの上半分が飼料添加物になりますが、6成分のうちテトラサイクリンに関しましては、先日、御審議は終了しておりますので、残りが3成分で、動物用医薬品に関しましては、4系統残っている状況でございます。

養殖に使用される飼料添加物はありません。

動物用医薬品のうち、テトラサイクリン系及びマクロライド系に関しましては、先般、家畜を対象とした使用について、ワーキンググループで御審議をいただきました。その際、水産に関しましては、飼養形態等が異なるため、別途評価をするということにしておりました。

養殖水産動物に抗菌性物質を使用した結果、選択された薬剤耐性菌が食品（魚）を介してヒトに伝播し、ヒト医療に影響を与える可能性の評価について、評価の考え方に関しましては、これまでどおり薬剤耐性菌の評価指針にのっとり行うところでございますが、ワーキンググループでこれまで牛、豚、鶏といった家畜を対象としてきておりました、水産に関しては経験がないことから、今回、専門参考人の先生方をお呼びして、水産養殖について全般的なお話をいただいて、先生方と認識の共有を図って審議を始めるため、今回のワーキンググループを開催させていただいております。

(2ページ) 水産養殖ですが、こちらにも一般的な統計のデータでございますが、赤い四角で囲っている上の網かけの部分でございますが、海面養殖業の生産量は年間約100万トン程度で、そのうち魚類が25万トン程度。主な魚種はブリ類とマダイで、この2種類で養殖魚類の生産量の約8割となっております。内水面の生産量は年間約3万7000トンとなっております。

海面養殖が殆どなのですが、(3ページ) 左が海面養殖になっております。単位は「万t」になりまして、主な魚種がブリ類、マダイで8割です。右側が内水面で、こちらは単位が「千t」になりますが、主な魚種としてはウナギやニジマスといった状況になっております。

(4ページ) この後、廣野先生、福田先生からも御紹介があるかと思いますが、農林水産省で承認をしております水産用医薬品、抗菌性物質の一覧をここに示しております。

水産養殖動物に使用される抗菌性物質のうち、今後評価予定のもので、農水省から評価のための資料が提出されているものが、スルホンアミド、テトラサイクリン及びマクロライドとなっております。これら3系統を有効成分とする水産用医薬品とその対象魚種、適応症が、赤で囲ったものになります。

使用量に関しましては、農林水産省から水産動物用抗菌剤の販売量として、こちらにも後ほど詳しいお話はあるかと思いますが、有効成分ごと、海水・淡水別に整理をしたデータが公表されております。これによりますと、海水魚ではエリスロマイシン、塩酸オキシテトラサイクリン、アンピシリンの3成分で全体の85%という状況になっております。

(5ページ) こういった水産養殖で使用される抗菌剤の対象疾病は、レンサ球菌症、ビブリオ症、類結節症が主な病気となっております、教科書ベースでございますが、こちらに示したそれぞれの病原菌がブリ類等のスズキ目の魚類から分離されます。

(6ページ) こういった養殖水産動物における薬剤耐性菌の出現状況につきましては、農林水産省でモニタリングが実施されております。このうち上の2つが病魚のモニタリングで、もう1つが水産養殖環境由来の腸炎ビブリオでモニタリングが実施されております。

また、補足になりますが、食品安全委員会で養殖魚における薬剤耐性菌の出現実態を調査するためのプロトコルを作成した際に、試行的に健康な魚(ブリ)から薬剤耐性菌を分離したデータもございます。こちらのデータはタブレットに入れており、今後の評価で活用できるデータかなと思っております。

事務局からは以上です。

○田村座長 事務局から、これまでの状況や水産の背景について説明がありました。

何か御質問がありましたら、お願いします。

○池専門参考人 この2~3枚前の表のバツテンは、使っていないという意味ですか。

○大倉課長補佐 はい。

○池専門参考人 わかりました。

○田村座長 ほかに何かございますでしょうか。

それでは、ただいま現状について説明いただいたのですが、本ワーキンググループでは養殖水産動物についての評価の事例がありませんので、専門参考人から、水産養殖全般については東京海洋大学の廣野先生、現場での感染症を含む疾病の発生及びその対応については大分県の福田先生、水圏環境における薬剤耐性菌については愛媛大学の鈴木先生から御講演をいただきたいと思っております。

先生方の御所属については、名簿に記載しておりますので、御覧いただければと思います。

なお、時間は20分程度で、質疑は3名が終わったところで時間をとりたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

それでは、廣野先生、お願いいたします。

○廣野専門参考人 (資料3に基づいて説明。)

○田村座長 どうもありがとうございます。

質問は後でということで、次に、福田先生、お願いします。

○福田専門参考人 (資料4に基づいて説明。)

○田村座長 どうもありがとうございます。

それでは、鈴木先生、お願いできますか。

○鈴木専門参考人 (資料5に基づいて説明。)

○田村座長 どうもありがとうございます。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。

場所の入れかえ等がございますので、10分ほど休憩を入れさせていただければと思いま

す。あちらの時計で16時10分から始めさせていただければと思います。

(休 憩)

○田村座長 それでは、時間になりましたので、ただいま3名の先生に御講演いただいたのですが、質問の時間をとりたいと思います。水産系の話を聞く機会は余りないと思いますので、ぜひ質問していただければと思います。

それでは、私から廣野先生に。

私の認識だと、魚類の病原細菌で公衆衛生上問題になる菌は非常に少ないということはずっと青木先生から聞いていたのですが、その辺の見解を教えてください。

○廣野専門参考人 同じ種類でヒトでも下痢を起こしたりとかというので、運動性エロモナス等がありますが、同一種であってもタイプが恐らく違うので、例えば、実験的に魚に病原性を示す運動性エロモナスをマウスに打っても、そんなに病原性はない。ヒトの下痢の原因として分離された*Aeromonas*を魚に感染実験をしても、そんなにLD₅₀は高くないということで、種は同じであっても人魚（じんぎょ）共通感染症とはされていなくて、私が知る限り、人魚共通感染症として知られているのは*Mycobacterium marinum*ぐらいだと思います。

○田村座長 ありがとうございます。

私もそのように聞きました。

ほかに何か御質問はありますでしょうか。

○池専門参考人 全体の話になるかもしれませんが、余り日常的に親しみのある菌ではないので、いつも疑問に思うのですが、海の環境と魚特異的な細菌というのが、環境あるいは魚の常在菌として、それが抗生物質の投与によって常在菌の中で耐性菌が選択されるのか、その区分けは難しいと思うのです。海水のそういった環境の中の菌が似ているのか、例えばヒトとか動物だと非常にクリアにできるのですが、その辺を私たちはどう理解すればいいのか、あるいはどう区別すればいいのか。

例えばヒトの場合、常在細菌は、日和見感染菌として非常に耐性菌としては影響してくるわけです。ヒトに投与した結果、ヒトの腸内で菌が選択されて、それが今、世界的に問題になっていると、非常にわかりやすい問題がある。

ところが、同じような形で魚類においてそういうことが応用できるのかどうか。3人の先生の全体に通じる質問になるかと思うのですが、その辺、何かサジェスションがあれば、ありがたいと思ったのです。こういう菌は魚類特異的なので、魚類の中で選択されて、それを一つの指標として見られますよというようなものがあるかどうか。

○廣野専門参考人 回答するのはすごく難しいと思うのですが、先ほど私の話の中でもお話ししましたが、まず、魚と一くくりにしてしまうと、それはかなり難しいのかなと思っています。

魚でもたいとスズキとマグロでは違ってくる場所もあるのですが、メタゲノムなどを

すると、メジャーな菌というのはある程度共通していたりはするのですが、では、次に、それらが耐性と結びついていくのかということころは、まだ研究は殆どされていなくて、鈴木先生たちのグループが環境に存在するような耐性遺伝子との関係というのを進められているぐらいで、海外でも魚病細菌との関係の研究例というのは私は存じ上げないところでは。

鈴木先生、いかがですか。

○鈴木専門参考人 私が先ほども話したのですが、培養できる病原菌と環境中にいる菌というのはまたちょっと別で、環境中にいる菌のほうがもちろん圧倒的に数は多い。培養できない菌は99.9%あるわけで、圧倒的に多いわけです。

彼らも実は耐性遺伝子を持っているのです。ただし、薬剤耐性を調べましようといったら、みんな、薬があっても生きてくるものを「耐性菌」と呼んでいるわけです。ということは、最初から生きてこない菌というのはアウトオブ眼中なのです。入っていないのです。でも、彼らは持っているのです。それをどう評価するかということなのです。

だから、私は「耐性遺伝子」と言っても「耐性菌」というのは余り使わない言葉なのですが、それは乗り物が何であっても、中にある遺伝子は乗客なのです。菌やプラスミドは、タクシーやバスであると私は思っているのです。そこに乗る人はしょっちゅう変わるという考え方なのです。

ですから、バスと中の乗客を一緒に考えているのが一般的な薬剤耐性菌の考え方なのです。そこをどう判断するかということなのです。そこが環境から来るのか、あるいは環境に出ていくのか、起源はどちらなのだといったときに、それをどう考えるかということだと思ふのです。

○池専門参考人 同じことで、鈴木先生の仕事だと海水中のDNAを見えていますよね。かなりの仕事として、海水中にいる薬剤耐性DNAを検出して、こういった中にテトラサイクリン耐性遺伝子があるとか、このような解析をされていると理解したのですが、それではよろしいのでしょうか。

○鈴木専門参考人 はい。結構です。

○池専門参考人 そのDNAはどこから来たかはわからない。魚から来たのか、もともと自然界にいるものなのか、いろいろなファクター、Hot spotとしていろいろな図が出ていましたね。

○鈴木専門参考人 DNAとしてとってきているだけなので。

○池専門参考人 ということであって、だけれども、それは薬を使った結果、選択されるものではないですね。

○鈴木専門参考人 はい。薬も一緒に測ってしまして、薬は殆ど出ないところでも出てきますので、薬の選択で増えるという環境ですね。

○池専門参考人 環境にそういうものがあるというデータだと理解していいですね。

○鈴木専門参考人 そうです。環境にそれだけ高濃度の薬が出ていくというのは、養豚場の排水ぐらいです。普通は余り出ないです。あったところで、東南アジアの垂れ流しのと

ころでも、薬の量が二桁のナノグラム・パー・リットルぐらいです。1 µg/Lでとれたら、環境中の薬の濃度としては相当高い濃度です。だから、特に我々、八丈島の沖へ行ったら、当然、薬なんかはありませんが、薬剤耐性遺伝子をとれます。

○池専門参考人 遺伝子はね。

○鈴木専門参考人 はい。

○田村座長 だんだん核心になってきました。

どうぞ。

○砂川専門委員 廣野先生の御講演の中で、かつては多剤耐性菌は普通だったけれども、どんどん減ってきているという御説明の中で、ワクチンの使用にかなり言及されておられたかと思います。

その後の先生方の説明を聞くと、かなり複雑なのだろうと思うので、簡単にはなかなか結論づけられないのだろうと思うのですが、先ほどの問題になるような病原菌というか、そういったものの数が少ないのかもというあたりの話もあったので、それにも関連しているのかもしれないのですが、結局、今使われているワクチンというのが、問題になる菌においては、かなりカバーしてしまっているという理解でいいのですか。

○廣野専門参考人 不活化ワクチンで効果がある病原微生物に関しては、かなりワクチンは開発されて承認されているのですが、不活化ワクチンで効果が見られないような魚病細菌はまだ存在していますので、そういったものに関しては、大学とかメーカーのほうで研究を進めているところではあるのですが、ただ、ブリ養殖とかマダイ養殖が日本でもすごく増えてきたときに問題になった、レンサ球菌症だとか類結症だとかビブリオ病に関してのワクチンというのは、今はもう承認されて使われているということです。

○砂川専門委員 ありがとうございます。

ということは、ワクチンの量が多くなってきたから、全体として下がってきたというのは、やはりワクチンが効いている菌が下がってきて、全体の問題としては低くなっているということなののでしょうか。

○廣野専門参考人 はい。私はそのように理解していますし、大分の福田先生の御紹介でも、大分の福田先生のところみたいに、ずっと長く疫学調査でデータをとったりされている県というのは殆どないのですが、大分県みたいにずっとされているところのデータを見る限りでは、そういう傾向があるのかなと考えております。

○田村座長 ほかに何かございますか。

○池専門参考人 大分のお話で、ワクチンは細菌のどういう抗原をターゲットにしているのですか。ワクチンの抗原のターゲットというのは、それぞれの菌によって違うのですか。別の血清型が増えてくるとかいうお話もあったのですが。

○福田専門参考人 どのような抗原が感染防御に関係しているかは情報が少ないのですが、現時点で使用されているものは全てホルマリン不活化ワクチンなので、菌体全体が抗原として認識されていると思います。

ただ、先ほど紹介した *Lactococcus garvieae* に関しては、数年前に従来のワクチンが効

かない血清型2型が出現し、早急にそれに対応するワクチンは販売されてはいるのですが、その効果が現れるまでにどうしても抗菌剤の使用量が増加するという現象はありますので、ワクチンがある感染症についても、抗原型の変異がないか監視することは非常に重要であると我々は思っております。

○池専門参考人 世の中、ワクチンが善人で、抗生物質は悪人というような雰囲気がありまして、ところが、ワクチンの問題というのは、先生の指摘もあったのですが、あるものを叩くと必ず別のものが増えてくるというような、恐らく今後、そういった問題が出てくるのではないかという感じはするのですが、魚の世界では、ワクチンの負の影響といったものはいかがですか。

○福田専門参考人 基本的に抗原変異は起こり得ると思いますので、とにかく注意深く、養殖業を監視するというか、指導という形をとって、できるだけ情報を収集することが非常に重要なことと思っています。ワクチンの普及で養殖業に何か悪いことが起こったとは個人的には感じておりません。

○池専門参考人 わかりました。

○田村座長 何かほかにありますか。

○荒川専門委員 魚の病原菌のことはよく知らないのですが、教えてもらいたいのですが、*Vibrio*が幾つかありますが、例えば、魚類から来る *Vibrio vulnificus*とか、そういうものがあるのですが、それは魚には病気を起こさない菌という理解でよろしいでしょうか。

○廣野専門参考人 *Vibrio vulnificus*でも、日本では殆ど報告はないと私は思うのですが、東南アジアですと、*Vibrio vulnificus*が魚にビブリオ病と言っているような病気を起こす報告はそれなりの数あります。論文としても出ております。

○荒川専門委員 *Lactococcus garvieae*はヒトの心内膜炎の原因の菌としてちょくちょく報告されているのですが、実際は医療の臨床現場ではこの *Lactococcus garvieae*を同定できないのです。自動の機械でやろうと思うと、*Enterococcus*とか *Streptococcus*というような形で同定されてしまって、余りヒトの病原菌として認知されていないのですが、この菌を一番簡単に見きわめるいい方法があれば、教えてもらいたいのです。

○福田専門参考人 我々は、直接魚から分離培養をして抗血清と反応させるか、もしくはコロニーPCRで同定するという方法を使っていますが、たくさんの菌の中から、例えば糞便などから見つけるというのはなかなか大変なことかなと思います。

○荒川専門委員 そうですね。だから、例えば心内膜炎の患者の検体から、*Enterococcus*とか *Streptococcus*で同定不能というような菌が出た場合は、その血清があるわけですね。

○福田専門参考人 ただし、恐らく陸上動物だとか、あるいは乳製品などから分離される *Lactococcus garvieae*は、魚類から分離される菌と抗原型が全く違うと思いますので、我々が魚病の分野で使っている抗血清とは全く反応しないと思います。

○荒川専門委員 鈴木先生にお尋ねしたいのですが、先ほどの *intI1* (インテグラーゼ遺伝子) を指標にして調べていかれるというのは非常におもしろい発想だと思うのですが、インテグロン以外に、耐性遺伝子はそれだけで動いているわけではなくて、トランスポゾン

や挿入配列と一緒に動いていますから、そういうもののパターンがヒトと水産物などでどのように違うのか。そのような比較をされた場合は、やはりよく似ているとか違うとかというのはわかるのでしょうか。

○鈴木専門参考人 多分、出るとは思うのですが、おっしゃるとおりだと思のですが、去年、今まで出た論文の数を全部調べたのです。そうすると、*intI1*とほかの耐性遺伝子の相関があるというのが一番多いのです。それはパブリッシュされたものを見ただけなのですが、トランスポゾンにはトランスポゾンで論文はあるのですが、相関を見てくると余りきれいに出ない。

ということは、いろいろな人が目をつけているところが違うのか、あるいはトランスポゾン、*tnpA*とか、そういうものがいっぱいありますが、それとほかの耐性遺伝子との相関が意外とないのかなという気がしたので、私は*intI1*にターゲットを絞ろうかなと思っている段階です。意外とちゃんとやってみると、先生おっしゃるとおり、いろいろな飛ばす可動性遺伝因子で相関はあると思いますが、*intI1*というのは論文の数で私は判断しただけです。

○荒川専門委員 論文に出ているデータ以外に、最近、データベースにたくさんゲノムのドラフトデータが出ていますよね。そういうものを調べてみたりすると、どうでしょうか。

○鈴木専門参考人 それで見ました。

○今田専門委員 福田先生に質問なのですが、いただいた資料の3ページ目の下のほうの図を見ると、注射器みたいな接種作業の機械があると思うのですが、これを使ってやると、すごく時間というか、手が腱鞘炎になるのではないかと、そのように思うのですが、人間のようにつづつワクチンを打たなければいけないのでしょうか。例えば、オートマチックで魚が流れていって、針が入っていってというような機械というのはないものなのでしょうか。私、その辺は素人なので、わからないのですが。

○福田専門参考人 一時期、自動接種装置なる機械が開発されて、販売されたことがございます。数台売れたと私は認識しているのですが、使った方が、魚の挿入方向を気にしながらやると作業効率が非常に悪いということと、人間の手でやると、例えば、これを10台買うと10人で接種できるのですが、数十万円する機械を何台も買えないので、結局、効率がいいのは手打ちという形になっています。

私が知る限り、腱鞘炎になったという方は存じ上げないのですが、従業員の中にいいかげんな方がおられると、スピードを上げるために十分接種できていないことがあるのではないかと疑いもあるケースがあるので、そこは実際には講習会等で、厳しくというか、特に管理者の方に注意するようというお話はさせていただいています。

○今田専門委員 部分というのもあると思うのですが、魚のどの部分が一番いいのですか。

○福田専門参考人 一番よく接種されるのはブリなので、おなかを上にとすると、中央付近にある腹びれというひれの先端付近に針を刺して引き金を引くという形になります。魚のサイズに合わせて、ちょうど腹腔を通過して内臓を傷つけないような数種類の長さの針が売られていて、魚のサイズに合わせて針の種類を変えて打つという形をとっています。

○今田専門委員 そうすると、なおさらオートマチックというのは難しいということですよ。魚の大きさによっても違うし、うまく腹びれのところを探らなければいけないという問題もありますものね。

○福田専門参考人 それは恐らく調整はできていたと思うのですが、やはり値段の問題と、設備が大きくなるので、どうしても台数に制限があるということになると思います。

○今田専門委員 ありがとうございます。

○田村座長 ほかによろしいですか。

○豊福専門委員 だんだん混乱してきたのですが、鈴木先生のまとめの14ページを見ると、マダイの腸内について、テトラサイクリンの耐性に関して見ると、腸内細菌の中で耐性遺伝子は差がないし、細菌叢も変わらないし、海水中でも、1回目では差があるけれども、長期的に見ると差がないと。ということは、この実験系では薬剤を使っても耐性遺伝子に差はないということなのですか。

○鈴木専門参考人 そういうことです。特にControlとLとHYを見ても、それほどその間での違いがないということは、薬の効果は余りないということだと思います。

○豊福専門委員 テトラサイクリンを投与しても、耐性遺伝子に対しての影響は差がないと。

○鈴木専門参考人 はい。というのは、これは病気の魚でやっているわけではなくて、健康な魚でやっているわけです。ですから、もし病原菌が入ってくると、病原菌がやられてくるので、薬は効くでしょうから違いが出てくると思うのですが、これは健康な魚に、つまり、広い意味で、実験自体が毒性試験みたいな感じだと思うのですが、そうすると、健康な腸内細菌には余り影響はないよと。影響ないとは言えないのですが、明確に違いは出てこないということなのです。

○豊福専門委員 では、例えば、もし仮に病気のマダイに同じような実験をして、今回の場合、腸内にいる菌で見えています、病気を起こしているような菌で見えれば、差は出てくる可能性はあるのですか。

○鈴木専門参考人 病気を起こした菌にテトラサイクリンを投与して、投与しないグループをつくってですか。短期だったらできる実験だとは思いますが、どうなのですかね。

○豊福専門委員 そういう報告はないのですか。

○鈴木専門参考人 私は聞いたことがないです。というか、病気になったら魚が餌を食べませんので、注射で打つということになりまして、それはちょっと現実的ではないですね。

○豊福専門委員 そうすると、廣野先生のまとめにありますように、2000年以前は多剤耐性菌が普通だったのは、どうしてこうなっていたのですか。

○廣野専門参考人 その当時考えられていたことは、薬を投与することによって病原菌を叩きに行くわけですが、その病原菌の中で耐性遺伝子を持っているものが生き残って、それが広がっていく。なので、もしかしたら、耐性遺伝子と耐性菌の動きは違うのかもしれない。

○鈴木専門参考人 今回の私の実験は、いわゆるバックグラウンドを見ていると思ってい

ただいたら良いと思うのですが、そこに病原菌が来ると、バックグラウンドで何か耐性遺伝子を持っていたら、それが病原菌に移って、効かなくなってメジャーになってしまう。それを分離してくると、プラスミドを持っていた病原菌がとれてきたということだと思っ

○池専門参考人 ただ、耐性遺伝子が海水中にいるというのはわかったのですが、インテグロンに注目しているというのもわかったのですが、もしそれが魚に影響するようでしたら、魚のこういった対象になる菌が、そういったDNAをuptakeする形質転換の機構がないと、それが入っていかないですね。

○鈴木専門参考人 はい。菌から菌へということですね。

○池専門参考人 いや、DNAが直接菌に入っていくという機構がないとね。先生が注目されていることは、環境のそういった薬剤耐性菌が海水中にいる菌に果たして影響するかどうかという問題になってくるかと思うのですが、取り込む機構がないと恐らくそれは起きないであろうということが、起きるということですか。それは一つの大きな問題で、環境にあるからといって、それが海水中の菌に取り込まれるかどうかは、また別の問題ですね。

○鈴木専門参考人 そうですね。

○池専門参考人 もう一つ、廣野先生が最初に言っていた、プラスミドの構造は似ているという論文があるというお話ですが、その論文は、海水中の魚類細菌におけるグラム陰性菌の伝達性プラスミドの構造と理解していいでしょうか。

○鈴木専門参考人 そうです。

○池専門参考人 わかりました。

○田村座長 福田先生に一つ質問があるのですが、今、魚類に抗菌薬を予防的に使うという使い方というのは、どういう状況なのでしょう。

○福田専門参考人 基本的に予防的というか、病気の発生を確認せずに投薬することはありません。ただし、本日紹介した中でノカルジア症がありますが、これに関しては、病状が進行した場合に投薬しても殆ど効果がないので、できるだけ早期発見で投薬したいということがあります。

ですから、自分のところの小割の中で病気が出ていなくても、例えば近隣の業者さんで発生が見られるというときには、その時点で投薬されることはあるかと思いますが、基本的には、それ以外の病気に関しては、自分のところの小割の中に最初の病魚を発見してからという形をとっていると思います。

○田村座長 ありがとうございます。

それでは、よろしいですか。

どうもありがとうございました。

それでは、事務局から、検討に当たっての整理を要する事項について説明をお願いします。

○大倉課長補佐 それでは、お手元の最初の資料2の8ページ、後ろから2枚目ですが「評価を始める前に整理を要する事項」というスライドを御覧いただきながら、簡単に御説明

をさせていただきたいと思います。

先ほど事務局から御説明した後、先生方から御講演いただいた内容から、家畜とはやはり全く状況が違う、得られているデータも家畜の評価時のようなレベルのものはない状況なのですが、行動計画でも水産について評価を進めるとしたことや、今後、テトラサイクリン系とマクロライド系の水産の評価を別途するとしている状況から、評価を進めるべく検討をさせていただきたいと思っております。

本日は、評価の検討をするに当たって、先生方の御意見をお伺いしたいポイントは大きく3つございます。それがここに記載をしております3つです。

1つ目が「評価対象抗菌性物質」です。先ほど申しましたように、今、幾つか紹介がありました。狙上に上がっているのはマクロライド系、テトラサイクリン系、スルホンアミド系の3つでございます。あと、評価書のまとめ方をどうするかという点。

2つ目が「評価対象魚種」でございます。幾つか御紹介がありましたが、生産量やデータのavailabilityの点から、どのように考えるかということ。

3つ目が「魚の耐性率のデータ」でございます。先ほどいろいろ耐性遺伝子や耐性菌の状況がございましたが、現在、システムチックにモニタリングされているのは、JVARMの病魚と環境中の*Vibrio*という状況でございます。

○田村座長 水産の評価を進めるに当たっての整理を要する事項ということで、3つ挙げて説明していただきました。これについて、進めるに当たっての意見がありましたら、よろしく願います。

○大倉課長補佐 事務局から補足いたします。

こういった点は、今、事務局で思いつく点として挙げておりますが、先生方から、ほかの観点もあるのではないかとか、これも整理しておいたほうが良いということがあれば、お伺いしたいということで、今回、この会を設定させていただいております。御意見を頂戴できればありがたいです。よろしく願います。

○荒川専門委員 リンコマイシンはマクロライド系の中に含めるという理解でいいのでしょうか。

○大倉課長補佐 入らないという整理です。

○荒川専門委員 そうですか。リンコマイシンはかなり使われているのですが、今回の評価の対象には入れないのには何か理由があるのでしょうか。

○青山評価専門官 農林水産省から受けている評価要請に基づいてという意味で、今のところ、マクロライドは入る、リンコマイシンは入らないとなつてはいるのですが、家畜のマクロライドで先日まで先生方に御審議いただいたように、交差耐性がありますので、マクロライドを評価する過程では、リンコマイシンについても恐らく検討していく形になるかと思えます。

○田村座長 ほかに何かありますか。よろしいですか。

それでは、具体的な進め方について説明をお願いします。

○大倉課長補佐 先生方の中で、こういう状況ではなかなか評価ができないという御意見

があれば、またどういったデータが必要かということを考えなければいけないのですが、現在の状況で評価の検討を進めることができそうということでありまして、次のページに行っていただきまして「評価を行う場合の方向性」を具体的に挙げさせていただいております。

まず、1点目ですが、スルフォンアミド、テトラサイクリン、マクロライド、それぞれ今までは系統ごとに評価書を作成してきたところですが、なかなかデータもないということで、魚類で一つの評価書として審議を進めることができるかということが1点目。

2つ目は、対象なのですが、先ほど御紹介があったように、殆どが海水魚という状況でございます。また、スズキ目とかタイという御紹介もありましたが、メインになるところはブリやブリ類が対象魚種になります。

評価をする場合は、今あるデータで検討を進めるということになりますが、評価の考え方、こちらに関しましては、これまでと同様だと思っております。

すなわち、まず、テトラサイクリンの評価のときに、ハザードの特定に係る検討の整理をしたのが御記憶におありの先生方もいらっしゃるかと思いますが、魚の有効菌種、魚由来の食中毒細菌、対象抗菌剤のヒトでの治療対象の病原菌を全て挙げてみる。これら全てにマル・バツをつけてみて、全てがマルになる菌というのが、魚に抗菌剤を使用したことにより選択された薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播した場合に、ヒトで感染症を起こして、それがヒトの医療に影響を与える可能性のあるハザードとなります。全てがマルになる菌がないということであれば、それは現時点では特定すべきハザードはないということになるという整理でございます。

そういった表を整理した上で全てがマルになるものがあれば、そのハザードについて、その後の発生評価、暴露評価、影響評価を得られている知見・データの範囲内で実施するということでございます。

また、その中で、先ほどから申しておりますように、家畜とは大分状況が違い、データも十分にあるわけではないということもございまして、評価を進めていく中で、どういったデータギャップがあるかということをはっきりとしていくということも、今回の評価を進めるに当たっての課題だと考えております。

○田村座長 今、説明していただいたのは、評価をするということでの話ですが、本日3人の先生に意見を伺って、今のところ、評価は難しいのではないかなど、いろいろ意見があるかと思いますが、その辺について何か御意見がありましたらお願いします。

○豊福専門委員 口火を切らせていただきますが、先ほどの鈴木先生のスライドの30枚目では、結局、我々のところでやるのは、魚があつて、これを食品として流通したときに、食べて暴露するリスクということなのですが、ここが動物とは全然違う。そのときに、どういうメカニズムでヒトに対してリスクがあるかというのを、1回フローみたいなものを描いてみないと評価できないのではないかと思うのです。

ここにあるように、例えば、魚の有効菌種だ、食中毒細菌だ、人の病原菌だという話の前に、どういうメカニズムでリスクが増えたり減ったりするのかみたいなことを考えられ

るのか、あるいはそれをサポートするようなデータがあるのかみたいなことを考えて、場合によってはできませんという話なのかもしれないし、ここら辺を最初に議論したほうがいいのではないかなと個人的には思います。

それが最初で、魚が先か、海水が先か、あるいは魚も、例えば、MRLを設定するときは、日本はたしか魚の目（もく）毎で設定していると思うのですが、恐らく目（もく）のほうがいいのかなとは思いますが、その前に、フローみたいなものでどういうメカニズムで何が起きるかというのを1回整理するのが先ではないかなと思います。

○田村座長 どうもありがとうございます。

今の御意見は、評価するか、しないかという議論を先に進めると。その後に、進めるに当たってはどうか検討するという流れではどうかという話でした。

ほかに御意見はありますか。

○鈴木専門参考人 皆さんにお聞きしたいのですが、例えば獣医の臨床のほうでリスク評価をするときに、遺伝子の伝達という項目は上がってこないのでしょうか。

○大倉課長補佐 指針上は、遺伝子は可能性があれば考慮するということになっておりますが、これまで遺伝子が対象になったことはございません。

○鈴木専門参考人 そうですか。わかりました。

○大倉課長補佐 考慮はするということになってはいますが、これまでの評価の中で、遺伝子がハザードそのものになったことはございません。

○鈴木専門参考人 先ほどの説明の3つ、魚の有効菌種と食中毒菌とヒトの病原菌、これは3つともにマルがつくといったら、*Vibrio parahaemolyticus*ぐらいではないかと思うのですが。先ほどの私の30枚目のスライドでいくと、魚も含めてですが、魚周辺の菌とヒトの菌では環境が全く違うので、同じものが行ったり来たりして、両方で暮らすということはないのです。

ただ、先ほど廣野さんが言ったように、同じプラスミドがヒトでも魚でもとれるわけです。それはどういうことかということ、乗り物が変わっているだけで、遺伝子が行ったり来たりしているのです。だから、そういうところを考慮していかないと、リスク評価は全部しなくて良いというか、対象になるものがないという結論になるのだと思うのですが。

○青山評価専門官 ハザードとして耐性遺伝子を含めるかどうかを考慮するというのがまず指針にあって、ハザードにしたことは確かに今までないのですが、その代わりに指標細菌というものが家畜ではありますので、例えば耐性遺伝子の伝達の検討をするときには、腸球菌が指標細菌として考慮対象になって、ハザードとして特定されたりすることがあるのです。

腸球菌の検討の中では、家畜の中では耐性遺伝子の伝達もありますので、食中毒菌でなくても、動物の中で耐性遺伝子を伝達し得る菌だという形で考慮しています。

腸球菌以上にリスクが大きいものが想定されるのであれば、それも多分ハザードの特定の中で考慮するのだと思うのですが、水産物の場合は動物と全く状況が違うということであれば、魚のそういう常在菌的なものを検討したり、鈴木先生から御助言などをいただき

ながら、耐性遺伝子をハザードとして特定し得るのかということを検討したりする流れになるのかなと思います。

○鈴木専門参考人 わかりました。

○池専門参考人 先ほどのR-プラスミドの構造が似ているというのは、基本的に似ていると思うのです。というのは、トランスファーの領域というのは、恐らくグラム陰性菌のR-プラスミドの構造と殆ど同じだと。ただ、問題は、海水中あるいは魚類の細菌における耐性遺伝子の起源がどこかというのは、多分、わからない。それを一般的な伝達性プラスミドの上にコードされてきているという過程はあるでしょうが、魚類における耐性遺伝子の起源は何かというのは一つの課題になるかなと思って聞いておりました。

○田村座長 それと、これはあくまで食品媒介性の話なので、遺伝子だけをハザードというのはなかなか難しいのかなという気もするのですが、その辺、先ほどの説明ですと、指標菌という想定がなかなかできないという条件下で、どのような評価をしていくかというのがあるかなと思うのですが。

○佐藤委員長 素人から質問なのですが、鈴木先生がおっしゃっている遺伝子というのは、遺伝子が裸で環境中にいるという意味なのですか、それとも、細菌の中にもいるけれども、その細菌はよくわかっていないという意味でおっしゃっているのですか。

○鈴木専門参考人 後者のほうが多いと思います。だから、裸でいることもあります、それはもうなくなっていくか、あるいは運よくほかの菌に取り込まれて使われるかなのですが、それはもう確率的には非常に低くて、やはりじっとしている菌、サイレント・マジョリティーがいかにか多いか。それらからどこかへ移っていくという想定です。

○池専門参考人 このデータは環境中のDNAを見ていたのではないのですか。そう理解したのですが。

○鈴木専門参考人 0.2 μmのフィルター上に乗ったDNAです。裸のDNAももちろんaggregateして乗っかりますが、多くは菌あるいは何かにくっついた状態です。そこには何があるかはわかりません。

○田村座長 それのほとんどが難培養菌ですよ。

ほかに何か御意見ありますでしょうか。

○荒川専門委員 先ほど御指摘があったように、やはりヒトと魚との間でいろいろな菌が遺伝子を伝達する、しないという話があると思うのですが、それぞれのステップで想定される伝達の経路を幾つか仮説としてつくってみて、それぞれの経路でどのぐらいの文献が発表されているのかということをもっと調べて、それが一定の数あれば評価ができるし、なければ、なかなか評価が難しいということになるだろうし、あるいは少し研究みたいな形で調べてみると、その辺のデータの不足部分が補えるというのであれば、そういうことをした後に評価をするとか、いろいろなやり方があるのかなと思うのです。とりあえず現状、どのぐらいのデータがあるのかということは大事なことだと思いますので、その下調べからしてみるとというのが良いかなと思うのです。

○鈴木専門参考人 何年前かにうちで論文を出したときにそれをやったのですが、1990年

代から、海洋系の菌から大腸菌に遺伝子が飛ぶのは幾つかあるのです。うちでやったものでは、例えば *Vibrio* とか海洋性の *Photobacterium* から大腸菌には飛ぶが、*Enterococcus faecalis* には飛ばない。*Lactococcus garvieae* から大腸菌には飛ばないが、*Enterococcus* には飛ぶ。

つまり、球菌から球菌は飛びやすい。桿菌から桿菌へは飛びやすい。そのクロスは起きないという論文を2011年に出したのですが、それと似たようなものは幾つかばらばらと論文はありますが、今のところは殆どありません。うちのものも含めて全て実験系なのです。

なぜ現場でそれができないかという、やはりコピー数が少ないので、それをハイブリダイゼーションやFISH（蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション）で見るというのはなかなかできないというのが現状です。だから、実験的には幾らでも飛びますが、それをこういう評価に使うに良いのかという、私はちょっと疑問です。

○大倉課長補佐 先ほどからどういうフローがあるのかとか、細菌間の遺伝子伝達のお話もありますので、まずは事務局で表などを整理して、どういったものが考えられるのかといったことをお示しして、先生方にフローシナリオを御検討いただきたいと思います。

シナリオは、多分、実験系では何でも起こり得るのだと思うのです。ただ、それが実際に起こるのかというのはまた別の問題ということもございますので、事務局としては、一応シナリオは全部挙げますが、その中で、今あるデータも見ながら、引き続き先生方に御検討いただければと思っておりますが、いかがでしょうか。

○田村座長 今、事務局から提案がありましたが、そういう方向でよろしいでしょうか。

それでは、そのようにして進めたいと思います。

どうぞ。

○農林水産省 1つだけ廣野先生に聞いていいですか。

先ほどハザードの特定に係る検討の整理表作成の中で、魚で有効菌種がある、食中毒細菌があるということですが、それを魚でくくってしまっても大丈夫ですか。例えばブリで有効菌種があったとして、けれども、食中毒菌はない。マダイだと、食中毒菌はあるが、有効菌種はないとか、そういうクロスが起こったりするとか、細かく考えると起こってしまいそうな気がするのですが、そこはざっくり魚でまとめてしまって良いものか。先ほどの目（もく）の話にもなってくるのですが。

○廣野専門参考人 食べ物として「魚」としてくくっていいのではないかなと思うのですが。

○今田専門委員 その話だったら、例えば牛と豚と違いますよね。魚種が違うのを牛と豚と置きかえたらどうなのでしょう。そういう考え方だと思うのですが。魚も、ブリもいればタイもヒラメもいますよね。それが魚であって、我々が食べている鶏とか牛とか豚と同じかどうかということだと思っております。だから、全部同じ「魚」と十把一からげにするのはどうかなという気もします。

○田村座長 それは本当に難しいところで、データも少ない中でどういう評価をやっていくか。評価をやるとしたら、そういう点も検討する必要はあるかなと思います。

○大倉課長補佐　そうですね。先生方がおっしゃるように、現段階では、こういうものについて、こういうデータがあるということ整理して、その中で、今言えることは何かということをもまず言うことが一つ。

もう一つが、今ないものは何か、データギャップが何かということをはっきりとすることも今回の目的の一つなのかなと思っています。

○田村座長　よろしいですか。

それでは、事務局で整理していただいて、それからどうするかということを決めるということで、本日はこれで終わりたいと思います。

これで本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会といたします。どうもありがとうございました。

○大倉課長補佐　事務局から御連絡がございます。

本日御発表いただいた専門参考人の先生方、公表用資料の御確認をお願いしたいと思っておりますので、この後、少しお時間を頂戴できればと思います。

本日は、長時間どうもありがとうございました。

(了)