

# 乳児便の病原細菌検出による乳児突然死リスク因子解析

金沢大学医薬保健研究域医学系細菌学

藤永 由佳子

## 1. はじめに

乳児ボツリヌス症は、ボツリヌス菌(*Clostridium botulinum*)などの芽胞が腸内で発芽・増殖し、ボツリヌス毒素が産生され、本毒素による全身の筋肉の弛緩性麻痺、および重篤な場合は呼吸停止がおこる疾患である。乳児では腸内細菌叢が未発達であることが、大きな要因であると推測されているが、詳細は不明である。米国では年間100例以上の患者が報告されている。また欧米などの先進諸国の乳児の死亡原因の上位である乳幼児突然死症候群(Sudden infant death syndrome: SIDS)のおよそ10~20%から本菌が分離されており、本症との関連が疑われている。米国では、SIDS 280例中10例<sup>1)</sup>、スイスでは、59例中9例<sup>2)</sup>からボツリヌス菌/毒素が検出されている。一方、日本では、本菌及び毒素の検査が特定の大学および衛生研究所以外では不可能であることなどから、検査・診断体制が整っておらず、これまでに31例の乳児ボツリヌス症患者が報告されたのみであり、諸外国と大きな隔りがある。日本におけるSIDSは年間150例程度であり、乳児の死亡原因としては、先天奇形、呼吸障害に次いで第3位を占めている。SIDSにおいて腸内細菌を検査する体制は日本にはないため、SIDSと本症の関連性については、全く調査がなされていない。

本研究では、健常乳児糞便中において、ボツリヌス菌・毒素など、SIDSとの関連の可能性が考えられる細菌性病原因子の存在を調査し、我が国におけるSIDSのリスク因子としてのこれらの病原性細菌因子の関与についての重要な知見を得ることを目的とする。

## 2. 方法

我が国の健常乳児の糞便検体を採取し、乳児突然死の原因因子としての可能性が考えられるボツリヌス毒素および本毒素産生菌の存在を調査する。これらの病原因子が検出された検体については、必要に応じて糞便のメタゲノム解析を行ない、腸内細菌層の詳細な解析を行なうことにより、これら病原性細菌因子と腸内細菌叢の関連を解析する。市中病院(共同研究承諾済みである)にワクチン接種などの目的で来院した健常乳児の糞便が付着したおむつを母親より提供してもらおう<sup>\*1</sup>。病院にて、おむつから糞便を採取し、大阪大学微生物病研究所附属感染症研究所(ラボ異動後は金沢大学)に運搬する。当研究室の特定病原体等取扱施設<sup>\*2</sup>にて、糞便検体からの本菌の分離同定、毒素遺伝子・毒素タンパク質・毒素活性の検出を行なう。これらが検出された検体については、必要に応じて、糞便のメタゲノム解析を行なう。

<sup>\*1</sup> 事前に提供者(親)から文書にてインフォームド・コンセントを得る。また、上記の研究内容については、大阪大学の倫理委員会に申請・許可済みである。

<sup>\*2</sup> 大阪大学微生物病研究所の当研究室は特定病原体等取扱施設として、厚生労働省の認可を受けている。

## 3. 結果

申請者が平成27年8月に大阪大学から金沢大学に移動したため、本研究を遂行するために、金沢大学に特定病原体等取扱施設を新設することが必要になった。本施設としての必要条件を満たすための改装工事や必要機材購入を行い、申請後、平成28年4月に厚生労働省より許可された。また大阪の市中病院にて、本研究で用い

る糞便検体を一時保存するdeep freezerの設置、糞便採取用容器類の輸送を行った。糞便試料の採取・保存については、大阪大学倫理委員会に申請・許可された内容に従い開始した。現在、金沢大学倫理委員会にも同じ研究内容で申請中であり、許可が下りた段階で、金沢大学での研究を開始する予定である。

#### 4. まとめ

乳児ボツリヌス症は、乳児がボツリヌス毒素を産生する菌 (*C. botulinum* など) の芽胞を経口的に摂取した結果、腸管内で菌が発芽・増殖し、産生された毒素が体内に吸収されることによって発症する。欧米諸国において、本症とSIDSとの関連は本症の発見当初から注目され、欧米ではSIDSの10~20%からボツリヌス菌が検出されることが報告されている。一方、我が国ではボツリヌス菌・毒素の検査が煩雑であることおよび制度上の問題から、SIDSでボツリヌス毒素・菌が証明されたことはない。本研究では、日本で初めて健常乳児糞便中におけるボツリヌス菌・毒素など、SIDSとの関連の可能性が考えられる細菌性病原因子の存在の調査を開始した。申請者が大阪大学から金沢大学に移動しラボを新設したことから、本研究に必須である特定病原体等取扱施設の新規設営などを行った。また共同研究先の市中病院において糞便試料の採取・保存を開始した。今後は、金沢大学にて糞便試料の解析を進め、我が国におけるSIDSのリスク因子としてのこれらの病原性細菌因子の関与について明らかにしたい。

#### 5. 参考文献

- 1) Arnon SS, *et. al.*, Rev. Infect. Dis. 1979, 1, 614-624.
- 2) Sonnabend OA, *et. al.*, Lancet, 1985, 1, 237-241.