

抗生物質：動物生産への応用と薬剤耐性菌出現の問題

米 山 裕

東北大学大学院農学研究科 生物産業創成科学専攻 動物微生物学分野

1. ペニシリンの発見から抗生物質 発見の黄金時代へ

人類の歴史を医学的観点から捉えると感染症との戦いであったと言っても過言ではない。一つの歴史的事実であるスペインによるメキシコの征服は、スペイン人がもちこんだ病原因子による疫病の蔓延が原因であるといわれている。この病原因子がウイルスであるのか細菌であるのか未だ議論の余地があるところであるが、最近、*Salmonella enterica* serovar Paratyphi Cである可能性が指摘されている¹⁾。また、20世紀初頭までの歴史的な戦場では戦傷よりも細菌感染症で命を落とす兵士の数の方が多かった。この状況を一変させたのが第二次世界大戦中に開発されたペニシリンである。この化合物は、カビ (*Penicillium notatum*) が黄色ブドウ球菌に対する増殖阻害物質を分泌していることを偶然発見したフレミングによってペニシリンと名付けられた²⁾。しかし、彼の発見はフランスの医学生であったデュシェーヌの発見した細菌とカビとの間の拮抗現象の再発見であった³⁾。フレミングがペニシリンを発見した1929年当時、不安定な化合物であったペニシリンを細菌感染症治療薬として使用することができなかった。それから10年ほどしてチェーンとフローリーによってペニシリンが精製され医薬品としての価値が報告された⁴⁾。それに続いて、アメリカの微生物学者ワックスマンは、土壌微生物の抗菌活性を評価するスクリーニング法を確立し放線菌が作るストレプトマイシンを発見した。そして彼は、‘抗生物質 (Antibiotics) とは、微生物が生産し他の微生物の

発育を阻害する物質’ と定義した⁵⁾。

その後、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、エリスロマイシン、カナマイシンなど医療現場で使われているほぼ全てのクラスの抗生物質が1960年代までに見いだされ (ペニシリン発見からこの時期までを抗生物質発見の黄金時代とよぶ)、人々の医療に計り知れない恩恵をもたらした (図1)。

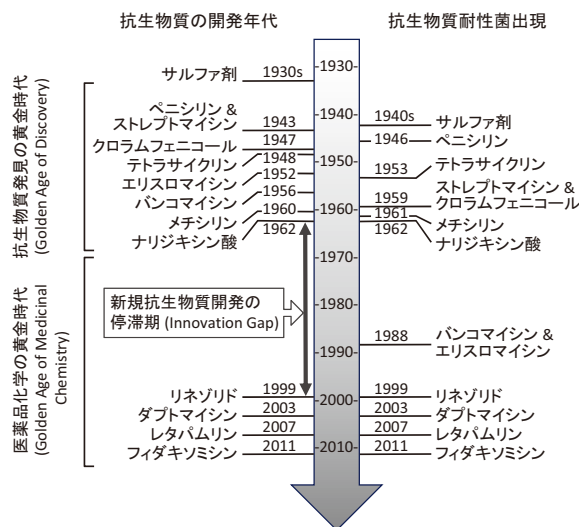


図1. 抗生物質開発の経緯と耐性菌出現

ペニシリンの発見から1960年代までに臨床で使用される重要な抗生物質が開発された。この時期は抗生物質発見の黄金時代 (Golden Age of Antibiotic Discovery) とよばれる。

ナリジキシム酸の開発 (1962年) からリネゾリドの開発 (1999年) までの間は新規骨格を有する抗生物質の開発はなかった。この期間は新規抗生物質開発の停滞期 (Innovation Gap) であり、既存の抗生物質を化学修飾することによって新しい抗生物質が開発されてきた。この時期は医薬品化学の黄金時代 (Golden Age of Antibiotic Medicinal Chemistry) とよばれる。(文献(40)の許諾を得て作成)

一方、細菌感染症の治療薬の開発は、ペニシリンの発見に先立つ20世紀初頭まで遡ることができる。エーリッヒは秦佐八郎の協力を得て膨大な数の染料をスクリーニングし、梅毒の治療薬であるサルバルサンを1910年に発見した。しかし、この化合物は梅毒の特効薬であったが一般細菌には効果を発揮せず毒性もあった。その後、ドーマクは赤色素の一つであるプロントジルが化膿連鎖球菌感染症に治療効果を示すことを発見した⁶⁾。この発見に続いてすぐフランスの化学者によってプロントジルの代謝産物であるスルホンアミドが活性本体であることが見いだされ、様々な誘導体が合成されサルファ剤として汎用されるようになった。サルファ剤は黄色ブドウ球菌を含む一般細菌にも有効な薬剤であり、エーリッヒが唱えた細菌感染症に対する化学療法剤の第一号といえるが、化学者が合成した化合物であり微生物由来ではないため、ワックスマンが定義した抗生物質とは異なる。

ペニシリンに続く多くの抗生物質が発見されて以降、有機合成化学の力で抗生物質を修飾した多くの誘導体が作られ、また、天然の抗生物質も最初から化学合成されるようになった。加えて、1962年に開発されたナリジキシン酸にはじまるキノロン剤、2000年に開発されたオキサゾリジノン、そして、化学療法剤の第一号であるサルファ剤は、化学者が完全合成した化合物であり、ワックスマンの提唱した狭義の‘抗生物質’ではないが、抗菌活性をもつ薬剤という意味で抗菌薬（抗菌剤、あるいは化学療法剤）という言葉が一般的に使われている。

2. 抗生物質の作用機構と耐性機構

(2-1) 作用機構

抗生物質にとって最も重要な性質である‘選択毒性’という概念を最初に提唱したエーリッヒは、微生物細胞に親和性が強く、動物組織・細胞に親和性が低い化学物質を探索すれば感染症を治療できると考えサルバルサンを発見した。原核生物である細菌と真核生物である動物は共通点もあるが、系統発生的に大きな隔たりがあり代謝経路など多くの点で異なっている。したがって、これらの相違点を標的とする化合物

は抗生物質としての活性を持つ可能性がある。

しかし興味深いことに、抗生物質発見の黄金時代を通じてこれまで数多くの抗生物質が見いだされてきたが、現在臨床的に使用されている抗生物質の作用機構は次の4つのメカニズムに集約される^{7,8)}(図2)。

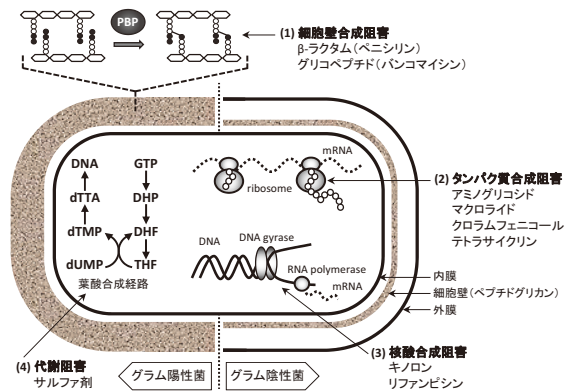


図2. 抗生物質の作用メカニズム

- (1) 細胞壁合成阻害：ペニシリンに代表されるβ-ラクタム系抗生物質はPBPに結合して、ペプチドグリカンの合成を阻害する。バンコマイシンに代表されるグリコペプチド系抗生物質はD-Ala-D-Alaのジペプチドに結合し架橋構造の形成を阻害する。
- (2) タンパク質合成阻害：クロラムフェニコールやエリスロマイシンはリボソームの大サブユニットに、アミノグリコシドやテトラサイクリンは小サブユニットに結合してタンパク質合成を阻害する。
- (3) 核酸合成阻害：キノロン系抗生物質はDNAジャイレースに、リファンピシンはRNAポリメラーゼに結合して核酸の合成を阻害する。
- (4) 代謝阻害：サルファ剤はジヒドロプロテイン酸合成酵素を阻害し、葉酸合成経路を阻害する。

PBP：ペニシリン結合タンパク質, DHP：ジヒドロプロテイン酸, DHF：ジヒドロ葉酸, THF：テトラヒドロ葉酸

1) 細胞壁合成阻害

ペニシリンを含むβ-ラクタム剤は、細菌の細胞壁構成成分であるペプチドグリカン合成の最終段階を触媒するトランスペプチダーゼ（ペニシリン結合タンパク質（PBP）ともよばれる）を阻害する。動物細胞はペプチドグリカンをもっていないので、β-ラクタム剤は選択毒性が非常に高く、安全性が最も高い抗生物質の一つである。

2) タンパク質合成阻害

タンパク質合成工場である細菌のリボソームは、50Sサブユニット（31個のタンパク質と2個のRNAである5S rRNAと23S rRNAからなる）と、30Sサ

ブユニット（21個のタンパク質と1個のRNAである16S rRNAからなる）とよばれる二つの構造体からなっている。タンパク質合成阻害剤のなかで、クロラムフェニコール、エリスロマイシンの標的は50Sサブユニットの23S rRNAであり、アミノグリコシド、テトラサイクリンの標的は30Sサブユニットの16S rRNAである。これらの抗生物質は翻訳過程の開始、伸長あるいは終結反応を阻害する。

3) 核酸（DNAおよびRNA）合成阻害

ナリジキシン酸以降開発された合成抗菌剤（キノロン剤ともよばれる）の標的はDNAジャイレース（DNAの切断・再結合を触媒しDNAのトポロジーを変化させるトポイソメラーゼの一つ）でありDNA複製を阻害する。また、抗結核薬として知られるリファンピシンは転写酵素であるRNAポリメラーゼを阻害する。

4) 代謝阻害（葉酸合成阻害）

細菌と動物細胞の代謝過程は多くの点で異なっているため抗生物質の標的となり得る酵素は多く存在する。しかし、現在使用されている抗生物質のなかで代謝阻害活性をもつものは葉酸合成酵素を標的とするサルファ剤だけである。サルファ剤の標的酵素が合成する葉酸は、核酸塩基やアミノ酸の一つであるメチオニン合成する酵素の補酵素として働くので、サルファ剤によって最終的には核酸合成やタンパク質合成が阻害される。

(2-2) 耐性機構

ペニシリンの発見者であるフレミングはノーベル賞受賞の際、「抗生物質が安易に使用され低濃度の抗生物質に細菌を曝すことによって耐性菌を生み出してしまふ危険性がある」と危惧を表明している。彼の予言は的中し、その後開発された抗生物質が臨床に導入された後数年以内にほぼすべての抗生物質に対する耐性菌が出現した⁹⁾。その中でもβ-ラクタム剤を分解するβ-ラクタマーゼにより耐性能を獲得した黄色ブドウ球菌に対し著効を示したメチシリンに耐性を示すメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）は、ほぼ全てのクラスの抗生物質に対して耐性を示す多剤耐性能を有しているため公衆衛生上大きな問題となっている。

抗生物質耐性の主要なメカニズムは次の3つに大別することができる^{7,8)}（図3）。

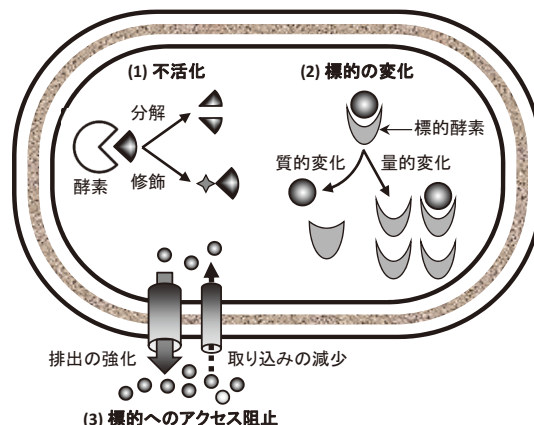


図3. 抗生物質の主な耐性メカニズム

- (1) 抗生物質の不活化：抗生物質を化学的に分解、あるいは修飾する酵素を生産して耐性能を獲得する。
- (2) 抗生物質の標的の変化：抗生物質の標的となる分子の構造を変化させる質的変化と、細胞内の標的分子数を増やす量的変化によって抗生物質の耐性能を獲得する。質的な変化の場合、標的は本来の酵素活性を保持している。
- (3) 抗生物質の標的へのアクセス阻止：多剤排出ポンプなどによって細胞内の抗生物質の排出を強化、あるいは抗生物質の細胞内への取り込みを抑制することで耐性能を獲得する。

- 1) 抗生物質の不活化（分解あるいは修飾）
- 2) 抗生物質の標的の変化（質的または量的変化）
- 3) 抗生物質の標的へのアクセス阻止（取り込みの減少あるいは排出の増強）

これらの耐性には細菌が元来有する自然耐性と獲得耐性の2つがある。後者の獲得耐性には、外部から伝播してきたプラスミドやトランスポゾンを受け取ることによって獲得する耐性と、染色体上の突然変異によって獲得する耐性がある。

これらの耐性（遺伝子）の起源は何であろうか。合成抗菌剤など化学者が完全合成した薬剤に対する耐性遺伝子を細菌が短期間で新たに作り出すことは考えられない。これらの耐性遺伝子は、抗生物質生産菌が自身の細胞を守るために長い進化の過程で獲得したシステムであると考えられている^{7,10)}。実際、抗生物質生産菌の自らが作る抗生物質に対する防御機構として、1) 抗生物質の不活性化、2) 標的の変化、そして、3) 抗生物質の排出が明らかとされており、これらの耐性遺伝子が水平伝播することによって耐性菌が出現してきたと考えられている¹⁰⁾。

3. 耐性菌の出現とそれがもたらす 公衆衛生上の危機

新規抗生物質が開発されたのち数年以内にその抗生物質に対する耐性菌が出現するという時間経過が通例であるが、1956年に開発されたバンコマイシンは例外の一つで、この抗生物質に対する耐性菌が出現したのは1980年代以降である。バンコマイシンの抗菌力は優れていたが副作用が他の抗生物質に比べ比較的強かったこと、そして、副作用の少ない有用な抗生物質が当時相次いで登場したことからバンコマイシンは臨床的に使用されなかった。このことがバンコマイシン耐性菌の出現までに時間を要した理由であり、多剤耐性能をもつMRSAに有効な‘最後の切り札’と言われたバンコマイシンが臨床で使用されるようになってから耐性菌が出現した¹¹⁾。

これらの耐性菌出現の問題は、抗生物質の乱用と誤った処方为主な理由であるが、後述のように畜産領域での抗生物質の多用も要因の一つと考えられている。この公衆衛生上の問題を放置することは、新規抗生物質の開発が滞っている現状を鑑みると、将来的にペニシリン発見以前の時代に逆戻りすると強い懸念が医療現場にある。実際、耐性菌問題の脅威に対するイギリス議会の報告によると、2050年の抗生物質耐性菌による死者の数は癌による死者の数を上回ることが予測されている¹²⁾。このような背景から、アメリカ公衆衛生局の疾病予防管理センターCDCが、耐性菌によるヒト感染症の蔓延が公衆衛生上最大の脅威となり得ると2013年に警鐘を鳴らした¹³⁾。続いて、2015年ドイツで開催された先進7カ国首脳会議で初めて耐性菌問題が取り上げられ、2016年の伊勢志摩サミットで国境を越えた国際的な耐性菌対策の必要性が認識されるに至っている。

4. 畜産領域での抗生物質の使用と 耐性菌出現のリスク

(4-1) 抗生物質の飼料添加による動物の成長促進効果の発見

ペニシリンが登場してまもない1940年代に抗生物質は家畜生産現場でも使われるようになった。ウシ

乳房炎にペニシリンの凍結乾燥品が投与されたのが最初で、これは抗生物質本来の目的である感染症治療のための使用であり、それまでの方法を遙かに凌ぐものであった¹⁴⁾。その後、ストレプトマイシンやオーレオマイシン（後にクロルテトラサイクリンとよばれた）が家禽に使用され、成長促進効果があることが見いだされた^{15,16)}。オーレオマイシンの成長促進効果は、ビタミンB₁₂に代わる安価な家禽飼料の代替添加物として、*Streptomyces aureofaciens*によるオーレオマイシン発酵生産の際にでる残渣を再利用することによって偶然見いだされたものである¹⁷⁾。この発見に続いて、家禽以外の経済動物であるブタとウシでもこの抗生物質の成長促進効果が見いだされた¹⁸⁻²²⁾。その後、抗生物質発見の黄金時代に開発された各種の抗生物質もオーレオマイシン同様に、経済動物に対する成長促進効果をもつことが見いだされた。このように、抗生物質を家畜飼料に添加する技術は、単位面積あたり高密度で経済動物を飼育する近代の集約的家畜生産システムの発展を支える重要な技術基盤となっている。

(4-2) 抗生物質の飼料添加による耐性菌出現のリスク

家畜の成長促進を目的とした抗生物質の飼料添加は、ヒトの医療現場での抗生物質使用に伴う耐性菌出現の場合と同様、家畜生産現場での耐性菌の出現が危惧されている。実際、七面鳥の飼料にストレプトマイシンを添加する実験で耐性菌の出現が報告されている²³⁾。その後、成長促進のために飼料に添加されていたアボパルシン（バンコマイシンの構造類縁体）に対する耐性能をもった腸球菌が畜産現場で見いだされ、この耐性菌がバンコマイシンにも交叉耐性を示すことが1987年に報告された。そして、この耐性能が伝達した中等度バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌が1996年に、高度耐性黄色ブドウ球菌が2002年に分離された¹¹⁾。この事実は、畜産現場での抗生物質の過剰な使用が公衆衛生上のリスクとなりうることを示している。

この畜産現場に由来する耐性菌がヒトに伝播することを強く示唆するデータが、近年の次世代シーケンス技術を駆使した膨大な細菌ゲノム情報の解析か

ら得られている。人畜共通感染症の重要な起因菌である黄色ブドウ球菌とサルモネラが、ヒトと動物の間を過去50年～100年の間に複数回伝播していることが示された²⁴⁾。興味深いことに、黄色ブドウ球菌の7つのハウスキーピング遺伝子の一部の塩基配列比較から、系統発生的にグループ化される分類群の一つであるクローナルコンプレックス398 (CC398) に属する黄色ブドウ球菌の起源は、ヒト由来のメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) であり、このMSSAが動物に伝播したのちメチシリン耐性を獲得してMRSAに変化したことが示されている²⁵⁾。さらに、このCC398に属する黄色ブドウ球菌のゲノム情報の詳細な解析の結果、家畜からヒトへの伝播の頻度がヒトから家畜への伝播より高いことが示唆されている²⁶⁾ (図4)。また、家畜へ与える抗生物質の使用に関するサーベイシステムが整備されているヨーロッパ諸国の調査において、抗生物質使用量と耐性菌出現の間に相関関係があることが報告されている²⁷⁾。

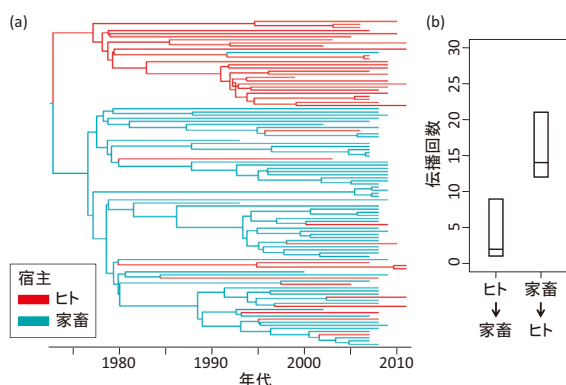


図4. 黄色ブドウ球菌のヒト・家畜間の伝播頻度の推定

- (a)クローナルコンプレックス398 (CC398) に属する黄色ブドウ球菌のコアゲノムを用いたBEAST解析により推定された進化系統樹。各枝の色は由来する宿主（ヒトは赤、家畜は水色）を表す。
- (b) BEAST解析により推定された宿主間の伝播回数の95%事後確率の範囲を表す（上限、下限、中央値を水平線で示す）。（文献26を参考にして作成）

5. 畜産領域における抗生物質使用の軽減化に向けた動向と課題

(5-1) 飼料添加抗生物質の削減に向けた取り組み
家畜を対象とした成長促進目的の抗生物質の使用

が公衆衛生上の脅威となりうるということが認識されつつある現状に先立つ1960年代、イギリス議会においてヒトの健康に悪影響を及ぼしうる耐性菌出現のリスクを低減するために、飼料への成長促進目的の抗生物質添加を制限する勧告（スワンレポート）が提出された²⁸⁾。その後、前述のようにバンコマイシン類縁体であるアポパルシンを飼料に添加していた農場由来の食肉からバンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE) が分離され、これと同じ型のVREがヒト患者からも分離されたことから、デンマークとドイツがそれぞれ1995年と1996年に相次いでアポパルシンの使用を禁止した。その後、ヨーロッパ諸国では予防原則に則って各種抗生物質の成長促進目的の使用を制限し、2006年にはこの目的の使用を全面的に禁止するに至った (表1)。

表1 畜産領域における抗生物質使用の軽減化に向けたEUおよび世界の対応

1969	スワンレポートが英国議会に提出され、家畜への成長促進目的の抗生物質の使用制限を勧告
1972-1974	ヨーロッパ諸国によるテトラサイクリン、ペニシリン、ストレプトマイシンの成長促進目的の飼料添加の制限
1986	スウェーデンは家畜への成長促進目的の抗生物質添加を禁止
1988	スウェーデンはすべての予防的抗生物質の使用を禁止
1994	デンマークは治療用抗生物質の獣医師からの直接販売を制限し抗生物質処方からの獣医師の利潤を禁止
1995	デンマークではアポパルシンのすべての使用を禁止
1996	ドイツでアポパルシンの使用を禁止
1997	EU域内でのアポパルシン使用の禁止、日本において飼料添加物としての指定が取り消し
1998	デンマークでのバージニアマイシンの使用禁止、フィンランドでのスピラマイシンの使用禁止
1999	EUでのオラキンドックスとカルバドックスの使用禁止、スウェーデンはすべての成長促進目的の抗生物質の禁止
2005	アメリカFDAはエンロフロキサシンの家畜への使用を禁止
2006	EUはすべての成長促進目的の抗生物質使用の禁止

全世界の抗生物質生産量の50%以上はヒト医療分野以外の領域、特に農業分野で使用されている²⁹⁾。使用量が最も多い国の一つであるアメリカにおいては、全抗生物質の年間使用量の80%以上が畜産領域で使用されており、その多くは成長促進目的で使われている³⁰⁾。一方、消費者の食品・食肉に対する安心・安全の意識の高まりは、畜産領域での成長促進目的の抗生物質使用の削減圧力の高まりとなっており、アメリカにおいても食品医薬品局FDAが、動物生産者に強制力はないものの抗生物質の使用制限に関する勧告を2012年に発し、2013年には抗生物質製

造企業に、「成長促進のための抗生物質使用に関するFDAからの認可」を受けているという表示を製品から外す勧告を出した³¹⁾。

日本においても飼料添加剤としてのアボパルシンの使用が1997年に禁止され、現時点では「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律」に基づいて、合成抗菌剤を含む23種類の抗生物質の飼料添加物としての使用が認められている（2016年3月23日時点）。日本でも今後は抗生物質の成長促進目的の使用制限への圧力が増すことが予想される。しかし、日本においては抗生物質に関する監督官庁が、動物用は農林水産省、医療用は厚生労働省というように、同じ抗生物質でも取り扱う省庁が異なるという問題があり、耐性菌問題に迅速に対応することが諸外国に比べ難しい面が否めない。

(5-2) 飼料添加抗生物質の制限に関する課題

家畜の成長促進目的のために飼料へ添加する抗生物質の使用量を削減するためには、動物飼料へ添加した抗生物質の使用量に関する正確なデータが必要である。しかし、抗生物質の使用に関するサーベイシステムが整っているヨーロッパ諸国は別として、アメリカをはじめ多くの国では飼料に添加される抗生物質の正確な使用量を把握することは不可能に近い³²⁾。その理由の一つは、成長促進目的の抗生物質を入手するために獣医師の処方が必要ではなく、家畜生産者が抗生物質を自由に購入できるからである³³⁾。さらに、抗生物質の製造企業、畜産農家、大規模畜産農場などは抗生物質の使用量を公表することに後ろ向きであることもその理由となっている。この飼料添加抗生物質の問題をさらに複雑化させている状況は、100カ国以上の国で抗生物質の使用に関する法的規制がまったくないことである³³⁾。このような背景にあつてごく最近、バイズ統計学モデルに基づく推定手法を用い、全世界の畜産領域での抗生物質の使用量の推計が行われた³⁴⁾。この報告によると2010年～2030年の間に家畜生産のための抗生物質使用量が67%増え、63,151±1,560トンから105,596±3,605トンに達すると予測されている。特に、BRICS諸国（ブラジル、ロシア、インド、中国、南アフリカ）において抗生物質に依存した集約的家畜

生産システムへの転換が進行しており、抗生物質使用量の大幅な増加が予測されている。この報告と関連して公衆衛生の観点から特に危惧されることは、成長促進目的の抗生物質使用の制限がほとんどない発展途上国の多くとBRICS諸国において多剤耐性菌が家畜から分離されているという事実である。

6. 畜産領域における抗生物質利用の展望

抗生物質の登場は人類の健康に計り知れない恩恵をもたらした。また、抗生物質の本来の目的である感染症の治療に用いる使い方とは異なる家畜の成長促進という新たな抗生物質の機能が見いだされ、現在の集約的家畜生産システムの重要な技術基盤となっている。しかしながら、前述のように畜産現場で使用する多量の抗生物質が原因となって出現する薬剤耐性菌によるリスクと、それがヒト社会に伝播して起こるパンデミックの危険性が危惧されることから、動物の成長促進のために飼料に添加する抗生物質の代替技術の開発が重要である。

この抗生物質に代わる技術を開発するためには抗生物質の成長促進効果のメカニズムを知ることが重要である。抗生物質の成長促進効果については、1) 作用メカニズムの異なる各種抗生物質で観察されること、2) 抗真菌薬、抗ウイルス薬では生長促進効果が認められないこと、3) 無菌動物に抗生物質を投与しても効果が認められないこと、4) 腸管吸収性のない抗生物質でも効果が認められること、などから腸内細菌叢へ何らかの影響を与えることがその成長促進効果の基盤となっているものと考えられる^{35,36)}。しかし、抗生物質の腸内細菌叢に及ぼす直接的作用に加え、抗生物質の宿主に及ぼす直接的・間接的作用もあることに加え、宿主と腸内細菌叢の相互作用は非常に複雑であることから、抗生物質の成長促進効果の科学的メカニズムは分かっていないのが現状である。

抗生物質の成長促進効果について、最近、低用量抗生物質を投与した幼弱期マウスを用いた興味あるデータが報告されている³⁶⁾。この研究において、抗生物質投与による腸内細菌叢の変化、糞便中の短鎖脂肪酸産生量の増加、宿主肝細胞の脂肪酸代謝関連

遺伝子の発現亢進が観察されたことから、抗生物質投与による脂肪の蓄積促進がマウスの増体効果をもたらしたと結論付けている(図5)。この知見は抗生物質の成長促進効果のメカニズムを科学的データに基づいて示した最初の例であるが、抗生物質の代替技術を安定した真に有効な技術として確立するためには、抗生物質の成長促進効果の詳細なメカニズムのさらなる解明が必要である³⁷⁾。

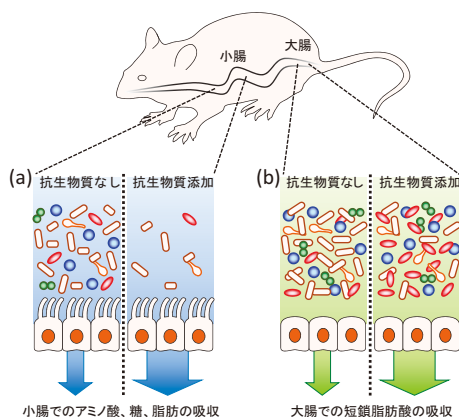


図5. 低用量抗生物質投与による腸内細菌叢とエネルギー獲得の変化を介する増体(肥満)メカニズムのモデル

(a)動物の小腸では、飼料が糖、アミノ酸、脂肪に分解されたのち、腸管表皮細胞から吸収され宿主に利用される。低濃度の抗生物質は全細菌数の減少を来すか、細菌の毒素産生あるいは栄養素の宿主との競争を抑える結果、宿主のエネルギー獲得量が増加する。

(b)大腸では、難消化性の基質が微生物発酵によって短鎖脂肪酸に変換される。低濃度の抗生物質によって全細菌数の変化は起こらないが、細菌叢が変化しより多くの短鎖脂肪酸を産生する菌種への変換が起こる結果、宿主による短鎖脂肪酸の吸収量が増える。

(文献(40)の許諾を得て作成)

現在、抗生物質に代わる代替法として、プロバイオティクス、プレバイオティクス、それらを混合したシンバイオティクス、有機酸添加が試みられ応用されているが、抗生物質に匹敵するような安定した結果は得られていない³⁷⁾。また、食中毒起因菌のサルモネラに対するファージセラピーが家禽とブタで試みられているが、この手法は有効なファージの迅速な選定と、細菌感染後の早急なファージ投与が必要という問題がある。また、より有望な手法としてワクチンが期待されている。ワクチンに関しては、主要なウイルス感染症に対する多くのワクチンがすでに利用されており、ワクチンに関する免疫学の知

識も蓄積している。細菌感染症については、ブタ腸管感染症に甚大な経済的損失をもたらす*Lawsonia intracellularis*に対するワクチン投与によって、オキシテトラサイクリンの使用量が80%低減され、さらに生産性の向上も達成されている³⁸⁾。しかし、黄色ブドウ球菌のように、ヒトとの共進化の結果多くの病原因子をもつようになった病原細菌に対するワクチン開発は非常に困難である³⁹⁾。このような細菌感染症を対象としたワクチン開発を行うためには、起因菌の病原因子に関する微生物学的な研究に加え、感染局所での効果的な免疫応答の誘導を可能にする免疫学的研究など、宿主側の免疫応答に関する詳細な解析が必要であり、そのためにはさらなる分野横断的な基礎研究が必要である。

引用文献

- 1) Callaway E. (2017) Salmonella suspected in Aztec decline, *Nature*, 542, 404.
- 2) Fleming A. (1929) On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium*, with special reference to their use in the isolation of *B. Influenzae*, *Bri. J. Exp. Pathol.*, 10, 226~236.
- 3) Slonczewski J.L. and J.W. Foster (2014) *Microrbiology An Evolving Science*, 3rd ed, Slonczewski JL, Foster JW, ed., W. W. Norton & Company Ltd., New York 1107~1146.
- 4) Chain, E., Florey, H.W., Gardner, A.D., Heatley, N.G., Jennings, M.A., Orr-Ewing, J. and Sanders, A.G. (1940) Penicillin as a chemotherapeutic agent, *Lancet*, 236, 226~228.
- 5) Waksman S.A. (1947) What is an antibiotic or an antibiotic substance? *Mycologia*, 39, 565~569.
- 6) Domagk G. (1935) Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen, *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 61, 250~253.
- 7) Walsh, C. (2000) *Antibiotics: action, origins, resistnace*. ASM Press, Washington, DC.
- 8) Yoneyama, H. and R. Katsumata (2006) Antibiotic resistance in bacteria and its future for novel antibiotic development, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 70, 1060~1075.
- 9) 伊原航平, 勝部 哲, 松田敬一他 (2016) 東北畜産学会報, 65, 41~53.
- 10) Davies, J. (1994) Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes, *Science*, 264, 375~382.
- 11) Taubes, G. (2008) The bacteria fight back. *Science*, 321, 356~361.
- 12) O'Neill J. (2016) Review on antimicrobial resistance, Tackling drug-resistant infections globally, Her Majesty's Government.
- 13) Frieden T. (2013) Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. U.S. Department of Health and Human Services, CDC.
- 14) Foley E.G., S.W. Lee and G.A. Epstein (1946) The effect of penicillin on staphylococci and streptococci commonly associated with bovine mastitis. *J. Food Technol.*, 8, 129~133.
- 15) Moore, P.R., A. Evenson, T.D. Luckey, T.D. et al. (1946) Use of sulphasuccidine, streptomycin and streptomycin in nutrition studies with the chick, *J. Biol. Chem.*, 165, 437~441.
- 16) Stokstad, E.L.R., T.H. Jukes, J. Pierce et al. (1949) The multiple nature of the animal protein factor, *J. Biol. Chem.*, 180, 647~654.

- 17) Jukes, T.M. (1977) The history of the 'antibiotic growth effect'. Federation Proceedings, 37, 2514~2518.
- 18) Jukes, T.H., E.L.R. Stokstad, R.R. Taylor et al. (1950) Growth promoting effect of aureomycin on pigs, Arch. Biochem., 26, 324~325.
- 19) Bartley, E.E., F.C. Fountaine and F.W. Atkeson (1950) The effects of an APF concentrate containing aureomycin on the growth and well-being of young dairy calves, J. Anim. Sci., 9, 646~647.
- 20) Cunha, T.J. (1950) Effect of aureomycin and other antibiotics on the pig, J. Anim. Sci., 9, 653~654.
- 21) Loosli, J.K. and H.D. Wallace (1950) Influence of APF and aureomycin on growth of dairy calves, Proc. Soc. of Exp. Biol. Med., 75, 531~533.
- 22) Rushoff, L.L. (1950) APF supplements for calves, J. Anim. Sci., 9, 666.
- 23) Starr, M.P. and D.M. Reynolds (1951) Streptomycin resistance of coliform bacterial from turkeys fed streptomycin, Am. J. Pub. Health, 41, 1375~1380.
- 24) Woolhouse M., M. Ward, B. van Bunnik et al. (2015) Phil. Trans R. Soc. Lond. B., 370, 20140083.
- 25) Price, L.B., M. Stegger, H. Hasman et al. (2012) *Staphylococcus aureus* CC398 : host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock, mBio, 3, e00305~11. 2012.
- 26) Ward, M.J., C.L. Gibbons, P.R. McAdam et al. (2014) Time-Scaled Evolutionary Analysis of the Transmission and Antibiotic Resistance Dynamics of *Staphylococcus aureus* Clonal Complex 398 Appl. Environ. Microbiol., 80, 7275~7282.
- 27) Chantziaras, I., F. Boyen, B. Callens et al. (2014) Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals : A report on seven countries, J. Antimicrob. Chemother., 69, 827~834.
- 28) Swann, M.M. (1969) Report of Joint Committee on the use of antibiotics in animal husbandary and veterinary medicine, Her Majesty's Stationery Office, London, UK.
- 29) Cully, M. (2014) The politics of antibiotics, Nature, 509, S16~S17.
- 30) Chattopadhyay, M.K. (2014) Use of antibiotics as feed additives: a burning question, Front. Microbiol., 5, 334.
- 31) Bridget, M. and M.S.J. Kuehn (2014) FDA moves to curb antibiotic use in livestock, JAMA, 311, 347~348.
- 32) Silbergeld, E.K., J. Graham and L.B.Price (2008) Industrial food animal production, antimicrobial resistance, and human health, Annu. Rev. Public Health, 29, 151~169.
- 33) Gilbert, N. (2012) Rules tighten on use of antibiotics on farms, Nature, 481, 125, 2012.
- 34) T.P. Van Boeckel, C. Brower and M. Gilbert et al. (2015) Global trends in antimicrobial use in food animals, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 112, 5649~5654.
- 35) Dibner, J.J. and J. D. Richards (2005) Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action, Poult. Sci. 84, 634~643.
- 36) Cho, I., S. Yamanishi, L. Cox et al. (2012) Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity, Nature, 488, 621~626.
- 37) Allen H.K., U.Y. Levine, T. Looft et al. (2013) Treatment, promotion, commotion: antibiotic alternatives in food-producing animals, Trend. Microbiol., 21, 114~119.
- 38) Bak, H. and P.H. Rathkjen (2009) Reduced use of antimicrobials after vaccination of pigs against porcine proliferative enteropathy in a Danish SPF herd, Acta. Vet. Scand., 51, 1~4.
- 39) Fowler V.G. and R.A. Proctor (2014) Where does a *Staphylococcus aureus* vaccine stand? Clin. Microbiol. Infect., 20 (Suppl. 5), 66~75.
- 40) Walsh, C.T. and T.A. Wencewicz (2014) Prospects for new antibiotics : a molecular-centered perspective, J. Antibiot., 67, 7~22.

プロフィール

昭和56年3月 東北大学農学部農芸化学科
卒業

昭和58年3月 東北大学大学院博士前期課程
修了

昭和58年4月～昭和63年12月 協和発酵工業
株式会社 医薬研究所にて抗生物質開発の
研究に従事

昭和60年3月～昭和61年2月 東海大学医学
部総合医学研究所（中江太治教授）に派遣、
緑膿菌の外膜透過性に関する研究に従事

昭和64年（平成元年）1月～平成12年8月 東
海大学医学部細胞情報科学教室 助手 細
菌の薬剤耐性に関する研究に従事

平成4年2月 学位取得（論文博士、医学、
東海大学）

平成11年12月～平成12年5月 Old Dominion
University, USA (Xiao-Hong Nancy Xu 准
教授) 緑膿菌の多剤排出ポンプに関する
共同研究に従事

平成12年9月～ 東北大学大学院農学研究科
動物微生物学分野 准教授

現在は細菌の一次代謝産物であるアミノ酸の
新規排出輸送体に関する研究、乳房炎の新
規防除法の開発を目指した細菌遺伝学的基
盤研究を主なプロジェクトとして推進して
いる。