

**安全な農畜水産物安定供給のための包括的レギュラトリーサイエンス研究推進委託事業のうち課題解決型プロジェクト研究
「動物用抗菌剤の使用によるリスクを低減するための研究」の事後評価結果**

実施研究機関	実施期間	研究概要	研究成果
抗菌剤使用リスク低減コンソーシアム ・(国研)農業・食品産業技術総合研究機構 ・国立大学法人東京大学 ・学校法人酪農学園 ・一般財団法人生物科学安全研究所 ・国立大学法人宮崎大学	H29～R3	<p>(背景・目的)</p> <p>2016年4月に政府が取りまとめた「薬剤耐性対策アクションプラン」において、薬剤耐性の発生・伝播機序の解明や、新たな予防・診断・治療等の開発に資する研究を推進するとされた。抗菌剤の使用を適正に削減し、かつ常在疾病も制御するための技術開発が必要である。</p> <p>薬剤耐性対策の目標※を達成しつつ、常在疾病による家畜生産性の低下を抑制するための技術開発を実施する。</p> <p>※大腸菌のテトラサイクリン耐性率を2020年に33%以下、セファロスポリンとフルオロキノロン耐性率を2020年にG7各国の数値と同水準にする。</p> <p>(研究項目)</p> <p>畜産分野における薬剤耐性菌の発生実態を解明し、発生リスクを低減させるために、以下の3課題を推進する。</p> <p>① 薬剤耐性の発生・伝播機序及び危害要因の特定</p> <p>さまざまな養豚農場における抗菌剤や抗原虫薬、ワクチン等の使用実態や衛生管理実態を調査するとともに、抗菌剤や薬剤耐性菌による汚染実態を解明する。また薬剤の使用実績や衛生管理手法が、薬剤耐性菌の発生や豚肉の生産成績に及ぼす影響の分析・評価を実施する。</p> <p>② 薬剤耐性菌の迅速検出技術の開発</p> <p>大腸菌、腐蝕病菌、マイコプラズマについて、家畜生産現場で流行している菌株の血清型、病原遺伝子等の性状解析を行うとともに、治療等に際して適切な抗菌剤の選択をするための簡易、迅速な薬剤耐性判別技術を確立する。</p> <p>③ 抗菌剤の使用中止による耐性率の変化の解明</p> <p>養豚や養鶏農場における抗菌剤の使用中止が薬剤耐性率の変化へ及ぼす影響について、大腸菌等を指標菌として解明する。</p>	<p>① 薬剤耐性の発生・伝播機序及び危害要因の特定</p> <ul style="list-style-type: none"> 我が国の養豚における抗菌剤使用量の測定指標(日本版DDD: Defined Daily Dose)を開発し、国内74農場における抗菌剤使用量をDDDに基づき算出した結果を公表した。また、この指標を用いた養豚農場の抗菌剤使用量評価システム(PigINFO Bio)を構築した。 農場レベルの生産性指標と抗菌剤使用量との関連を分析し、ペニシリン系など、抗菌剤の種類によっては、その使用量が一定量を超えると生産性向上には寄与しない可能性を明らかにした。 バイオセキュリティレベルが高い豚舎であっても、豚群搬出・消毒後に残存あるいは新たに侵入する薬剤耐性菌が次の家畜への伝播源になる可能性を明らかにした。 養豚場の排水処理において、原尿(未処理汚水)に残存する抗菌剤の概ね80%以上が除去・分解されること、たい肥化過程における抗菌剤の分解に関与する条件が糞便鮮度や含水率、発酵温度等であることを明らかにした。 <p>② 薬剤耐性菌の迅速検出技術の開発</p> <ul style="list-style-type: none"> 大腸菌、マイコプラズマおよび腐蝕病菌について、家畜生産現場で流行している菌株の血清型、病原遺伝子等の各種性状解析を行い、耐性菌の早期摘発や早期治療のために適切な抗菌剤の選択をするための簡易、迅速な薬剤耐性判別技術を開発した。 <p>③ 抗菌剤の使用中止による耐性率の変化の解明</p> <ul style="list-style-type: none"> 生産農場10戸のデータにより、テトラサイクリン(TC)系抗菌剤の使用量と大腸菌のTC耐性率の間に正の相関があることを明らかにした。一方、TCの投与を中止してもTC耐性率が低下せず、ST合剤の投与も中止したことでTC耐性率が低下した例があり、一部の抗菌剤だけ投与を中止しても共耐性が原因で耐性率が下がらない可能性が示された。 豚や鶏においてコリスチン等の使用および使用中止試験が大腸菌の薬剤耐性に与える影響を分析したが、鶏では十分な実験データを取得することができなかった。
<p>＜評価所見＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 薬剤耐性菌の迅速検査、畜産排水中の残留抗菌剤や耐性菌に関する研究は特筆できる。薬剤耐性菌の迅速検査については、現場への応用を検討いただきたい。また、畜産排水残留抗菌剤や耐性菌については、継続して情報を蓄積し、環境へ配慮した汚水処理方法を提案いただきたい。 ○ 総合的に評価すると十分な成果が得られており、養豚や養鶏に関わる研究では目的が達成された。また、今後の研究推進の基盤となる調査研究成果もあり、先導性に関しても十分だと思われる。一方、養鶏に関する研究では、さらなるデータの積み上げが必要である。 ○ 研究所内でのデータと生産農場でのデータの違いを理解した上で、研究を実施すべき。また、農場ごとに条件が異なるため、それらの背景を理解し、抗菌剤の低減を図る研究・調査を実施する必要がある。バイオセキュリティに関しては評価が重要であるが、何をもちいてバイオセキュリティと判断しているのか基準が示されず、今後、農場の汚染度の指標を見ながら、抗菌剤の使用を減らせるよう、研究を進めていただきたい。 ○ 「薬剤耐性対策アクションプラン」の目標(大腸菌のテトラサイクリン耐性率)の妥当性等を検討するにあたり、活用可能な研究成果は得られている。また、情報発信を適切に実施できれば、抗菌薬の慎重使用の促進につなげることができる。一方、一部の成果の活用にはさらなる検証といった成果やマニュアルの整備が必要である。 			
<p>＜総括評価＞</p> <p align="center">B</p>	<p>＜研究成果の行政施策・措置への反映方針＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 特定の抗菌剤の投与中止による生産性や耐性率への影響等を分析したデータについては、抗菌剤の慎重使用を推進する施策及びその成果指標を検討する際に、基礎データとして活用する。 ○ 薬剤耐性遺伝子を簡易、迅速に検出するPCR法等の検査技術については、全国の家畜保健衛生所職員や臨床獣医師を対象とした講習会等により、病性鑑定や臨床の現場に普及させ、農場指導等に活用する。 		

**安全な農畜水産物安定供給のための包括的レギュラトリーサイエンス研究推進委託事業のうち課題解決型プロジェクト研究
「抗菌剤に頼らない常在疾病防除技術の開発」の事後評価結果**

実施研究機関	実施期間	研究概要	研究成果
常在疾病防除技術開発コンソーシアム ・(国研)農業・食品産業技術総合研究機構 ・国立大学法人北海道大学大学院獣医学研究院 ・学校法人麻布獣医学園 ・学校法人北海道学園 ・国立大学法人東北大学大学院農学研究科 ・学校法人酪農学園 ・国立大学法人東海国立大学機構	H29～R3	<p>(背景・目的)</p> <p>2016年4月に政府が取りまとめた「薬剤耐性対策アクションプラン」において、薬剤耐性の発生・伝播機序の解明や、新たな予防・診断・治療等の開発に資する研究を推進するとされた。抗菌剤の使用を適正に削減し、かつ常在疾病も制御するための技術開発が必要である。</p> <p>薬剤耐性対策の目標※を達成しつつ、常在疾病による家畜生産性の低下を抑制するための技術開発を実施する。</p> <p>※大腸菌のテトラサイクリン耐性率を2020年に33%以下、セファロスポリンとフルオロキノロン耐性率を2020年にG7各国の数値と同水準にする。</p> <p>(研究項目)</p> <p>家畜常在疾病の発生予防や症状軽減、病原体まん延防止のため、以下の2課題を推進する。</p> <p>① <u>発病抑制・治療・予防のためのワクチンを含む免疫誘導技術の開発</u></p> <p>Th1型細胞性免疫を誘導可能なサルモネラワクチンや豚丹毒菌ベクターワクチンの開発、菌由来接着因子や病原因子を標的とした難治性乳房炎の発症制御法の開発、免疫調節因子を標的としたヨーネ菌排菌抑制法の開発、豚流行性下痢ウイルス(PED)の弱毒化技術の開発、ウイルス様粒子によるトリアデノウイルスワクチンの開発を実施する。</p> <p>② <u>発病・伝播リスクの高い感染家畜を摘発する技術の開発</u></p> <p>牛伝染性リンパ腫ウイルス(BLV)の無症状感染牛、持続性リンパ球増多症(PL)牛、地方病性牛伝染性リンパ腫(EBL)牛でそれぞれ特異的に発現が増減しているバイオマーカー(核酸、タンパク等)や、症状がステージ移行する際に鍵となる分子を同定する。これらマーカー等を指標とした、PL牛やEBL牛の摘発技術を開発する</p>	<p>① <u>発病抑制・治療・予防のためのワクチンを含む免疫誘導技術の開発</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・サルモネラ新規ワクチン候補抗原を同定した。死菌と当該抗原の組換えタンパク質を組み合わせ免疫した鶏や豚において、サルモネラ攻撃感染に対する防御効果が示された。 ・豚浮腫病の病原因子であるStx2eの宿主細胞結合因子を発現させた豚丹毒菌ベクターワクチン候補株を作出し、免疫した豚で浮腫病の軽減効果が認められた。 ・難治性乳房炎の原因菌の一つであるウベリスレンサ球菌のワクチン候補株を選抜した。当該株で免疫した牛では、本菌の乳房内感染に対する防御効果が示された。 ・ヨーネ菌排菌抑制法の開発では、ヨーネ病排菌牛を用いた免疫制御因子阻害剤(抗ウシPD-L1キメラ抗体)投与試験において、抗体投与による排菌抑制効果を実証した。 ・豚流行性下痢(PED)ウイルスを継代し、新たなワクチン候補株を作出した。本株で免疫した豚において中和抗体の誘導が認められ、攻撃感染において症状の軽減が認められた。 ・トリアデノウイルスのウイルス様粒子を作出し、新たなワクチン候補抗原を同定した。当該抗原により免疫した鶏への攻撃感染において、各種臓器におけるウイルスの増殖抑制効果が認められた。 <p>② <u>発病・伝播リスクの高い感染家畜を摘発する技術の開発</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・EBL発症牛において有意に発現上昇している宿主因子(転写調節因子等)を複数同定し、一部では発症群と対照群で発現量に明瞭な差を示し、かつ非発症牛においてもmRNA発現量がプロウイルス量やリンパ球数と正の相関を示すことを明らかにした。 ・EBLの病態が進むに伴いPD-1等の免疫チェックポイント因子の発現が亢進し、これらはプロスタグランジンE₂(PGE₂)によって誘導されることや、PGE₂による細胞性免疫の破綻により病態が重症化することを明らかにした。 ・高いウイルス伝播リスクを反映する乳エクソソーム内の核酸及びタンパク質バイオマーカー候補を同定し、これらを検出するリアルタイムPCR法、western blot法も確立した。
<p><評価所見></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 新たなワクチンやバイオマーカーについて、シーズ開発の目標は達成された。効果の検証に関するデータをもう少し蓄積し、候補マーカーの実用化の可能性を高めることができれば申し分ない。 ○ ワクチンについては、効率的な免疫付与効果が期待できるシーズが開発されている。一部ワクチン候補はすでに特許申請済みであり、今後の検証と民間企業との連携により現場への導入が期待される。 ○ ヨーネ病については現状治療法が存在しないが、本事業で開発された分子薬により排菌抑制効果が確認されたことは先導的な成果と言える。牛伝染性リンパ腫の摘発技術については、現行の手法より効率的かつ非侵襲的な手法が見出されている。 ○ ヨーネ病及び牛伝染性リンパ腫に関する成果の導入(発生農場等での活用)については、本病の防疫対策に資する効果及び費用等の更なる検証が必要と思われる。 ○ 研究対象とした疾病が「抗菌剤に頼らない常在疾病防除技術の開発」にふさわしくないものもあるが、将来のワクチン開発や診断法の開発を通じて、家畜衛生に貢献することが期待できる。 			
<p><総括評価></p> <p align="center">B</p>	<p><研究成果の行政施策・措置への反映方針></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 新たなワクチンのシーズのうち、知財化が進んでいる成果について、製薬メーカー等と連携し、抗菌剤の使用抑制につながるワクチンの早期実用化に資する。 ○ ヨーネ病及び牛伝染性リンパ腫に関するシーズについては、関連する研究課題の研究者等に情報提供し、これらの疾病の予防技術や検査技術の改良に資する。 		

<総括評価の説明>

- A: 研究目標を達成し、研究成果を行政施策・措置に十分に活用できる。
- B: 研究目標の達成に至っていない部分もあるが、行政施策・措置に活用できる成果が得られている。
- C: 研究目標はやや達成されておらず、行政施策・措置への活用には更なる成果を要する。
- D: 研究目標の達成は不十分であった。