

総説

豚における薬剤耐性菌と腸内細菌叢の関連に関する最近の話題と研究
ー持続可能な養豚産業の確立に向けてー宗田吉広¹⁾、新開浩樹¹⁾、廣瀬健右²⁾、上西博英³⁾、北澤春樹⁴⁾

¹⁾農研機構 動物衛生研究部門 衛生管理研究領域 衛生管理グループ、²⁾全国農業協同組合連合会 (JA 全農) 飼料畜産中央研究所 上土幌種豚育種研究室、³⁾農研機構 生物機能利用研究部門 動物機能利用研究領域 動物生体防御ユニット、⁴⁾東北大学大学院農学研究科・食と農免疫国際教育研究センター)

Muneta, Y. Shinkai, H. Hirose, K. Uenishi, H. and Kitazawa, H. (2021). Recent topics and studies on the relationship of porcine antibiotic resistant bacteria with gut microbiota
- Toward the establishment of sustainable pig industry -
Proc. Jpn. Pig Vet. Soc. 78, 28-36.

キーワード: Antibiotic resistance, ARGs, gut microbiota, pig, SDGs

はじめに

2019年12月以来、1年以上にわたる新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の世界的なパンデミックの拡大を受けて、地球規模で、持続可能な社会、特に持続可能なエネルギー生産や食料生産に関する関心が高まっており、今後、短期的には2030年まで、長期的には2050年までに様々な変革や技術革新が求められることとなる。特に昨年、世界食糧計画 (World Food Programme) がノーベル平和賞を受賞するなど⁴¹⁾、食料と農業に対する持続可能性 (Sustainability) に対する関心が世界的に高まっている。また、農林水産省においても先日「みどりの食料システム戦略」が策定され、2050年までに、化学農薬の使用量を50%削減することが明記されており、農業における薬剤に対する規制は今後ますます厳格になると想定される。さらに、食肉業界においても、培養肉や代替肉の研究開発が進展し、輸入飼料原料価格の高騰も相まって、先行き不透明な状況が生じている。

このような状況下で、養豚産業においても、口蹄疫やアフリカ豚熱に代表される海外悪性伝染病の防疫対策、自給飼料の向上及びアニマルウェルフェアへの対応等はもちろん重要な課題であるとともに、薬剤耐性菌の問題も解決すべき喫緊の大きな課題である。ヒトでは、2014年に、薬剤耐性菌の問題に何ら対策を取らず、現在のペースでヒトにおける薬剤耐性菌による死者が増加した場合、2050年には癌による死者 (820万

人) を薬剤耐性菌による死者 (1000万人) が上回るとの予測 (オニールレポート) が公表され³⁰⁾、薬剤耐性菌の問題は、持続可能な世界の発展に対する脅威となることが示唆されている。また、2018年度における動物用抗菌剤の原末換算量での販売量は総販売量824.56トンに対して、動物種別で豚における販売量は486.01トン (58.9%) を占め、各畜種の中で最も多くの抗菌剤が使用されており、薬剤耐性菌も数多く報告されている²⁰⁾。家畜の中でも、養豚産業において、抗菌剤や抗菌性飼料添加物の使用量を削減し、薬剤耐性菌の増加に歯止めをかけることは、国連が掲げる持続可能な開発目標 (Sustainable Development Goals; SDGs) の達成において重要な課題である。そこで、2015年に提示された WHO のグローバルアクションプランに基づき⁴²⁾、我が国でも2016年～2020年までの5年間にわたり、厚生労働省を始め、農林水産省や内閣府食品安全委員会等の関連省庁により「薬剤耐性対策アクションプラン」が策定され¹⁹⁾、農林水産分野においても、動物由来薬剤耐性菌のモニタリングシステム (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System) 等を活用して⁷⁾、家畜における薬剤耐性菌の現状と動向を明らかにし、着実に成果を上げてきた。

しかしながら、EU では昨年「Farm to Fork Strategy」が策定され、2030年までに抗菌剤の使用量を半減するというさらに踏み込んだ目標が示された⁸⁾。また、「薬剤耐性ベンチマーク2020報告書」においては、世界各国の製薬企業が薬剤耐性菌拡散を防ぐための取り組みを進展させているが、薬剤耐性菌がもたらす根本的な脅威に影響をもたらすほどの効果は表れていな

いと報告されている¹⁾。我が国でも2016～2020年までの5か年計画で策定された薬剤耐性対策アクションプランは、延長されることが決まっている。また、生産力向上と持続可能な農業の両立に向けた「みどりの食料システム戦略」が農林水産省から2021年5月12日に公表され、国際社会は化学農薬の削減に向けて動き出しており、我が国も国際動向に対応していくことが必要であることが述べられている²⁹⁾。このような新たな世界的及び国内の潮流を受けて、我が国の養豚産業においても、10年後～30年後を見据えて、薬剤耐性菌対策にこれまで以上の取り組みを強化し、持続可能な産業に生まれ変わらなければならない時代を迎えている。そこで、本総説では、豚における薬剤耐性菌の現状について振り返るとともに、最近報告されている、腸内細菌叢と薬剤耐性菌や薬剤耐性遺伝子の関連及び抗菌剤に代替える新たなアプローチについて紹介し、持続可能な養豚産業の構築に向けて、今後取り組んでいくべき課題について考察したい。

1. 豚の薬剤耐性菌をめぐる最近の動向

2016年～2020年までの5年間にわたり実施された、「薬剤耐性対策アクションプラン」における農林水産分野における成果指標の1つは、*Escherichia coli* (*E. coli*) のテトラサイクリン (TC) に対する耐性率33%以下 (健康畜の牛、豚、肉用鶏における平均値：2014年が45%) であるが²⁸⁾、2020年11月に厚生労働省から示された、「薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2020」

を見ると²⁰⁾、と畜場で採取された検体から分離された健康豚由来の *E. coli* における薬剤耐性率はアンピシリン (APBC) 耐性が34.9%、TC 耐性が55.4%であり *Campylobacter coli* においては、ABPC 耐性は17.2%とそれほど高くないが、TC 耐性は86.2%と非常に高い割合である²⁰⁾。このように、豚における TC に対する主要な指標菌や病原細菌の薬剤耐性率は、まだまだ高い割合で推移していることがわかる。さらに、2018年時点での成績ではあるが、家畜保健衛生所で病性鑑定された病畜豚由来の *E. coli* における薬剤耐性率は ABPC 耐性が62.8%及び TC 耐性が70.2%と高く、2016年以前の割合と比較しても減少しているとは言えない。また、*Salmonella* spp. においても、ABPC 耐性及び TC 耐性ともに50%であり、牛と比較して高い割合を示しており、2016年以前の割合と比較しても減少している傾向は認められない (表1)²⁰⁾。TC は家畜において (特に豚) 最も使用量の多い抗菌剤であり、その慎重使用及び適正使用の厳格化が求められる薬剤である。また、ABPC は、農場における使用を休止したところ、薬剤での治癒率が大きく改善したことが報告されている抗菌剤であり¹⁷⁾、薬剤の投与量を減らして、薬剤耐性菌の選択圧を下げるのに有効な薬剤と考えられる。

一方で、2018年から飼料添加物としての使用が禁止され、第2次選択薬となったコリスチンについては、2018年度の成績で、*Salmonella* spp. における耐性率が6.3% (病畜豚)、*E. coli* における耐性率が35.5% (病

表1 2011年～2018年に病畜豚及び健康豚から分離されたモニタリング指標菌のABPC及びTC (OTC)に対する薬剤耐性率の推移

病原体	薬剤	Break Point ($\mu\text{g/ml}$)	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年
病畜豚由来 (病性鑑定)										
<i>Salmonella</i> spp.	ABPC	32	25.4	25.3	45	41.4	46.9	41.1	40.9	50
	TC	16	61.9	53	66.7	60.3	61.2	58.9	50	50
<i>Staphylococcus aureus</i>	ABPC	0.5	NT	NT	NT	NT	NT	75.6	71.4	82.4
	TC	16	NT	NT	NT	NT	NT	57.8	53.1	60.8
<i>Escherichia coli</i>	ABPC	32	NT	NT	65.2	50.4	57.4	74.5	70.7	62.8
	TC	16	NT	NT	79.1	75.7	75.9	87.3	78.9	70.2
健康豚由来 (と畜場)										
<i>Escherichia coli</i>	ABPC	32	NT	32.3	26	43	34.4	36.7	33.7	34.9
	TC	16	NT	58.5	62.2	59.1	45.8	56.7	55.4	55.4
<i>Campylobacter coli</i>	ABPC	32	NT	23.3	25.5	36.6	24.6	15.4	29.5	17.2
	TC	16	NT	84.5	93.4	80.6	87.7	89.7	83.6	86.2
<i>Enterococcus</i> spp.	ABPC	16	NT	0	NT	0	0	0	0	NT
	OTC	16	NT	61.9	NT	54.5	59.4	64.8	58.5	NT

引用文献20)から抜粋し、一部改変して掲載。 OTC: oxytetracycline, NT: Not tested or No data

畜豚)、6.0% (健康豚) となっており、使用規制強化となったことによる今後の耐性率への影響を注視していく必要がある²⁰⁾。表1に、「薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2020」から抜粋した2011年～2018年における病畜豚 (病性鑑定由来) 及び健康豚 (と畜場由来) から分離されたモニタリング指標菌の ABPC 及び TC に対する薬剤耐性率の推移を示す。

以上、「薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2020」の内容について紹介し、豚の薬剤耐性菌をめぐる最近の動向を示したが、今後も、引き続き抗菌剤の慎重使用及び適正使用を進めるとともに、より踏み込んだ使用削減の取り組みや、飼養衛生管理の向上及び抗菌剤に代替する新たな製剤の開発等を進め、抗菌剤に依存しない養豚産業を確立していくことが重要な課題となる。

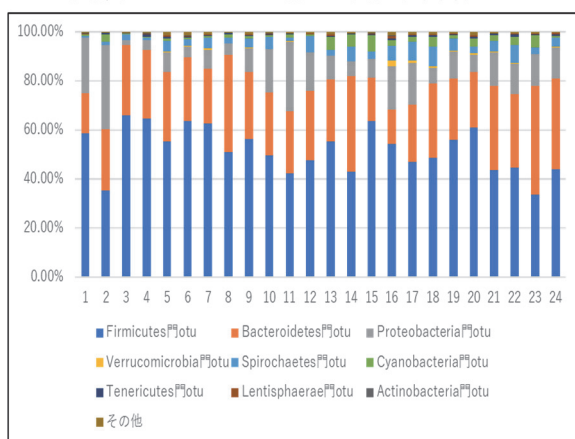
2. 豚における抗菌剤が腸内細菌叢や薬剤耐性遺伝子に及ぼす影響

近年の次世代シーケンス (Next Generation Sequencing) 技術の発展に伴い、以前は嫌気性かつ培養困難で解析のできなかった腸内細菌叢を、遺伝子レベルではあるが、マイクロバイオータとして網羅的に解

析することが可能となっている³⁾。また、腸内細菌叢が豚の健康、成長及び疾病と大きく関連することが報告されている²⁾。この NGS 技術を活用して、豚においても抗菌性飼料添加物や抗菌剤を投与した場合に腸内細菌叢や薬剤耐性遺伝子群 (Antimicrobial Resistant Genes; ARGs) がどのような動態を示すかということが近年多数報告されている。中でも、ARGs を網羅的に調べるアプローチは、Antibiotic Resistome と呼ばれ、病原体が保有する ARGs のみならず、マイクロバイオームが保有する ARGs についても、解析が可能となっている⁴⁶⁾。

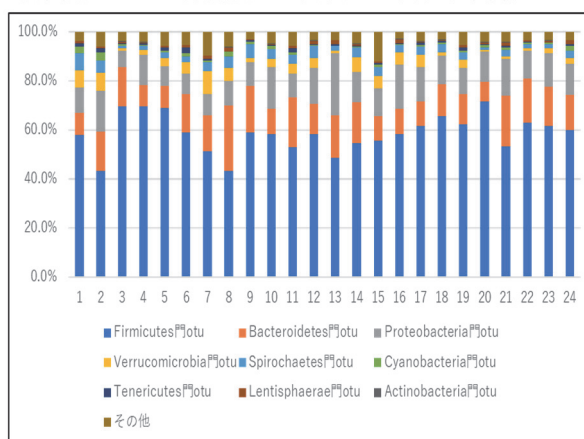
NGS 技術を用いて、豚の腸内細菌叢と抗菌性飼料添加物や抗菌剤との関連を調べた結果、Li らは、抗菌性飼料添加物フリーの飼料で肥育した豚は、抗菌性飼料添加物 (フラボマイシンとエンラマイシン) を長期間飼料に添加して肥育した豚に比べて、腸内細菌叢の多様性の増加及び Firmicutes/Bacteroides 比 (F/B 比) の月齢に伴った増加がみられ、さらに、微生物代謝や遺伝子機能が変化したことを報告している²¹⁾。我々も、JA 全農のランドレース離乳豚を3週間抗菌性飼料添加物フリーの飼料で飼育した際に、門レベルの解析で、総細菌数リード数、F/B 比及び Shannon Index (多様

JA全農離乳ランドレース豚Pre糞便細菌叢



総細菌リード数	F/B比	Shannon Index
51,226 ± 3832	2.06 ± 0.61	3.41 ± 0.47

抗菌剤フリー飼料給与3週間後Post糞便細菌叢



総細菌リード数	F/B比	Shannon Index
79,926 ± 7928*	4.62 ± 1.90*	3.92 ± 0.68*

*はPreと比較して有意な増加 (p<0.01)

図1 2018年度 JRA 事業試験における JA 全農から導入したランドレース子豚24頭の導入時 (Pre) 及び抗菌剤フリー飼料で3週間飼育した後 (Post) における腸内細菌叢の主要細菌門 (上位9門及びその他) の割合及び、総細菌リード数、F/B 比及び Shannon Index の変動 数値は24頭の平均値 ± 標準誤差。otu: operational taxonomy unit、増幅した16srRNA の PCR 産物の相同性が97%以上の場合に同じ otu と分類され、類似度97%の場合、一般的に各 otu は同一の菌 (各レベル、この場合は門レベル) から構成されると判断される。

性の指標)ともに、抗菌性飼料添加物フリー飼料の給与後わずか3週間でいずれも有意に上昇することを示し、同様の知見を得ている(図1、未発表データ)。

また、Yang らは、Jinhua 豚から得られた肥満(obese)型の腸内細菌叢と Landrace 豚から得た痩せ(lean)型の腸内細菌叢(前者では Bacteroides 門が多く、後者では Proteobacteria 門が多い)をそれぞれ抗菌剤カクテルで処理されたマウスに移植した結果、4週間後のマウスの腸内細菌叢は異なっており、Jinhua 豚の腸内細菌叢を移植したマウスでは、F/B 比の増加や各種脂質代謝マーカー(トリグリセリドの有意な上昇及び HDL(善玉)コレステロールの有意な低下)を認めたことを報告しており、腸内細菌叢が豚での肥満に貢献することを示した興味深い知見である⁴⁴⁾。

さらに、Ghanbari らは離乳後の豚に1週間オキシテトラサイクリン(OTC, 40mg/kg of body weight/day)を経口投与し、投与前、投与終了直後及び投与終了後2週間における糞便中の細菌叢解析及び Antibiotic Resistome 解析を行ったところ、対照豚に比べて、投与終了直後に有意に TC 耐性に関与する ARGs の数及び多様性が増加したと報告している¹⁰⁾。さらに、OTC 投与群では菌叢も変化し、*Escherichia-Shigella* 属及び *Prevotella* 属が増加して、ARGs の他の感受性菌への伝達に関与する可能性があることを報告している¹⁰⁾。

また、Joyce らは、離乳以降抗菌剤による選択圧を与えてられていない健康豚の糞便のメタゲノム解析によっても、257種類の異なる ARGs が検出され、抗生物質が使用されていない健康豚の腸内においても、ARGs は保持されており、動物やヒト及び環境中の微生物へ、薬剤耐性が伝達されるリスクがあると報告している¹⁶⁾。このように、ARGs への影響は、薬剤を投与・給与された豚のみならず、健康豚の腸内細菌叢においてもすでに保持されており、健康豚からも、病原体や環境への薬剤耐性の伝播リスクがあることが示唆される。

3. 豚の薬剤耐性菌及び腸内細菌叢と宿主の遺伝型、飼料添加物、環境との関連

このように、豚における薬剤耐性菌の発生や伝播には宿主である豚の腸内細菌叢が深く関係することが明らかとなってきた。しかも、最近、Pieper らは、TLR5 の一塩基多型(SNP; 1205C/T; 402P/L)によって、豚においても腸内細菌叢や T 細胞ポピュレーションが変化することを報告しており、TLR5 の一塩基多

型の異なる豚が、細菌のべん毛タンパク質(Flagellin)認識に重要なパターン認識受容体である TLR5 に依存する腸炎の病原性解析モデルとして有用であることを示唆した³¹⁾。この SNP は、我々が以前に ST の Flagellin 認識を低下させる SNP として報告及び検出方法を確立した SNP であり^{25,33)}、2018年には、*Salmonella* Typhimurium (ST) 感染において、本多型が ST 感染感受性に影響を及ぼすことを報告している²⁶⁾。また、最近の解析では、本多型は、豚の腸内細菌叢や脂質代謝マーカーにも影響を及ぼしていることを示す成績を得ている(未公表データ)。また、Zambon らは、Flagellin 保有細菌である *Helicobacter pylori* 感染患者の除菌に、宿主の TNF- α の遺伝子多型、クラリスロマイシン耐性及び粘膜の炎症が影響したことを報告している⁴⁵⁾。

また、Zhao らは、抗菌性飼料添加物や金属が、ARGs の量の増加やプロファイルの変化に影響することを述べており、抗菌性飼料添加物の代替えとして利用される銅や亜鉛などの重金属添加物についても過剰使用や中毒について注意が必要である^{18,48)}。また、2013年に Zhu らにより報告された、抗菌剤や中国の養豚場における排泄物貯留池における ARGs の調査では、対照として用いた土壌検体や抗菌剤フリーの排泄物貯留池からのサンプルに比較して、192倍(中央値)及び28,000倍(最大値)の ARGs の増加が認められ、養豚農場における抗菌剤や重金属添加物のモニタリングなしでの使用は、環境への ARGs の放出や出現を引き起こすと報告している⁴⁹⁾。さらに、養豚排泄物の堆肥化の際に、高温が必ずしも ARGs の除去に有効ではないことも報告されている¹³⁾。

環境や生物への影響としては、Chen らが、陸生及び水生の野生脊椎動物において、13種類の抗生物質耐性に関与する194種類の ARGs を検出したことを報告している⁴⁾。また、Wang H らは、養豚農場の排泄物貯留池のハエの幼虫の腸内細菌叢を調べたところ、抗菌剤の使用に有無によって、幼虫の ARGs の変動や、腸内細菌叢に影響が及んでいることを報告している⁴⁰⁾。さらに、Sun らは、豚、農場従業員及び周囲の住民の糞便中の腸内細菌叢や ARGs についてその構成を比較した結果、農場従業員は住民に比べて、腸内細菌叢の多様性が低く、細菌叢の主成分分析では、農場従業員及び周囲の住民は別のグループに分けられることを示した³⁵⁾。

また、ARGs についても、農場従業員と周囲の住民及

び豚の間に相違があり、マクロライド耐性に関与する ARGs は住民に比べて農場従業員で有意に高かったことを報告しており³⁵⁾、養豚農場で働くという環境は、従業員の腸内細菌叢や ARGs の保有状況に影響を及ぼすことを示唆している。このように、抗生物質や抗菌剤、抗菌性飼料添加物等を適正・慎重に使用することは、単に豚における薬剤耐性菌やヒトへの薬剤耐性菌

の伝播リスクを低減するのみならず、養豚農場周辺のヒトを含む環境及び昆虫を含むあらゆる生物への薬剤耐性遺伝子の拡散を軽減することにつながると考えられる。

4. 豚の抗菌剤を代替える手法及びその効果

表2に現在、養豚産業において抗菌剤の代替えとし

表2 現在養豚産業において利用できる抗菌剤代替手法

代替手法	利点	欠点	効果メカニズム	引用文献
ファージセラピー	ファージは自己増殖する 交差耐性がない 改変が可能 毒性遺伝リスクが低い バイオフィームにも有効 1回及び低用量で有効 コストが比較的低い	宿主免疫から外敵と認識され、 速やかに排除される ファージの薬理学的動態の特性が不明 時期特異的である 細菌が変異によりファージに 対する抵抗性を獲得する	殺菌効果	32)
バクテリオシン	広い抗菌スペクトルで感受性 株を速やかに殺菌する 細菌の特定の株に対して選抜 耐性の獲得が遅い	コストが高い 使用や貯蔵中に容易に分解し、 活性を失う グラム陰性菌には効果が低い	殺菌効果	12)
抗細菌ワクチン	生産が安価 貯蔵が安定	有効な防御抗原の欠如 毒性の可能性がある成分による 安全性の欠如 不活化ワクチンではアジュバントが必要で、 デリバリー方法が限定される	免疫反応増強	11)
抗菌性ペプチド	耐性の獲得が遅い 広い抗菌スペクトルと殺菌活性	生産コストが高い 細胞毒性がある 輸送中に不安定 腸管内で容易にプロテアーゼにより分解	殺菌効果	39)
ファイトバイオティクス	栄養としての効果 簡単に利用できる	多様性が高い 薬理学的動態の特性が大半の植物で不明 毒性のリスク高い	殺菌効果及び 腸機能改善	24)
クオラムセンシング阻害剤	耐性の獲得が遅い	大部分の スペクトラムが狭い 分解されやすい	殺菌効果	5)
プロバイオティクス	簡単に利用できる 比較的安価 耐性の獲得が遅い	基準が不明瞭 毒性、アレルギー、下痢等を引き起こす可能性 腸管内の低い pH や胆汁酸に耐えられない 腸管内で十分な数の生きた菌の定着が困難	腸機能改善	6)
プレバイオティクス	免疫機能を促進 抗ウイルス効果も示す 残留がない 耐性の獲得が遅い	病原体を阻害・殺菌できない 大量のプレバイオティクスの給与は、 膨満感や下痢、他の副反応を引き起こす	腸機能改善	6)

出展：引用文献⁴⁷⁾

Copyright ©, Zeineldin, Aldridge, and Lowe. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY).

て利用できる可能性のある手法とその効果、利点と欠点について示す⁴⁷⁾。代替手法候補として、ファージセラピー、バクテリオシン、ワクチン、抗菌性蛋白質、ファイトバイオティクス (植物由来)、クオラムセンシング阻害剤、プロバイオティクス、プレバイオティクスが挙げられているが、それぞれに利点や欠点があり、Hu らがマイクロバイオーム由来のバクテリオシンが離乳子豚の下痢の抵抗性に貢献するという報告は興味深い¹²⁾、完全な代替となる手法は開発されていない。

このうち、プロバイオティクス、プレバイオティクス及びそれらを組み合わせたシンバイオティクスや特定の免疫応答をターゲットにしたイムノバイオティクスについては、昨年の本研究会報に総説で詳しく解説しているので、そちらをご参照いただきたい²⁷⁾。現在、我々も、内在性抗菌蛋白質であるペプチドグリカン認識蛋白 (PGRP) について、豚でクロニング³⁷⁾、発

現の高いあるいは抗菌活性の高い多型の解析や PGRP の高発現を誘導するイムノバイオティクスについて報告しており (図2)¹⁴⁾、これらの内在性抗菌蛋白質とイムノバイオティクス及び宿主の遺伝型等を組み合わせたシナジー効果による抗菌剤を代替える飼養技術の開発に取り組んでいる。

5. 持続可能な養豚産業の構築を目指して

以上述べてきたように、薬剤耐性菌の削減には、抗生物質や抗菌剤の適正使用や慎重使用のさらなる推進のみならず、腸内細菌叢全体を見据えた、常在細菌における ARGs の動態や制御も考慮に入れる必要があると考えられる。「薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2020」のデータでは、2018年度における動物用抗菌剤の原末換算量での販売量は総販売量824.56トンに対して、動物種別で豚における販売量は486.01トン (58.9%) を占め、減少傾向にはあるが、依然として各

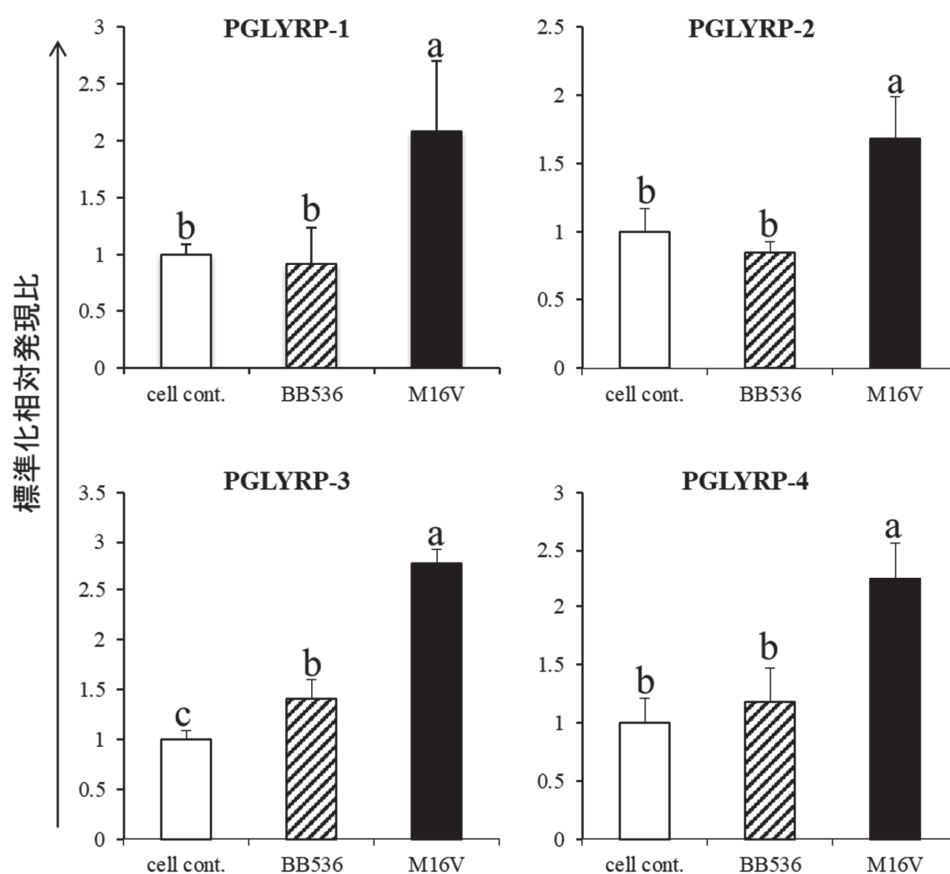


図2 豚腸管上皮 (PIE) 細胞におけるビフィズス菌による PGRP の発現増強 (Iida らより許可を得て改変) 異符号間に有意差あり。Cell cont; 細胞のみのコントロール BB536; *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BB536. M16V; *Bifidobacterium breve* M-16V.

出展: 引用文献14). © 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

畜種の中で最も多くの抗菌剤が使用されている²⁰⁾。抗菌性飼料添加物が成長促進のために使用されてきた、我が国の養豚産業において、抗菌性飼料添加物や抗菌剤の慎重使用や適正使用をさらに厳格に進め、腸内細菌叢全体における薬剤耐性菌や薬剤耐性遺伝子を削減していくことは、今後の持続可能な養豚産業の構築や、ヒトや動物の健康及び地球環境そのものにとっても非常に重要な視点となる。

2015年に国連が示した持続可能な開発目標 (SDGs) では³⁸⁾、17項目の目標を2030年までに達成すべきとしているが、さらに2019年に、生物多様性及び生態系サービスに関する政府間科学-政策プラットフォーム (The intergovernmental science-policy platform on biodiversity and ecosystem services) によって、18項目の Nature's Contributions to People が発表され³⁶⁾、地球規模の土地、農業及び食料分野においては、これらの項目をお互いに介在させて達成しなければならないことが報告されている²³⁾。

わが国の養豚産業においても、これまでの規模拡大、効率重視及び生産性向上を追求する従来型の視点から思い切って転換し、薬剤の適正使用・慎重使用の厳格化及び飼料自給率向上といった視点や、環境への配慮、といった幅広い視点から、持続可能な養豚産業の確立に向けて、本格的に取り組む時代を迎えていると考えられる。

我々も、今年度より、農研機構のプロジェクトとして、豚のゲノミクス、マイクロバイオーム、メタボロミクス及びプロバイオティクス等のオミクス基盤情報を集積したバイオテクノロジー基盤情報プラットフォームを立ち上げる予定で準備を進めており、今後、基盤データの面から、新たな養豚産業の構築に向けた取り組みに貢献したいと考えている。

謝辞

本総説は、JRA 畜産振興事業及び科研費基盤研究 (A)「内在性抗菌因子 PGRP に着目した育種と飼養の抗病性シナジー強化による健全畜産戦略」の支援を受けて執筆された。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

1) Access to Medicine Foundation (2020) 2020 anti-

microbial resistance benchmark. <https://accessmedicinefoundation.org/publications/2020-antimicrobial-resistance-benchmark> (2021年6月6日閲覧)

- 2) Aluthge ND, et al. (2019) The pig microbiota and the potential for harnessing the power of the microbiome to improve growth and health. *J Anim Sci*, 97: 3741-3757.
- 3) 安藤 朗 (2015) 新たな臓器としての腸内細菌叢. *日本消化器病学会雑誌*, 112: 1939-1946.
- 4) Chen YM, et al. (2020) Diverse and abundant resistome in terrestrial and aquatic vertebrates revealed by transcriptional analysis. *Sci Rep*, 10: 18870.
- 5) Cheng G, et al. (2014) Antibiotic alternatives: the substitution of antibiotics in animal husbandry? *Front Microbiol*, 5: 217.
- 6) Collins MD, et al. (1999) Prebiotics, probiotics, and symbiotic: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am J Clin Nutr*, 69: 1052-1057.
- 7) 動物医薬品検査所 我が国の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリング体制 https://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/monitor/index3.html (2021年6月6日閲覧)
- 8) European Commission (2020) Farm to fork strategy – for a fair, healthy, environmentally – friendly food system. https://ec.europa.eu/food/farm2fork_en (2021年6月6日閲覧)
- 9) Fulde M, et al. (2018) Neonatal selection of Toll-like receptor 5 influences long-term gut microbiota composition. *Nature*, 560: 489-493.
- 10) Ghanbari M, et al. (2019) The dynamics of the antibiotic resistome in the feces of freshly weaned pigs following therapeutic administration of oxytetracycline. *Sci Rep*, 9: 4062.
- 11) Hoelzer E, et al. (2018) Vaccine as alternatives to antibiotics for food producing animals. Part 1: challenges and needs. *Vet Res*, 49: 1-10.
- 12) Hu J, et al. (2018) A microbiota-derived bacteriocin targets the host to confer diarrhea resistance in early-weaned piglets. *Cell Host Microbes*, 24: 817-832.
- 13) Huang X, et al. (2019) Higher temperature do not

- always achieve better antibiotic resistance gene removal in anaerobic digestion of swine manure. *Appl Environ Microbiol*, 85: e0278-18.
- 14) Iida H, et al. (2019) Paraimmunobiotic Bifidobacteria modulate the expression patterns of peptide glycan recognition proteins in porcine intestinal epitheliocytes and antigen presenting cells. *Cells*, 8: 891.
 - 15) Jasovsky D, et al. (2016) Antimicrobial resistance – a threat to the world's sustainable development. *Upsala J Med Sci*, 121: 159-164.
 - 16) Joyce A, et al. (2019) Antibiotic resistomes of healthy pig faecal metagenomes. *Microbial Genomics*, 5: 1-10.
 - 17) 公益社団法人中央畜産会 家畜における薬剤耐性対策ガイドブック <http://jlia.lin.gr.jp/eiseis/pdf/amr/guidebook.pdf> (2021年6月7日閲覧)
 - 18) Komatsu T, et al. (2020) Chronic pancreatitis in farmed pigs fed excessive zinc oxide. *J Vet Diagn Invest*, 32: 689-694.
 - 19) 厚生労働省 (2016) 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン2016–2020 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf> (2021年6月6日閲覧)
 - 20) 厚生労働省 (2020) 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2020 <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000691720.pdf> (2021年6月6日閲覧)
 - 21) Li Y, et al. (2020) Study on the diversity and function of gut microbiota in pigs following long-term antibiotic and antibiotic-free breeding. *Current Microbiol*, 77: 4114-4128.
 - 22) Love MJ, et al. (2018) Potential for bacteriophage endolysins to supplement or replace antibiotics in food production and clinical care. *Antibiotics*, 7: 17.
 - 23) McElwee P, et al. (2020) The impact of interventions in the global land and agri-food sector on nature's contributions to people and the UN sustainable development goals. *Glob Change Biol*, 26: 4691-4721.
 - 24) Mohammadi GM, et al. (2018) Phytobiotics in poultry and swine nutrition - a review. *Ital J Anim Sci*, 17: 92-99.
 - 25) Muneta Y, et al. (2012) Allele-specific primer polymerase chain reaction for a single nucleotide polymorphism (C1205T) of swine Toll-like receptor 5 and comparison of the allelic frequency among several pig breeds in Japan and the Czech Republic. *Microbiol Immunol*, 56: 385-391.
 - 26) Muneta Y, et al. (2018) *In vivo* effect of a TLR5 SNP (C1205T) on a *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection in weaned, specific pathogen-free Landrace piglets. *Microbiol Immunol*, 62: 380-387.
 - 27) 宗田吉広 (2020) 豚におけるプロバイオティクスおよび腸内細菌叢に関する最近の話題と研究. 豚病会報, 76: 15-23
 - 28) 農林水産省 (2016) 薬剤耐性アクションプランについて https://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/setsumei_shiryo.pdf (2021年6月6日閲覧)
 - 29) 農林水産省 (2021) みどりの食料システム戦略 <https://www.maff.go.jp/j/kanbo/kankyo/seisaku/midori/attach/pdf/index-7.pdf> (2021年6月6日閲覧)
 - 30) O'Neill J (2014) Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for health and wealth of nations. *Review on Antimicrobial Resistance*, 1-16.
 - 31) Pieper R, et al. (2020) Toward a porcine *in vivo* model to analyze the pathogenesis of TLR5-dependent enteropathies. *Gut Microbes*, 12: e1782163.
 - 32) Pires DP, et al. (2017) Phage therapy as an alternative or complementary strategy to prevent and control biofilm-related infection. *Curr Opin Microbiol*, 39: 48-56.
 - 33) Shinkai H, et al. (2011) Porcine Toll-like receptors: Recognition of *Salmonella enterica* serovar Choleraesuis and influence of polymorphisms. *Mol Immunol*, 48: 1114-1120.
 - 34) Su JQ, et al. (2015) Antibiotic resistome and its association with bacterial communities during sewage sludge composting. *Environ Sci Technol*, 49: 7356-7363.
 - 35) Sun J, et al. (2017) Comparison of fecal microbial composition and antibiotic resistance genes from swine, farm workers and the surrounding villagers. *Sci Rep*, 7: 4965.

- 36) The intergovernmental science-policy platform on biodiversity and ecosystem services (2019) World needs broader appreciation of nature's contributions to people. <https://ipbes.net/news/natures-contributions-people-ncp-article-ipbes-experts-science> (2021年6月6日閲覧)
- 37) Ueda W, et al. (2011) Molecular cloning, tissue expression, and subcellular localization of porcine peptide glycan recognition proteins 3 and 4. *Vet Immunol Immunopathol*, 143: 148-154.
- 38) United Nations (2015) Sustainable development goals. <https://www.undp.org/content/undp/en/home/sustainable-development-goals.html> (2021年6月6日閲覧)
- 39) Wang S, et al. (2016) Antimicrobial peptides as potential alternatives to antibiotics in food animal industry. *Int J Mol Sci*, 17: 603.
- 40) Wang H, et al. (2017) The antibiotic resistome of swine manure is significantly altered by association with the *Musca domestica* larvae gut microbiome. *The ISME J*, 11: 100-111.
- 41) World Food Programme (2020) World food programme awarded nobel peace prize statement by WFP executive director David Beasley. <https://www.wfp.org/news/world-food-programme-awarded-nobel-peace-prize-statement-wfp-executive-director-david-beasley> (2021年6月6日閲覧)
- 42) World Health Organization (2015) Global action plan on antimicrobial resistance. <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/> (2021年6月6日閲覧)
- 43) Wright GD (2010) The antibiotic resistome. *Expert Opin Drug Discov*, 5: 779-788.
- 44) Yang H, et al. (2018) Gut microbiota is a major contributor to adiposity in pigs. *Front Microbiol*, 9: 3045.
- 45) Zambon CF, et al. (2007) Clarithromycin resistance, tumor necrosis factor alpha gene polymorphism and mucosal inflammation affect *H. pylori* eradication success. *J Gastrointest Surg* 11: 1506-1514.
- 46) Zhang J, et al. (2019) Which animal type contribute the most to the emissions of antibiotic resistance genes in large-scale swine farms in China. *Sci Total Environ*, 658: 142-159.
- 47) Zeineldin M, et al. (2019) Antimicrobial effects on swine gastrointestinal microbiota and their accompanying antibiotic resistome. *Front Microbiol*, 10: 1035.
- 48) Zhao Y, et al. (2018) Feed additives shift gut microbiota and enrich antibiotic resistance in swine gut. *Sci Total Environ*, 621: 1224-1232.
- 49) Zhu YG, et al. (2013) Diverse and abundant antibiotics resistance genes in Chinese swine farms. *Proc Natl Acad Sci*, 110: 3435-3440.