



PRESS RELEASE (2023/04/28)

抗菌薬に依存しない仔牛の飼養管理 腸内環境の改善と温暖化ガス発生低減の可能性

ポイント

- ① 成長促進を目的として家畜飼料に添加される抗菌薬は、薬剤耐性菌(※1)の発生につながる恐れがあります。
- ② 抗菌薬無添加の代用乳給与は、仔牛の発育に悪影響を及ぼさず、むしろ仔牛の生産性や健全性に寄与する可能性が示されました。
- ③ 抗菌薬無添加の代用乳給与は、環境負荷低減につながる可能性もあり、「持続可能な畜産」に寄与することが期待されます。

概要

九州大学大学院農学研究院の岡田隼之介大学院生、稲生雄大助教、高橋秀之准教授らは、理化学研究所生命医科学研究センターの宮本浩邦客員主管研究員、大野博司チームリーダー、環境資源科学研究センターの菊地淳チームリーダー、バイオリソース研究センターの鈴木健大開発研究員、榎屋啓志室長、全国酪農業協同組合連合会の齋藤昭主席研究員らとの産学共同研究(千葉大学・千葉大発ベンチャー(株)サーマス)によって、抗菌薬に依存しない黒毛和種仔牛の飼養管理は潜在的に生産性に影響し、環境負荷低減に寄与する可能性を示しました。

成長促進を目的として家畜飼料に添加される抗菌薬は、薬剤耐性菌の発生を助長する恐れがあるため、世界的に使用が制限されつつあります。一方、抗菌薬を使用しない飼養管理が、黒毛和種仔牛の発育や腸内環境に及ぼす影響は不明でした。

そこで本研究では、抗菌薬無添加の代用乳、あるいは抗菌薬であるクロルテトラサイクリンを1%含有する代用乳を黒毛和種仔牛に給与し、発育成績や腸内環境に及ぼす影響を検討しました。その結果、抗菌薬の有無は発育成績に影響しませんでした。腸内細菌の構成割合と糞中有機酸濃度の関係性を変化させることが明らかとなりました。そこで、機械学習および因果推論(※2)による詳細な解析を行った結果、抗菌薬無添加の代用乳給与は、仔牛の生産性・健全性に寄与する有機酸(短鎖脂肪酸)である酪酸の産生に対して正の影響を与え、これには酪酸産生菌であるラクノスピラ(*Lachnospiraceae*)科などが関与していることが計算上、予測されました。一方、温室効果ガス(※3)であるメタンを産生する古細菌のメタノブレヴィバクター(*Methanobrevibacter*)属などが酪酸に対して負の影響を与え、同時に抗菌薬の投与も負の影響を与える計算データが算出されました。以上の点から、抗菌薬に依存しない黒毛和種仔牛の飼養管理は、仔牛の健全な発育のみならず、環境負荷の低減にも貢献する可能性が示されました。

本成果は Scientific Reports に 2023 年 4 月 19 日に電子版として掲載されました。

抗生物質の潜在的な腸内攪乱の可能性
→温暖化ガス発生との関係

[機械学習と因果推論による評価]

脱抗生物質 > 抗生物質投与

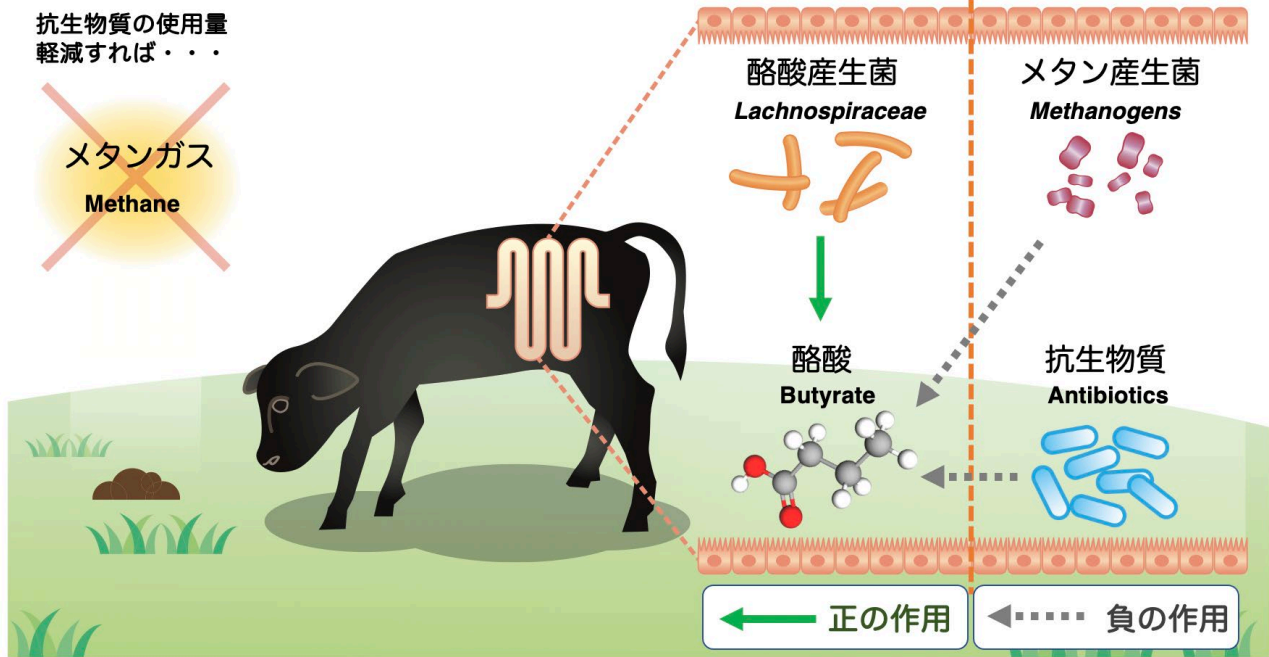


図 1 本研究の概念図

ルーメン未発達の子牛腸内において、腸管免疫系などに影響する酪酸の産生に関与する腸内細菌に対する正の影響が、抗生物質を投与しない時には働き、抗生物質を投与した場合は、この反応に対して負の影響を与え、腸内細菌としては、メタン産生古細菌が負の影響を与えることが機械学習と因果推論の結果、予測することができました。潜在的な腸内攪乱の可能性を、計算科学を活用して予測できたことから、新しい研究手法とも言えます。本研究の成果は、家畜由来の温暖化ガスの発生が問題視されている中で、抗生物質に頼らない飼育管理によって、温暖化負荷軽減に役立ち、環境保全型の畜産に有用である可能性を示唆しています。

【研究の背景と経緯】

クロルテトラサイクリン(CTC)は、世界各国でヒト用および動物用医薬品として古くから使用されてきた抗菌薬です。日本において、CTCは、牛、豚、鶏、魚類等を対象に飼料添加剤および注射剤としての使用が承認されています。さらに CTC は、1940 年代に成長促進効果を有することが明らかとなり、成長促進を目的とした家畜飼料への CTC 添加は、畜産業の発展を支える技術となりました。一方で、畜産領域での過剰な抗菌薬使用による薬剤耐性菌の出現が危惧されており、EU 諸国では飼料添加剤としての CTC の使用が禁止され、日本においても CTC の使用を見直す動きが出てきています。しかしながら、抗菌薬を使用しない飼養管理が、黒毛和種仔牛の発育や腸内環境に及ぼす影響は不明でした。

【研究の内容と成果】

4 日齢から 60 日齢にかけて、黒毛和種仔牛に、CTC 無添加あるいは CTC を 1%含有する市販の代用乳(※4)を給与し、発育成績や血液成分、腸内環境に及ぼす影響を解析しました。その結果、発育成績は CTC 添加の影響を受けませんでした。一方、複数の腸内細菌の構成割合と糞中有機酸濃度の相関関係は、CTC の有無により逆転することが明らかとなりました。さらに、得られたデータに基づいて機

械学習(判別分析、アソシエーション解析、エネルギーランドスケープ解析)や因果推論を実施し、CTCによる腸内環境への潜在的な影響を解析しました。その結果、CTC無添加の代用乳を給与したグループでは、絶対値の濃度はわかりにくい変化であったにもかかわらず、統計的因果推論による計算上、糞中の酪酸濃度の増加(あるいは酪酸によるプラスの効果)に影響しており、これは酪酸産生菌の1種である *Lachnospiraceae* 科の構成割合の増加に起因している可能性を予測しました。また、抗生物質の投与と、成長に依存して増加するメタン産生古細菌はいずれも、酪酸濃度の増加に対してマイナスに働く可能性があることが計算上、推察されました。酪酸は腸管バリア機能や免疫機能を向上させることから、抗菌薬無添加の代用乳給与は仔牛の健全な発育に寄与する可能性があります。さらに、CTC無添加の代用乳給与は、糞中におけるメタン産生古細菌の構成割合を潜在的に減少させる(あるいは、その影響を軽減させる)可能性が高いことが示されました。メタンは二酸化炭素の20倍以上の温暖化係数を持つ温室効果ガスであり、さらにメタンの発生は乳牛・肉牛が摂取したエネルギーのロスにも繋がります。以上のことから、抗菌薬に依存しない飼養管理は、仔牛の健全性や生産性の向上だけでなく、環境負荷の低減にも貢献する可能性が示されました。私たちは、本研究結果は国連の掲げるSDGs(持続可能な開発目標)(※5)の項目13「気候変動に具体的な対策を」に寄与するものであると期待しております。

【今後の展開】

本研究は、抗菌薬に依存しない仔牛の飼養管理の新たな可能性を示しました。とりわけ、現在の家畜由来の温暖化ガス発生の問題に対して、抗生物質の使用過多と切り離せない可能性を示唆する新たな問題提起ともなっています。

興味深いことに、本研究の結果の一部から、抗生物質による弊害を緩和し、酪酸産生菌 *Lachnospiraceae* 科に正の影響を与える因子としてバシラス目が計算上、選抜されました。我々が昨年プレスリリースした論文(Inabu et al. Journal of Applied Microbiology, 132, 3870-3882, 2022)※では、抗生物質は投与していませんでしたが、バシラス目の好熱菌 *Caldibacillus* 属がメタン産生古細菌を減少させ、短鎖脂肪酸の増加に貢献することを報告しています。これらの矛盾しない検証は、牛のみならず、畜産業全体で捉えられるべき観点として、今後の脱抗生物質社会の実現、並びに環境保全型畜産のためのヒントになることが期待されます。

一方、本研究ではルーメン(※6)発達が途上段階である60日齢までの影響を見ていることから、将来の成牛の消化器系細菌叢のベースとなっていることとなります。したがって、今後はより長期的な影響を検討し、若齢期の腸内細菌叢が将来の制御に関わる対象範囲について詳細な解析を進める予定です。また、抗菌薬の添加量は飼料によって異なるため、抗菌薬添加量の条件を追加し、さらなる広範な飼育条件に対応できるように研究を進展させる必要があります。そして前述のように、すでに好熱菌プロバイオティクスの給与が、黒毛和種仔牛の糞中メタン産生菌の構成割合を低減することが明らかになっていることから、今後は本研究で得られた知見と組み合わせて、相乗効果を図る研究として進展させることを検討しております。

※九州大学プレスリリース(2022年3月25日)

<https://www.kyushu-u.ac.jp/ja/researches/view/741>

【用語解説】

(※1) 薬剤耐性菌

特定の種類の抗菌薬が効きにくくなる、または効かなくなることを、「薬剤耐性」と言い、薬剤耐性を得た菌を薬剤耐性菌と呼ぶ。

(※2) 機械学習、因果推論

機械学習：コンピュータアルゴリズムによって、データの背後にある関係やパターンを発見する方法。正解データを用いて入力と出力の関係性を学習する「教師あり機械学習」と、正解データを利用せずデータが持つ構造や規則性を抽出する「教師なし機械学習」に分類される。本研究では、判別分析(教師あり)、アソシエーション解析(教師なし)、エネルギーランドスケープ解析(教師なし)を用いている。

因果推論：実験・観察データから得られた情報を基に、データ間の因果効果を統計的に推定していく方法。本研究では、DirectLiNGAM を用いている。

(※3) 温室効果ガス

地球における温室効果をもたらす気体であり、地球温暖化の主たる原因の1つとされている。

(※4) 代用乳

哺乳期の家畜に対し、母乳の代わりに液状で給与する人工の飼料。

(※5) SDGs (持続可能な開発目標)

Sustainable Development Goals の略であり、2015年9月の国連サミットで加盟国の全会一致で採択された「持続可能な開発のための2030アジェンダ」に記載された、2030年までに持続可能でよりよい世界を目指す国際目標。17のゴール・169のターゲットから構成され、地球上の「誰一人取り残さない (leave no one behind)」ことを誓うものであり、発展途上国のみならず、先進国自身が取り組むユニバーサル (普遍的) なものであり、日本も積極的に取り組んでいる (外務省ホームページより一部改変して転載)。

(※6) ルーメン

反芻動物が有する4つの胃のうち、第一胃のことを指す。ルーメンは多種多様な微生物が生息する巨大な発酵槽であり、宿主が利用できない飼料のエネルギーを微生物の力を借りて利用可能な状態にまで代謝させる役割がある。一方、新生仔牛のルーメンは未発達であるため、非反芻動物 (単胃動物) と同様の消化吸收様式を示す。

【論文情報】

掲載誌：Scientific Reports

タイトル：Estimation of silent phenotypes of calf antibiotic dysbiosis

著者名：Shunnosuke Okada, Yudai Inabu, Hirokuni Miyamoto, Kenta Suzuki, Tamotsu Kato, Atsushi Kurotani, Yutaka Taguchi, Ryoichi Fujino, Yuji Shiotsuka, Tetsuji Etoh, Naoko Tsuji, Makiko Matsuura, Arisa Tsuboi, Akira Saito, Hiroshi Masuya, Jun Kikuchi, Yuya Nagasawa, Aya Hirose, Tomohito Hayashi, Hiroshi Ohno, Hideyuki Takahashi.

DOI : 10.1038/s41598-023-33444-0

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学大学院 農学研究院 准教授 高橋 秀之 (たかはし ひでゆき)

TEL : 0974-76-1377 FAX : 0974-76-1218

Mail : takahashi.hideyuki.990@m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

TEL : 050-3495-0247

Mail : ex-press@ml.riken.jp