

私の養鶏随想録

加藤 宏光

代替品を探す

工夫と担当の女性の手助けでフラゾリドンの0.1PPMレベルでの簡易分析はセファディックス(粒度G25)を用いてできることは証明できた。しかし、時代は刻々と進み、フラゾリドンを飼料添加しないでもサルモネラ問題が解消できる代替品を探す方向へと向かっていったため、簡易分析は一般化されることはなかった。

飼料に添加される方法でサルモネラ菌や大腸菌に対策できる候補薬剤として、ナリジキシン酸、オキシリン酸、コリスチンなどがあり、これらをどのように応用するかが緊急の課題となった。ここで挙げたナリジキシン酸やオキシリン酸は現在でも養魚場などで用いられる(これらはキノロン系薬剤に入り、近年畜産分野に応用され、マイコプラズマやサルモネラ菌、大腸菌に対して卓効を持つものとして好まれる。ニューキノロン系はこの延長上にある合成抗菌剤である)。

代替品を探すにあたっての対象はヒナ白痢症である。そこで、これらの抗菌剤を与えて、ヒナ白痢菌を 10^{7-8} /羽クロアカから攻撃すると、盲腸に激しい壊死性病変を呈することがあった。これは、グラム陰性菌に対して強い抗菌性を有する薬剤の存在下で菌交代現象を引き起こすためと推察された。これらの薬剤に対するスクリーニングの結果で、フラゾリドンに代わる薬剤として適当なものが見つからず、コリスチンが最右翼の候補として取り上げられるに至った。

筆者が興味を持ったのがコリスチンである。この抗生物質は消化管からまったく吸収されないが、筋肉内注射で投与すると極めて少量でグラム陰性菌に素晴らしい効果を有する。しかし、

有効レベルと有害なレベルが近い。有効な投与量は $0.5\text{ml}/\text{kg}$ であるが、 $2\text{ml}/\text{kg}$ 注射するとヒナにショックが出るのである。このような薬剤は獣医師が直接扱わなければ危険性を伴う。一方、経口摂取した場合にはいくら大量に与えても無害である。飼料添加するには最適な性格といえる。

市販薬剤開発への道

社の方針として、フラゾリドンに代替させる候補としてはこれが最優先とされた。薬剤の開発に携わる経験のなかった筆者にとっては、候補を絞り込む過程から経済的な用法の検証に至るまですべてが初めてである。

コリスチンの原体は $180\text{万円}/\text{kg}$ であった。非常に高く感じた。しかし、会議に参加しているメンバーは一向に驚いた様子がない。そこで、飼料に1PPMで添加する場合を前提として試算してみた。

0.1PPMとはトン当たり0.1gを添加するレベルであることはすでに述べた。1kgは1000gであるから、0.1gの原体は $180\text{万円}/1\text{万}=180\text{円}$ である。この時、フラゾリドンを100PPM飼料添加するコストが80円程度であった。コリスチンの価格が半値であればおよそバランスすることになる。

それでは100PPMのフラゾリドンと、0.1PPMのコリスチンの効果対比はどうであろうか?!

フラゾリドンのヒナ白痢菌(*Salmonella Pullorum*)に対する試験管内の効果は $0.2\sim 6.25\ \mu/\text{ml}$ であった(大腸菌に対しては $2\sim 12.5\ \mu/\text{ml}$ でヒナ白痢菌には有効性が高い)。ちなみにフラン系薬剤は耐性を獲得しない、とされていた。

耐性を獲得すると、多数の菌株を集めて試験管内の発育阻止レベルをそれぞれについて調べると、本来の有効域と耐性域に二峰性に集まる。例えば、テトラサイクリン系薬剤と大腸菌でいえば、本来の有効レベルは $0.2\sim 0.5\ \mu/\text{ml}$ であるが、耐性を獲得した大腸菌ではその100倍レベルでやっと発育を阻止できるかあるいはいくら高レベルに薬剤量を上げてまったく無効となっている。100株の大腸菌を集めて、それぞれの有効レベルを調べると、 $0.2\sim 0.5\ \mu/\text{ml}$ を中心に集まるものと $12.5\sim 25\ \mu/\text{ml}$ 域に集まるものの2グループが確認できると大腸菌には耐性菌があると表現する。

フラン系薬剤では、ごく少量で発育が阻止さ

れるものは $0.2\ \mu/\text{ml}$ でも有効であるが、敏感でない株では $6.25\ \mu/\text{ml}$ 程度の薬剤を必要とする。つまり6~8倍の開きがあるものの、二峰性を確認できることはない。そのため、フラン系薬剤には耐性獲得の菌がない、というのである。

100PPMのフラゾリドン添加飼料には $100\ \mu/\text{ml}$ の0.1PPMコリスチン添加の飼料では $0.1\ \mu/\text{ml}$ のコリスチンが含まれている。数値のみで比較すればフラゾリドンレベルがコリスチンの1万倍含まれているが、コリスチンのヒナ白痢菌に対する効果は $0.01\ \mu/\text{ml}$ 、フラゾリドンでは $0.1\sim 6.25\ \mu/\text{ml}$ (平均数値では $3\ \mu/\text{ml}$)程度であるので、有効レベルではそれほどの開きはない。会議では原体価格を100~80万円/kgに抑えられればフラゾリドンに置き換えられるという結論で落ち着いた。

筆者が前職で依頼試験として実施していたのは、すでに開発済みで市販のために有効性を野外で確認する試験であったから、候補薬剤の選定から市場への展開戦略の全体像を知ることができた貴重な経験である。

大槻教授との出会い

コキシジウムに対する新しい薬剤を開発するための有効性試験には一度のスクリーニングでヒナを何百羽も使う。これを試験管の中で行うことができればコストも手間もかからなくなるはず…というコンセプトで、培養された鶏ヒナの腎臓細胞を使って抗コキシジウム剤の効果を調べる方法があった。

獣医学会でこの方法の応用実験を実施した研究者の一人に当時、新進気鋭の大槻公一先生が鳥取大学におられた(現京都産業大学教授・鳥インフルエンザ研究センター長)。当時は面識がなかったが、筆者を上野製薬へ引っ張った故渡辺正太博士(麻布大学名誉教授)が知り合いであったため、無理にお願いして手技を勉強に行くことになった。これが鳥インフルエンザのオーソリティである大槻教授との出会いである。

家さん試験場勤務の間、蛍光抗体液の作成や顕微鏡所見の目合わせなどのために母校(大阪府立大)の病理学研究室へ何度も出かけた経験がある。そこで見慣れた器具や機械から《大学の研究室》というものに対するイメージが出来上がっていた。しかし、鳥取大学の微生物研究室ではそれまでに母校で見た器具や機械類は

ほとんどない。ピペットですら満足に揃っていないのである。母校の研究室と比べて貧しいと思っていた家さん試験場でも1ml、2ml、5ml、10mlのメスピペットはそれぞれまとめて数10本滅菌缶に入れて滅菌して準備してある。2名のパートの女性が洗った上で分類して缶に詰め、滅菌しておいてくれるのである。しかし大槻先生の研究室では1~5~10mlのピペットが混在して缶に詰め込まれ、それを使っては自分で洗浄し、また缶に詰め滅菌する。先生ご自身がこうした作業を自分でも分担している。

『とにかく予算が少なくて…』

ため息混じりに話される先生のひたむきな努力に頭が下がる思いをしながら、2週間かけて細胞培養からコキシジウム原虫の取り扱いまでの手ほどきを受けた。

筆者は別の夢を持ち、『2年はいても3年はない』という約束で働めたこの職場から去ったため、このシステムを応用した抗コキシジウム剤のスクリーニングをルーティンにするまで、この研究所に在職しなかったが『《原虫のライフ・サイクル過程》を分画してコキシジウムワクチンを開発してみたい!!』というビジョンを持った時期でもあった(同様のコンセプトでコキシジウムワクチンを開発しようとしたワクチンメーカーもあったが、現実にはならなかった)。

代替品の市場性

飼料添加物としてのコリスチンは飼料メーカーがターゲットであり、新しい市場を開拓するにはそれなりのデータが必要となる。コリスチンそのものは動物薬として認可されているので、新製品といっても応用である。そこで、試験設定をした農場でサンプルを連続投与した豚から糞便を回収し、この糞便に由来する大腸菌をできるだけ多く分離して、コリスチンに対する感受性を調べる、というのもその一環であった。《連続投与で耐性ができていない》ことが大事な要点であった。

このようなデータを基に、優れた営業マンは月商1億円を売上げた、と聞く。その能力には舌を巻く。有効性だけでなく、ヒトとヒトのつながりが武器であることを学んだ一例である。

(筆者: (株)ピービーキューシー代表取締役社長 / 農学博士・獣医師)