

日生研おより

第66巻第1号(通巻614号)
2020年(令和2年)1月

挨拶・巻頭言

年頭のご挨拶

..... 笹川千尋 (2)

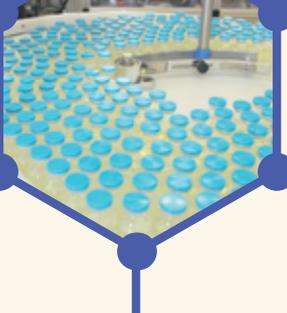
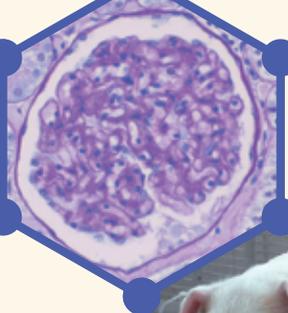
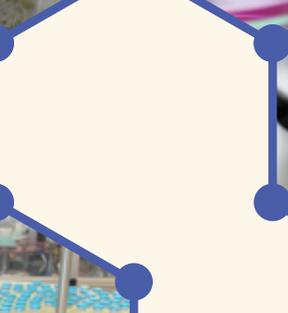
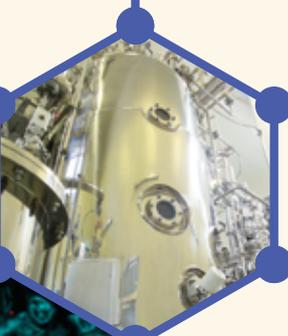
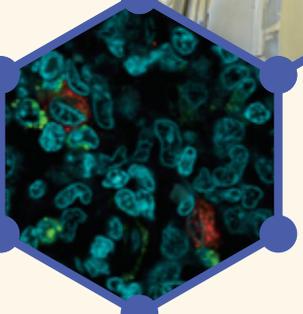
レビュー

家畜・家きんのサルモネラ症の抑制に
向けた取り組み..... 江口正浩 (3)

ファージセラピーの応用と課題
..... 岩野英知 (8)

おしらせ

長井伸也が藤崎優次郎賞受賞
..... (16)



年頭のご挨拶

笹川千尋

謹んで新年のお祝いを申し上げます。本年も皆様にとって実り多い一年となることを心より願っております。

年頭のご挨拶にあたり、私の所感として「多様性社会のあり方」について述べさせていただきます。

昨年暮れに発表された流行語大賞に「ONE TEAM」が選ばれました。この標語は、ご存知のように、日本で開催されたラグビーワールドカップ（W杯）の日本チームのスローガンでした。チーム一丸となって闘う姿と、スクラムにより発揮される強靱さに加えて、史上初のベスト8進出で大会は大いに盛り上がりました。多様性のある組織（ダイバーシティー組織）が、卓越したリーダーのもとに「ONE TEAM」として、一人一人が体力と頭脳の限界を超え相手チームに果敢に挑む姿に、驚きと感動を覚えました。同時に、控えの多国籍の選手が試合中にひたすら水係等に徹して自己犠牲とも言える行動を示したことも、普段スポーツと無縁な人々にも新鮮な印象を与えました。

「ONE TEAM」の活躍を、私自身は別の視点で興味深く眺めていました。実はベスト8進出が決まった翌日、例えば日本経済新聞は「ラグビー強国を育んだ多様性」を社説に掲げ、また報道各社も、「ONE TEAM」を、「我が国の21世紀の理想の社会・組織のあり方」と捉えていました。多くの人々が、私と同じ気持ちを抱きながら「ONE TEAM」の試合を見ていた事が分かり嬉しく思いました。さらに「ONE TEAM」のマイケル主将も、「このチームにはダイバーシティー（多様性）があり、様々な背景を持った選手がお互いを学んでいる。日本の未来を先取りしている」と述べていました。

国立社会保障・人口問題研究所は、2021年には我が国の出生数は90万人を下回るであろうと推計しています。しかしながら2年前倒しで、昨年は86万人に急減しました。この要因は、以前から指摘されてきた出産期の女性人口の減少に加えて、興味深い事には、経済的環境の変化に伴い、親や親族と同居を続けることによる「未婚率の増加」も関係していることが指摘されています（ニッセイ基礎研究所、天野肇南子より）。総務省の人口推計によれば、今年生まれの子供達が30歳になる2050年頃には、人口は9,500万人程度にまで減少し、また現在人口の6割を占める生産年齢人口（15-64歳）も大幅に縮小します。私達が今後人口減に歯止めをかけられるかはともかく、出生率や未婚率の減少を抑制できる未来社会や組織（企業も）のあり方を根底から見直し、この困難な状況から脱却できる社会を創成することが不可欠ではないかと思えます。

上述したように、人々が「ONE TEAM」に魅了させられたのは、ダイバーシティー組織の活躍に、私達の未来の理想社会や組織のあり方を見たからではないでしょうか。同時に「ONE TEAM」を、世界に拡散しつつある「一国至上主義」や「排他的社会」に対する明確なカウンターメッセージとして捉えた人も多くいたのではないのでしょうか。

いずれにしても、「ONE TEAM」の標語は、未来へのメッセージとして、これからも世代を超えて大切に語り次がれてゆくことを願っています。

（理事長）

家畜・家さんのサルモネラ症の抑制に向けた取り組み

江口正浩（農研機構 動物衛生研究部門 細菌・寄生虫研究領域 細胞内寄生菌ユニット）

はじめに

サルモネラは周毛性鞭毛を持つ腸内細菌科に属するグラム陰性の中等大桿菌で、*Salmonella enterica* と *Salmonella bongori* の2菌種がある。サルモネラは人獣共通感染症の起因菌の一つであり、ヒトや家畜・家さんに感染し、下痢や敗血症などを引き起こす。サルモネラが宿主に感染すると、腸管上皮細胞への侵入やマクロファージによる殺菌に対する抵抗性を示し、脾臓や肝臓などで増殖する。家畜・家さんのサルモネラ症は先進国・開発途上国に関係なく発生しており、世界中で予防対策が求められている病原細菌の一つである。

サルモネラにおける学術的な研究は医学・薬学・獣医学の分野において展開されており、宿主細胞への侵入機構、疾病の伝播形式、薬剤耐性機構など感染症対策に対する有用な知見が得られている。また、家畜・家さんのサルモネラ症の抑制に向けて、予防対策、検出対策の改良・開発も国内外で実施されている。本稿では、当研究室で取り組んでいる、1. サルモネラに対する液性免疫の役割、2. サルモネラに対する新規のワクチン開発、3. O4抗原を認識する抗体を用いた凝集反応試験・宿主免疫応答の解析、4. 新規のサルモネラ抗体検出法の開発について紹介する。

1. サルモネラに対する液性免疫の役割

サルモネラに対する宿主の免疫応答は未だ完全には解明されていない。本章では、サルモネラに対する宿主免疫応答の解析を液性免疫応答に焦点を絞り解析したので紹介する。

サルモネラに対する感染防御は細胞性免疫が優位であると考えられていたが、我々を始め複数の研究グループがマウスモデルにおいて、液性免疫応答も感染防御に関わっていることを報告している [3, 4, 11, 13]。しかしながら、液性免疫によるサルモネラ感染防御機構は不明な点が多かった。そこで我々は、サルモネラ感染における液性免疫（抗体）の役割について解析を行った [4]。*Salmonella enterica* serovar Typhimurium (*S. Typhimurium*) の弱毒株を免疫したマウス血清由来の抗サルモネラ IgG をマウスに予め投与し、その後、サルモネラ (*S. Typhimurium*) を感染させると有意に感染防御することを明らかに

した。この抗サルモネラ IgG はマクロファージ内への菌の取り込みを亢進させ、感染マクロファージのアポトーシスを高頻度に誘導することを明らかにした。さらに、誘導されたアポトーシスが抗原提示能を促進させ Th1 細胞を惹起させることで感染防御に関わっている事を示唆した [4, 5]。

次に、抗体が認識する抗原の探索を実施した [1, 3]。抗原の探索方法として、弱毒株免疫マウスより抗サルモネラ抗体を産生するハイブリドーマを作製した。作製したハイブリドーマの中から、マクロファージ内への菌の取り込みを亢進させるモノクローナル抗体を選別し、そのモノクローナル抗体を *in vivo* 感染実験に使用した。マウスに予め、マクロファージ内への菌の取り込みを亢進させるモノクローナル抗体を投与し、その後、サルモネラ (*S. Typhimurium*) を感染させると、無処置のマウスに比べて、有意に感染防御を示すことを明らかにした (図 1A)。

次に、ドットプロット法を用いて感染防御に関与するモノクローナル抗体が認識する抗原を検出したところ、モノクローナル抗体が認識する抗原は O 抗原であることを明らかにした (図 1B)。さらに、精製した O 抗原をマウスに予め免疫し、その後、サルモネラ (*S. Typhimurium*) を感染させると有

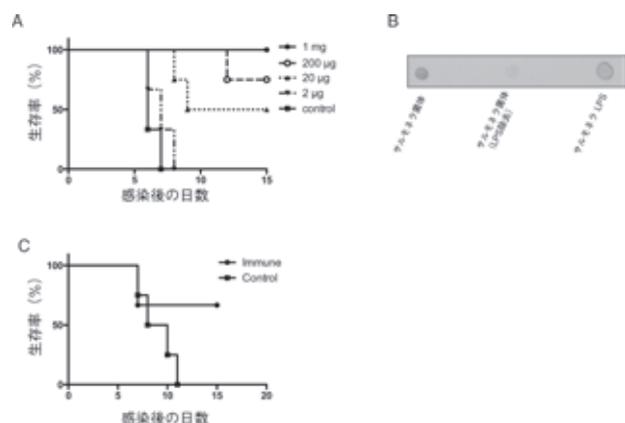


図 1 モノクローナル抗体及び認識する抗原によるサルモネラ感染防御

A: 作成したモノクローナル抗体を予め各種濃度で BALB/c マウスに投与し、その後、*S. Typhimurium* を 10 LD₅₀ CFU 腹腔感染した。B: ドットプロット解析による感染防御に関与するモノクローナル抗体が認識する抗原の同定。C: LPS を予め BALB/c マウスに免疫し、その後、*S. Typhimurium* を 10 LD₅₀ CFU 腹腔感染した。

意に感染防御を示すことを明らかにした (図 1C)。以上の結果から、O 抗原が液性免疫を介した感染防御に関与していることを明らかにした [3]。

2. サルモネラに対する新規のワクチン開発

畜産業におけるサルモネラ症の発生は、経済的損失が極めて大きく、家畜・家畜に対する感染予防対策は重要視されている。我々は、前述の 1. サルモネラに対する液性免疫の役割にて、抗体および抗体が認識する抗原による感染防御機構の解明に取り組んできた。しかしながら、興味深いことに、経口感染においては、液性免疫応答だけでは感染防御できないことが明らかとなった。そこで、我々は、サルモネラ経口感染に対して防御に関わる抗原の同定を試みた。

これまでにサルモネラ経口感染において、弱毒株などの生菌を免疫原として利用すると、感染防御能を有することが報告されている [15]。弱毒株を用いたワクチン開発は、免疫学・細菌学的な知見に基づく着想と目的達成に向けた優れた戦略性を有しているが、弱毒株による副反応や病原性の復帰の危険性を伴っている。一方、死菌などを用いた不活化ワクチンは安全面で優れているが、防御効果の蓋然性を判断することは難しい [15]。我々は、家畜のサルモネラ症に対する新規の成分ワクチンの開発を目的とし、サルモネラ経口感染防御に関与する抗原の同定を行った。図 2 で示すように、サルモネラ感染防御に関与する抗原は、サルモネラが産生する分泌タンパク質群が関与していることを明らかにした [6, 7, 9]。なお、サルモネラが産生する分泌タンパク質群は、死菌と共に使用することでサルモネラ経口感染に対して有意に感染防御を示す (図 2)。この結果からサルモネラ経口感染に対する防御には複数の抗原が関与していることが示唆された。次に、我々が明らかにした感染防御に関与する抗原 (サルモネラが産生する分泌タンパク質群と死菌) を用いて、他の血清型 (*S. Choleraesuis* および *S. Dublin*) 対

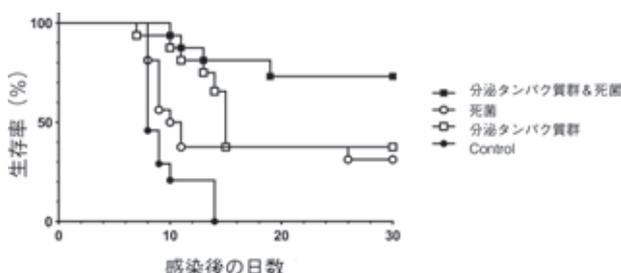


図 2 サルモネラ分泌タンパク質群によるサルモネラ感染防御
サルモネラ分泌タンパク質群を予め BALB/c マウスに免疫し、その後、*S. Typhimurium* を 100 LD₅₀ CFU を経口感染した。

して感染防御能を示すかどうかについても検証したところ、免疫に使用する死菌が感染に使用する菌と同じ血清型であれば感染防御を示すことを明らかにした。家畜伝染病予防法における届出伝染病に指定されているサルモネラ症は、*S. Dublin*、*S. Enteritidis*、*S. Typhimurium*、*S. Choleraesuis*、O4:i:-である。また、家禽サルモネラ感染症は、*S. Gallinarum*、*biovar Pullorum* (生物型プロラム) 及び *biovar Gallinarum* (生物型ガリナルム)、馬パラチフスは、*S. Abortusequi* が原因菌として指定されている。家畜伝染病予防法に指定されている血清型に対して焦点を絞り、予防対策を講じた場合、サルモネラが産生する分泌タンパク質群と上記の血清型の死菌を利用することで、有効な感染予防方法を確立できると考えている。本研究結果より、分泌タンパク質および死菌を利用することで、新規の成分ワクチンとして利用が期待できることを明らかにした。一方で、野外分離株を用いて、サルモネラ分泌タンパク質をポリアクリルドアミド電気泳動後にクマシー染色したところ、分子量、発現量が株間によって異なることを明らかにした。したがって、菌株によっては、発現していない / 発現が弱い分泌タンパク質が存在していることが示唆された。今後は、分泌タンパク質の発現に関して、野外株を用いた疫学的な解析などの情報も必要となるのではないかと考えている。

次に、サルモネラが産生する分泌タンパク質群の中から単一の抗原 (分子) の探索を行った。図 3 で示すように、経口感染防御に関与する単一のタンパク質の同定を行うことができた。我々が明らかにした単一のタンパク質は、図 2 と同様に死菌と組み合わせることで、有意に感染防御を示す。さらに、サルモネラ経口感染に対して防御に関与する免疫担当細胞を解析したところ、同定した抗原は CD8⁺T 細胞を惹起し、死菌は O 抗原に対する抗体が感染防御に関与していることを明らかにした (図 4)。以上の結果から感染防御には 2 つの抗原と CD8⁺T 細

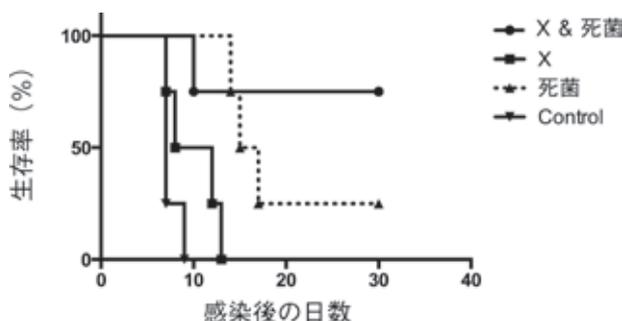


図 3 サルモネラタンパク質 X によるサルモネラ感染防御
タンパク質 X を予め BALB/c マウスに免疫し、*S. Typhimurium* を 100 LD₅₀ CFU を経口感染した。

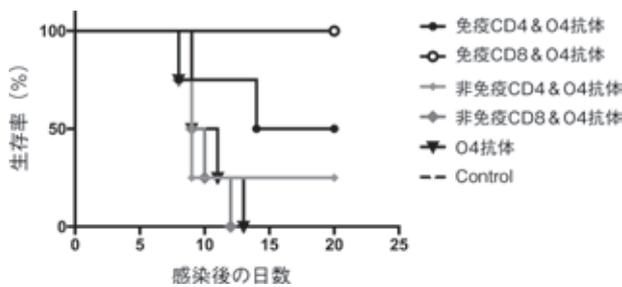


図4 サルモネラ感染防御に関与する免疫担当細胞の解析

O 抗原を認識する抗体およびタンパク質 X 免疫マウス由来の CD4 T 細胞および CD8 T 細胞を BALB/c マウスに移入し、その後、*S. Typhimurium* を 100 LD₅₀ CFU を経口感染した。

胞と抗体 (B 細胞) が重要であることを明らかにした。我々が同定したタンパク質は、新規の成分ワクチンとして利用が期待できると考えている。今後は、実用化に向けて、家畜を用いた臨床試験、同定したタンパク質の安価で大量に精製できる技術の提供、同定したタンパク質の発現の有無に関して野外分離株を用いた疫学調査を進めていく予定である。

3. O4 抗原を認識する抗体を用いた凝集反応試験・宿主免疫応答の解析

サルモネラは 2,600 以上の血清型に分類され、血清型別は菌体表面にある O 抗原と H 抗原の抗原性の相違により分類される [10]。*S. Typhimurium* には O5 抗原保有株 (O5+ O : 1, 4, 5, 12 : i : 1, 2) と O5 抗原を欠いた Copenhagen 型 (O5- O : 1, 4, 12 : i : 1, 2) がある。サルモネラの O 抗原の血清型別検査は各抗血清を用いた凝集反応試験により判定されている。本研究では、*S. Typhimurium* の O5 抗原保有株 (O5+ 株) と O5 抗原欠損株 (O5- 株) を用いた O4 抗体の反応性の比較を行った。我々は、O4 抗原を認識する抗体を用いて O5+ 株および O5- 株対

する O4 抗原におけるマイクロプレート凝集反応試験を行った。興味深いことに、O4 抗原の抗体価は O5- 株の方が O5+ 株よりも 20 倍以上高いことが明らかとなった (図 5)。一方、O1 及び O12 の抗体価に関しては変化は認められなかった。以上の結果から、O5 抗原の有無により、O4 抗原に対する抗体反応が異なることが示唆された [12]。

一方で、O 抗原に対する抗体は感染防御に関与することを明らかにしている (図 1A) [3]。そこで、作製した O4 抗原を認識するモノクローナル抗体を用いて O5+ および O5- 株に対する感染防御能を比較した。BALB/c マウスに O4 抗原を認識するモノクローナル抗体の濃度を変えて移入し、その後、O5+ および O5- 株を感染させ感染防御能を比較したところ、O4 抗原を認識するモノクローナル抗体は O5- 株を O5+ 株に比べて有意に感染防御することを明らかにした。また、O4 抗原を認識するモノクローナル抗体を用いた Raw264.7 細胞による *in vitro* 感染実験を実施したところ、O5- 株が O5+ 株に比べて有意に Raw264.7 細胞内の取り込みを向上させることを明らかにした。以上の結果から O4 抗原を認識する抗体は、O5 抗原の有無により防御能が異なることが示唆された。

4. 新規のサルモネラ抗体検出法の開発

(1) 新規の競合エライザ法の開発

現在使用されているサルモネラ抗体の検出はエライザ法が一般的であるが、各動物種に対する 2 次抗体の準備が必要となり煩雑である。そこで本研究では様々な家畜・家きんの抗体検査を一つの検査で行うことができる新しい検査方法の開発を試みた [2]。

我々は、作製したサルモネラ O4 抗原に対するモノクローナル抗体を用いた競合エライザ法を開発した。我々が開発した競合エライザ法は、ウシ、ウマ、

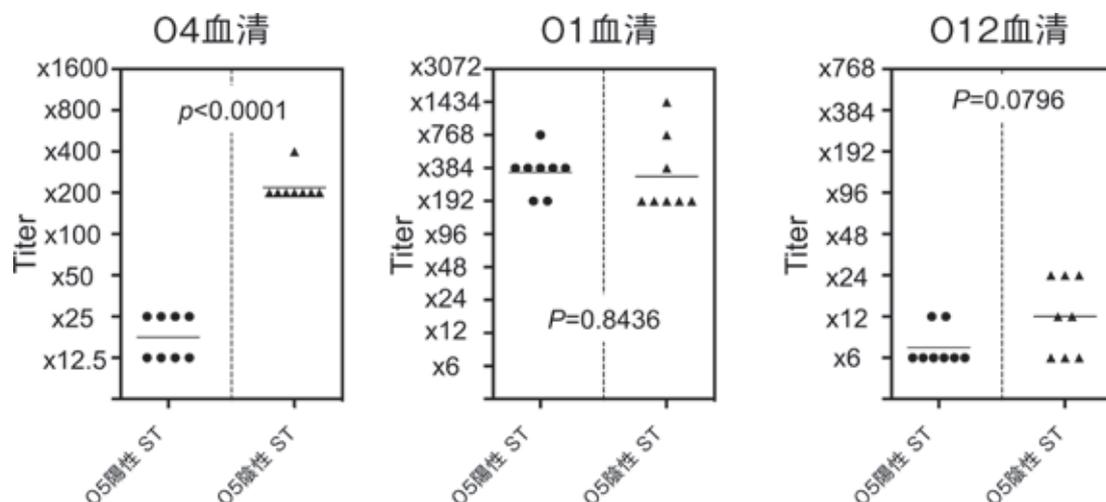


図5 *S. Typhimurium* 野外分離株によるマイクロプレート凝集反応試験
O5 抗原保有株 8 株と O5 抗原欠損株 8 株を用いて、O4, O1, O12 血清との反応性を比較した。

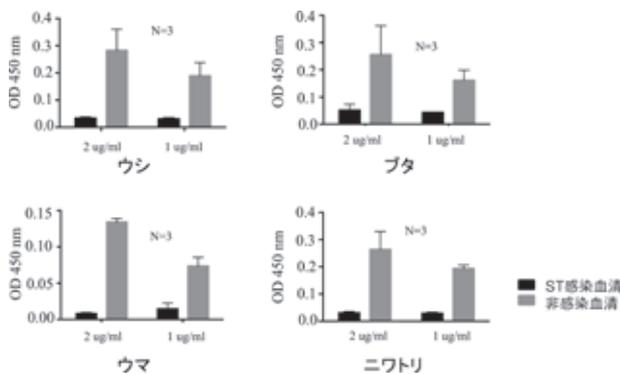


図6 抗サルモネラ抗体検出用競合エライザ法
各種動物の血清を用いてサルモネラ抗体を検出した。

ブタ、ニワトリの血清において、*S. Typhimurium* の感染の有無が判定可能であることがわかった (図6)。以上の結果から、我々が開発したサルモネラ O4 抗原に対するモノクローナル抗体を用いた競合エライザ法は、様々な家畜に対しても利用が可能であることが示唆された。本研究で開発した抗サルモネラ O4 抗体検出用競合エライザ法は、家畜の生産農場や動物病院の他、動物園などで使用が期待できると考えている。また、我々が作製した抗サルモネラ O4 抗体検出用競合エライザ法は各動物に対する標識2次抗体が不要である。サルモネラは、各種の哺乳動物、鳥類の他、爬虫類や両生類に感染することから、標識2次抗体が存在しない哺乳動物の他、爬虫類や両生類などにも使用が期待できる。

(2) 新規のエライザ抗原の探索

サルモネラ汚染を評価する対策の一つとして、家畜・家きんの血清による抗体検査が利用されている。家畜・家きんの血清による抗体検査は、定期的に測定することで感染時期を推定することが可能となり、感染対策の一端を担うことができる。現在、抗体検査に利用されている主な抗原はリポ多糖 (Lipopolysaccharide) であるが、不活化ワクチン (死菌) を接種した個体の血清を用いると、偽陽性

の判定がでてしまうことがある。そこで、本研究では感染とワクチン接種した個体の判別が可能となる新規のエライザ法の開発を行った。

サルモネラが宿主に感染するとマクロファージ内に侵入あるいは貪食される。また、サルモネラは、マクロファージ内で生存、増殖するために必要な様々な分泌タンパク質を産生することがわかっている [6]。我々は、サルモネラが産生する分泌タンパク質が不活化ワクチン (死菌) を接種した個体と感染個体との区別ができるサルモネラ抗体検査法 (エライザ) の新たな抗原として利用できるのではないかと考えている [14]。

サルモネラ分泌タンパク質を抗原としてマウス血清を用いたエライザを行うと、生菌感染血清中の抗体価が死菌免疫血清中の抗体価に比べ高くなることを明らかにした (図7A)。一方で、*S. Typhimurium* 由来のリポ多糖を抗原とし、同様の血清を用いたエライザを行ったところ、生菌感染血清の抗体価と死菌免疫血清の抗体価に差は認められなかった (図7B)。以上の結果から、我々は、サルモネラ培養上清中に分泌されるサルモネラタンパク質を抗原として用いることで、不活化ワクチンを接種した個体と感染個体との区別ができるのではないかと考えている [8]。現在、サルモネラ培養上清中に分泌されるサルモネラタンパク質の中から感染個体のみを検出できる単一の抗原を探索中である。

おわりに

本稿では家畜・家きんのサルモネラ症に関する基礎的な研究として、サルモネラに対する宿主の免疫応答の解析、開発研究として、新規のワクチンおよび新規の検出法の開発に関して、網羅的に紹介した。家畜・家きんにおけるサルモネラ症の管理対策は、血清学的検査、菌の保菌状況などのほか、予防対策

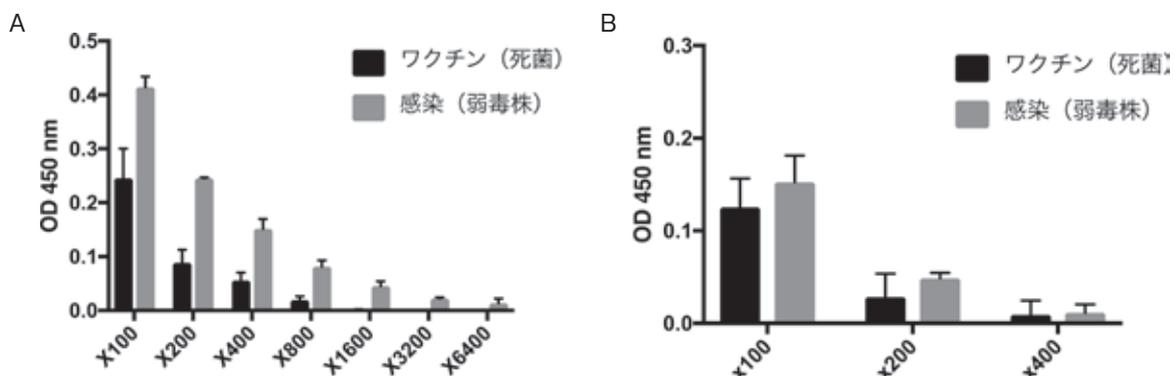


図7 エライザ法による抗サルモネラ抗体の検出

A: サルモネラ分泌タンパク質群を抗原として利用したエライザ。B: LPS を抗原として利用したエライザ。使用したサンプルに関して: BALB/c マウスにワクチン (死菌) または生菌を静脈投与し、投与後2週間後の血清をエライザに使用した。

として、動物種によってはワクチンを投与する場合もあることから、新たな予防法や検出法の開発は多くの研究機関で進められている。

家畜・家きんのサルモネラ症対策は関係団体などとの情報共有が徹底されており、サルモネラ症が発生した場合でも他の農場へ広がることは稀である。しかしながら、農場でサルモネラ症が発症すると菌の清浄化に苦勞する場合がある。また、近年、多剤耐性のサルモネラ属菌の出現やH抗原の第2相を欠くサルモネラ血清型 O4:i:- の感染事例など、変異株による感染の報告もされている。一方、ヒトにサルモネラが感染すると、チフス性疾患、胃腸炎（腹痛、嘔吐、下痢を呈する食中毒）を引き起こす。ヒトへのサルモネラ属菌を介した食中毒は、常に上位を占めており、注意が必要な食中毒原因菌の一つである。したがって、家畜・家きんに対するサルモネラにおける感染予防対策や検出対策は重要視されている。

以上のように、サルモネラ症の対策として家畜の血清学的検査、菌の保菌状況の検査の他、農場への衛生指導などが実施されている。また、サルモネラはヒトおよび家畜・家きんから様々な血清型が検出されており、血清型の判別も重要である。国内、国外の家畜・家きんのサルモネラ症に対する対策は十分に図られているが、最新の科学技術を駆使して、安全で有効な予防法、迅速な検出法の開発を進めることで、更なる対策強化を図り、感染の被害を極力抑制できるよう努めていく必要があると考えている。

参考文献

1. Aribam SD, Hirota J, Kusumoto M, Harada T, Shiraiwa K, Ogawa Y, Shimoji Y, Eguchi M : A rapid differentiation method for enteroinvasive *Escherichia coli*, Journal of microbiological methods, 98, 64-66(2014)
2. Aribam SD, Ogawa Y, Matsui H, Hirota J, Okamura M, Akiba M, Shimoji Y, Eguchi M : Monoclonal antibody-based competitive enzyme-linked immunosorbent assay to detect antibodies to O : 4 *Salmonella* in the sera of livestock and poultry, J Microbiol Methods, 108, 1-3(2015)
3. Aribam SD, Harada T, Elsheimer-Matulova M, Iwata T, Kanehira K, Hikono H, Matsui H, Ogawa Y, Shimoji Y, Eguchi M : Specific Monoclonal Antibody Overcomes the *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium's Adaptive Mechanisms of Intramacrophage Survival and Replication, PLoS one, 11, e0151352(2016)
4. Eguchi M, Kikuchi Y : Binding of *Salmonella*-specific antibody facilitates specific T cell responses via augmentation of bacterial uptake and induction of apoptosis in macrophages, The Journal of infectious diseases, 201, 62-70(2010)
5. Eguchi M, Sekiya Y, Kikuchi Y, Takaya A, Yamamoto T, Matsui H : Expressed *Salmonella* antigens within macrophages enhance the proliferation of CD4+ and CD8+ T lymphocytes by means of bystander dendritic cells, FEMS immunology and medical microbiology, 50, 411-420(2007)
6. Figueira R, Holden DW : Functions of the *Salmonella* pathogenicity island 2 (SPI-2) type III secretion system effectors, Microbiology, 158, 1147-1161(2012)
7. Fink SL, Cookson BT : Pyroptosis and host cell death responses during *Salmonella* infection, Cell Microbiol, 9, 2562-2570(2007)
8. 藤原ちさと、小川洋介、下地善弘、江口正浩 : サルモネラ症における新規診断法（エライザ）の開発に向けて、All about SWINE, 54, 13-14(2019)
9. Hueffer K, Galán JE : *Salmonella*-induced macrophage death : multiple mechanisms, different outcomes, Cell Microbiol, 6, 1019-1025(2004)
10. Issenhuth-Jeanjean S, Roggentin P, Mikoleit M, Guibourdenche M, de Pinna E, Nair S, Fields PI, Weill FX : Supplement 2008-2010(no.48) to the White-Kauffmann-Le Minor scheme, Research in microbiology, 165, 526-30(2014)
11. McSorley SJ : Immunity to intestinal pathogens : lessons learned from *Salmonella*, Immunol Rev, 260, 168-182(2014)
12. Nakai Y, Ito A, Ogawa Y, Aribam SD, Elsheimer-Matulova M, Shiraiwa K, Kisaka SMB, Hikono H, Nishikawa S, Akiba M, Kawahara K, Shimoji Y, Eguchi M : Determination of O : 4 antigen-antibody affinity level in O : 5 antigen positive and negative variants of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, FEMS Microbiol Lett, 364, fnx062(2017)
13. Nanton MR, Way SS, Shlomchik MJ, McSorley SJ : B cells are essential for protective immunity against *Salmonella* independent of antibody

secretion, *J Immunol*, 189, 5503–5507 (2012)

14. Panthel K, Meinel KM, Sevil Domènech VE, Trülzsch K, Rüssmann H : *Salmonella* type III-mediated heterologous antigen delivery : a versatile oral vaccination strategy to induce cellular immunity against infectious agents and tumors, *Int J Med Microbiol*, 298, 99–103 (2008)

Robertsson JA, Lindberg AA, Hoise S, Stocker BA : *Salmonella* Typhimurium infection in calves : protection and survival of virulent challenge bacteria after immunization with live or inactivated vaccines, *Infect Immun*, 41, 742–750 (1983)

レビュー

ファージセラピーの応用と課題

岩野 英知 (酪農学園大学 獣医学類 獣医生化学ユニット)

1. はじめに

近年、薬剤耐性菌の蔓延に対して、薬剤の適正使用など様々な対応策が行われている。一方で薬剤耐性菌に対抗する手段の有力な候補として、ファージセラピーが注目されている [1-4]。ファージは細菌を攻撃するが、人体に無害なウイルスである。自然界には多くの種類のファージが存在し、それぞれの細菌に特異的なファージが存在する。ファージは宿主細菌膜上のレセプター分子を認識して自身の頭部に格納している DNA を細菌内に送り込み、細菌の持つシステムを利用して娘ファージを大量に作り出す。そして細菌膜を壊して娘ファージが出てくることにより細菌は死滅する。このファージは、ペニシリンの発見より 13 年前の 1915 年に発見され、それ以降当時のソ連や、東欧諸国では盛んに感染症治療への開発が行われ、現在でも実際にヒトへ応用している。近年、多剤耐性菌に対するファージの応用が欧米諸国で進んでいる。米国では Intralytix 社が開発したファージスプレーが米国食品医薬品局 (FDA) より認可され、すでに応用されている (<http://www.intralytix.com>)。標的となる細菌は *Listeria monocytogenes* や *Escherichia coli* O157 : H7、*Salmonella* spp. であり、食品加工段階におけるこれらの細菌による汚染を防ぐことを目的としている [5]。

獣医療においても、ファージの多様な応用が考えられる。大きくは、治療と予防における利用であろう。治療に関しては、人の医療に近い伴侶動物では、その命を救うために徹底的な救命治療への応用であろう。また産業動物では、徹底的な救命治療に重きをおくことはなく、むしろハードヘルス的な集団管

理のもとで予防に近いような治療にて効果を発揮すると想像できる。特に集団飼育における感染症コントロールには、大量の抗生物質を使用する可能性があり、そのような使用は薬剤耐性菌対策としては好ましくない。よって、このようなハードヘルス的な対処においては、ファージセラピーが力を発揮するものと期待される。

本稿では、日生研「第二研究会」にて発表した内容から、近年報告した黄色ブドウ球菌性牛乳房炎 [6] と、緑膿菌性馬角膜炎へファージセラピーを検討した論文 [7-9] の概要を紹介するとともに、日本におけるファージセラピーの応用と課題について考察したい。

2. パターソン症例とは？

パターソン症例とは、米国で初めてのファージセラピーの成功症例のことである [10, 11]。2015 年にトム・パターソン氏は、エジプト旅行中に細菌感染による急性膀胱炎を疑われる症状からエジプトで入院し、コリスチンを含む様々な抗生剤治療によっても容態の回復が認められず、米国の UCSD (University of California San Diego) に空輸され、そこで最終的にファージセラピーを受けることになった。その原因菌は多剤耐性の *Acinetobacter baumannii* であった。パターソン氏がファージセラピーを受けるきっかけとなったのは、パターソン夫人が *A. baumannii* に対する溶菌性ファージについての研究論文を見つけたことであった。その後、主治医のスターリー教授らにより、FDA に対して eIND (emergency Investigational New Drug : 未承認の薬剤に対して緊急的な使用の許可) としての使用を申請して許可

を得て、ファージセラピーが行われることとなった。ファージセラピーでは、ファージに耐性となる細菌が出現する可能性があるため（多くは宿主細菌膜上のレセプター分子の変異による）、パターソン氏より分離された *A. baumannii* に対する溶菌性ファージを選定し、カクテル化ファージを作製して治療に用いた。実際には、パターソン氏の体内で、さらに *A. baumannii* のファージへの耐性化が起こり、このカクテル化ファージは再構築、さらには環境汚水からの新たなファージを選定するなど、およそ 59 日間のファージセラピーにより、パターソン氏は、昏睡状態から意識を取り戻し、退院することとなった。その後米国では、パターソン症例以降も実施例は増えており、さらにパターソン症例で中心的な役割を果たした UCSD では Innovative Phage Applications and Therapeutics (IPATH) が設立され、いよいよ米国ではファージセラピーの臨床応用が本格化する様相となっている。

また今年になって、英国においても膿疱性線維症 (Cystic fibrosis) により肺移植後の *Mycobacterium abscessus* の全身感染症患者に対して Engineered phage (ファージゲノムを一部削ったもの) のファージセラピーにより回復した例が報告された [12]。ファージを効果的に適用するためのゲノム改変の道も開けてくることが予測されている [13]。

3. ファージセラピーの特徴

ファージは自然界に単独で存在し、宿主のゲノム

に潜んで宿主の危機に際して誘導され、ファージとして構築され溶菌化してくるファージ (溶原化サイクル) と、宿主である細菌に対して感染・増殖・溶菌を繰り返す溶菌性ファージ (溶菌化サイクル) とが存在する (図 1)。前者は、溶原化に必要な遺伝子配列を持っており、新たな感染後は溶原化する可能性もある。また後者の溶菌性ファージは、由来は溶原化ファージが溶原化能を失ったものと考えられ、溶菌化を繰り返すファージと考えられている。溶菌性ファージは、細菌膜上のレセプター分子 (タンパク質や糖鎖など) を認識して、自身のゲノム DNA を細菌内へ注入する (図 1-①)。その後、細菌内でファージゲノム DNA の複製 (図 1-②)、ファージタンパク質の合成とファージの構築 (ファージゲノムを娘ファージ内に格納、図 1-③)、さらに細菌のペプチドグリカン層を破壊する溶菌酵素 (エンドライシン) によって細菌を破壊して、新たな娘ファージが放出される (図 1-④)。また、放出された新たなファージはさらに宿主に感染し溶菌する。このサイクルにおいて、およそ 30 分～1 時間の間に 100～200 のファージを新たに放出する。よってファージセラピーにおいては、まず溶菌性ファージを選択的に分離して用いることとなる。ファージの分離は、宿主が存在する様々な環境汚水から分離できる (図 2)。我々は、主に下水処理場に集まってくる下水流入水を使用するが、宿主細菌が存在する糞便中や病巣、さらには健常検体など、宿主が存在する様々なサンプルからファージの分離は可能である。分離したファージは、宿主細菌の株レベルにおいてどのく

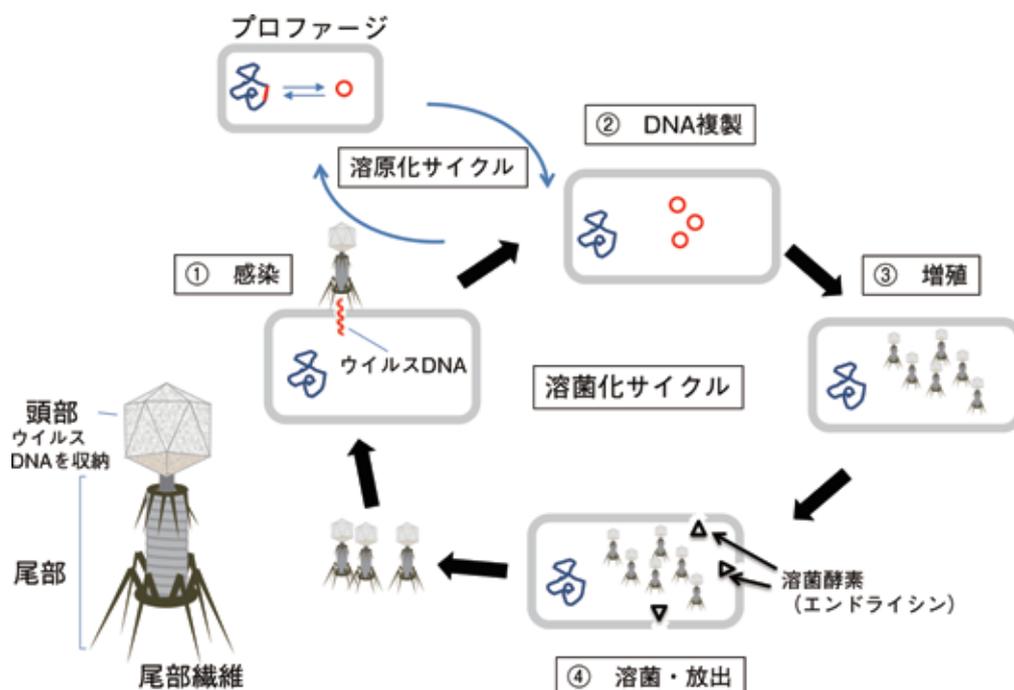


図 1 ファージの構造と感染サイクル

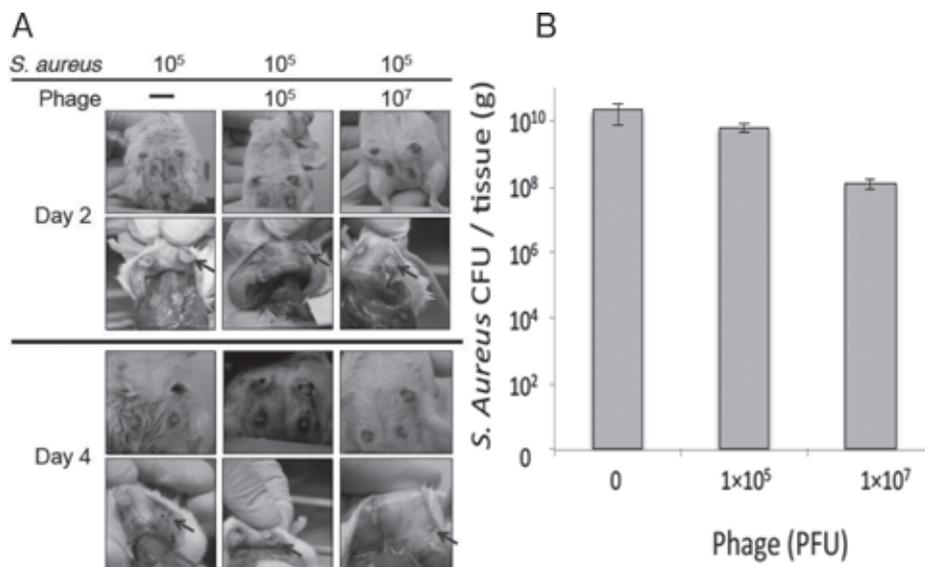


図4 乳房炎モデルマウスによるファージ投与の効果
A : SA (10⁵ CFU) を乳腺内に注入し、ファージ (10⁵ CFU または 10⁷ CFU) を注入した時の乳腺の状態。B : 2日後の乳腺組織内の SA 細菌数

(2) 乳房炎モデルマウスを用いた実験

phi SA012 は、SA に対して非常に溶菌効果の高いファージであることが証明されたことから、次に乳房炎モデルマウスによるファージセラピーの検証を行った。分娩後7日の母マウス (ddy 系) に全身麻酔を施して、頭側から4番目の左右乳腺内に SA を注入した。SA 注入後、ファージ液を新たに注入して2日間経過を見た。2日後に麻酔下で安楽死させ、乳腺の状態を観察し、乳腺組織を摘出して乳剤を作製し、平板法にて細菌数を測定した (図4)。細菌数に対してファージ数を100倍にして注入すると、細菌数がおよそ1/100に減少していた。また、ファージにより細菌の増殖が抑制され、乳腺組織構造の破綻も軽減されており、また、ファージのみの乳腺内注入では乳腺組織に異常を及ぼさなかった (本誌未掲載)。さらに、ファージの投与ルートを検討する目的で、乳腺内に SA を注入後、ファージを乳腺内、静脈内、あるいは腹腔内へ投与し、乳腺内の細菌数に与える影響を検討した (図5)。それに先立ち、ファージのみの静脈内、腹腔内の投与で乳腺内にファージが移行することを確認した (本誌未掲載)。その結果、血液を介して移行したファージは乳腺内において SA の増殖抑制効果を示した (図5)。本データは、全身感染モデルにおけるファージ投与により生存率が改善され、また、宿主がいなくなると、ファージが排泄されていくという多くの論文データと一致しており、血液を介したファージの投与による治療の可能性も示したデータである。これまで複数のグループが黄色ブドウ球菌による乳房炎に対するファージセラピーを試みているが、依然、

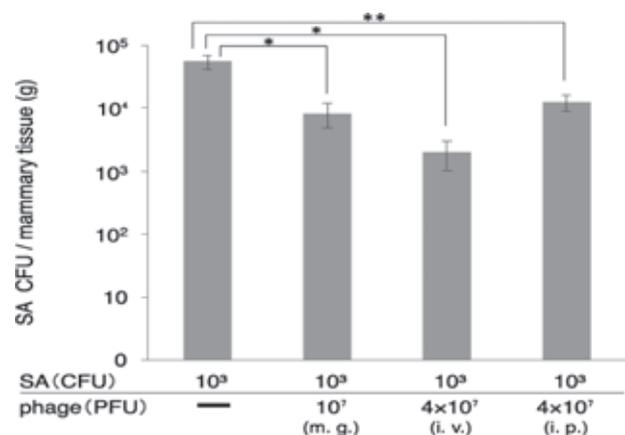


図5 ファージの投与ルートの検討
SA (10³ CFU) を乳腺内に注入し、ファージを乳腺内 (m. g.)、静脈内 (i. v.)、腹腔内 (i. p.) に投与し、2日後に乳腺内の SA CFU を計測した。

有効な治療法確立にまで至っていない。その最大の要因は、大量の乳成分が存在することであろう。O'Flaherty らは、タンパク質や脂質などの乳成分がファージの細菌への感染を抑制することを示唆している [15]。我々もこの現象を確認しており、実際に試験管内では、乳によってファージの感染率が下がる。このため、牛乳房炎への応用の際には、乳を絞りきり、乳房内を洗浄した後のファージ注入や、乾乳期の治療、また乳房炎予防として搾乳後のディッピング剤としての応用なども視野に入れて検討する必要があると考えている。

5. 緑膿菌性馬角膜炎モデルマウスにおける検討

ファージは、試験管内では圧倒的な溶菌効果を示

す。その効果を最大限活かす、また活かしやすい病気は何であろうか。その1つの応用例として馬角膜炎への応用を検討した [7]。馬は眼球が大きく顔の側面にあることに加え、レース中は頭を激しく上下させているため微生物にさらされる機会が多い。原因となる微生物は緑膿菌、黄色ブドウ球菌、レンサ球菌で90%ほどが占められ、レース後には眼球の水洗いと抗生物質の点眼が行われている。これによって発症率は0.3%ほどに抑えられているが、このような予防的な抗生物質の投与は薬剤耐性菌の増加の原因になる。起因菌が薬剤耐性菌の場合、薬剤効果は期待できず、角膜穿孔をおこし、最悪の場合には失明してしまう。このように競走馬の潰瘍性角膜炎は治療費やレースの獲得賞金の損失など厩舎関係者に大きな経済的打撃を与えることになる。そこで我々はレース後の抗生物質の点眼に代わる新たな方法として「バクテリオファージの点眼」を提案し、その可能性を検討した。

(1) ファージの分離とその溶菌特性の検証

ファージは下水処理場流入水から分離し、電顕にて形態を観察し、それぞれマイオウイルス科、ポドウイルス科に属することが明らかとなった (図6)。スポットテストにより緑膿菌と分離したファージの溶菌の相性を比較した (図7)。我々が分離した6種のファージは、広く馬の病巣由来の緑膿菌株に強い溶菌活性をもつことが明らかとなった。ファージの点眼剤としての応用を考え、ファージの細菌への吸着効率を検討した (図8)。30秒以内で80%以上

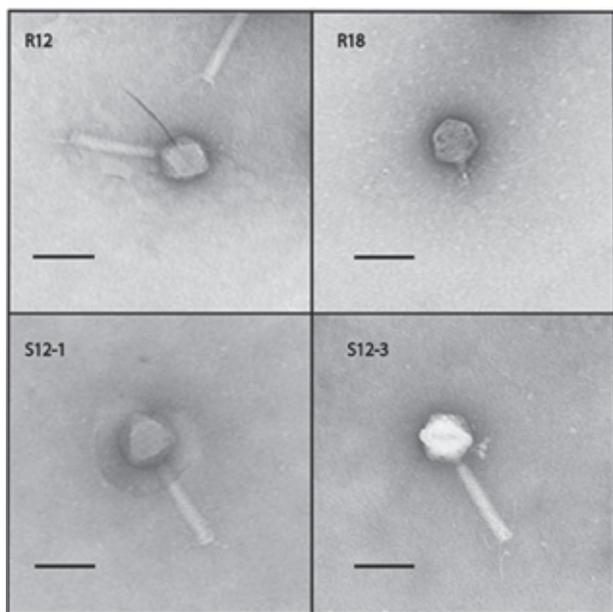


図6 ファージの電顕写真

スケールバーは100 nm。

ΦR12、ΦS12-1、ΦS12-3はマイオウイルス科、ΦR18はポドウイルス科に分類された

菌株名	血清型	由来	R12	S12-1	S12-3	R18	R26	S50
NE-12	A	角膜	C	C	C	C	C	C
NE-15	G	角膜	N	N	F	C	C	F
NE-16	G	角膜	C	C	C	C	C	C
NE-69	G	角膜	C	C	C	C	C	C
NE-94	D	角膜	N	T	T	T	N	N
NE-95	G	角膜	N	F	F	C	N	N
NE-126	-	角膜	C	C	C	C	C	C
NE-149	A	角膜	C	C	C	F	C	T
NE-150	D	角膜	F	T	C	F	C	T
NE-153	H	角膜	N	N	N	N	N	N
NE-167	G	角膜	T	F	F	T	C	C
NE-193	-	角膜	F	F	N	C	N	N
NE-85	G	肺炎	C	C	C	C	C	C
NE-98	I	BALF	N	F	F	T	F	F
NE-100	G	BALF	C	C	C	C	C	C
NE-102	G	BALF	C	C	C	T	C	C
NE-112	D	BALF	N	T	C	C	C	C
NE-117	C	副鼻腔炎	C	F	F	N	F	C
NE-120	G	BALF	C	C	C	C	C	C
NE-121	G	BALF	C	C	C	C	C	C
NE-124	H	喉嚢炎	N	N	N	N	N	N
NE-125	B	BALF	N	C	C	C	C	C
NE-129	C	蓄膿症	C	C	T	C	T	T
NE-132	G	肺実質	T	C	C	C	C	C
NE-137	-	肺膿瘍	C	T	T	C	T	T
NE-138	B	BALF	N	N	N	N	N	N
NE-158	-	皮膚炎(鬃部腫脹)	N	T	F	T	C	T
NE-169	-	BALF	N	F	F	C	C	T
NE-188	-	副鼻腔炎	T	C	C	C	C	C

図7 ウマ病巣由来緑膿菌に対するファージの宿主域
縦軸は左から菌株名、血清型、由来、ファージ。C)が最も溶菌活性が高い組み合わせである

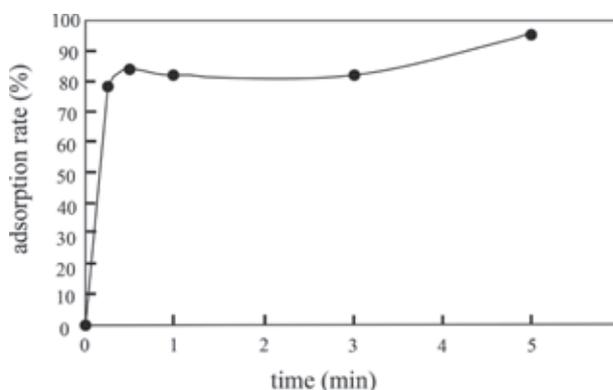


図8 R18 ファージの緑膿菌への吸着率

試験管内で緑膿菌とファージを混和し、一定時間後(15秒から5分)の吸着率を求めた。

のファージが緑膿菌に吸着することが明らかとなり、点眼剤として十分に適用できる可能性が示された。

(2) 角膜炎モデルマウスにおけるファージ効果

実際にファージセラピーの効果を検証するために緑膿菌性角膜炎モデルマウスを用いてその効果を検証した。緑膿菌の点眼投与からファージ投与までの時間を調節し、ファージセラピーが有効である範囲を検討した (図9)。緑膿菌の点眼投与 (10⁴ CFU/眼球) から3時間以内にファージを点眼投与 (10⁹ PFU/眼球) した場合には菌数が劇的に減少し (図

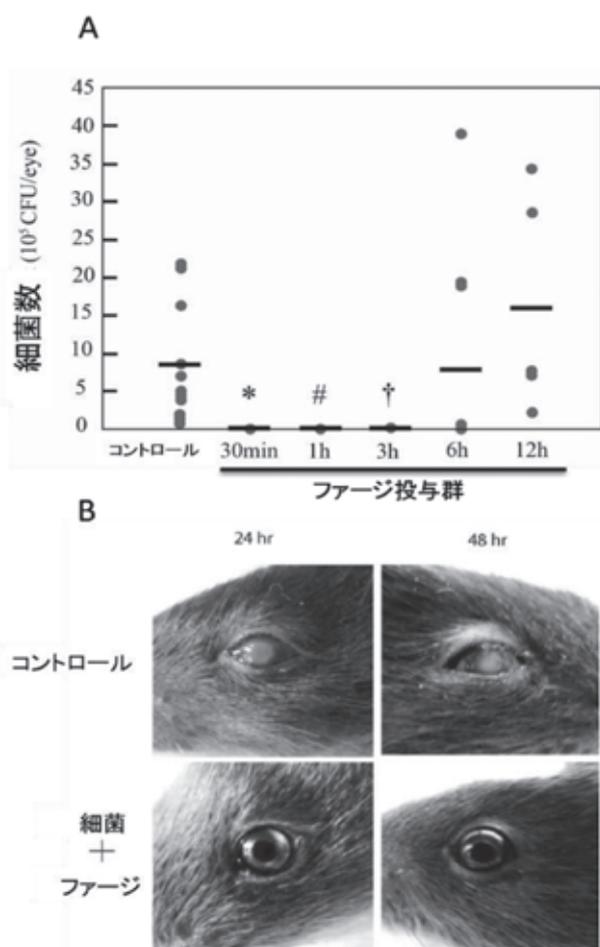


図9 角膜炎モデルマウスにおけるファージの効果
 A：ファージ投与における眼球1個あたりの菌数
 縦軸に菌数、横軸に菌液滴下からのファージ投与の時間を示した。コントロールとの統計学的有意差の有無を記号で示した：*， $P < 0.05$ ；#， $P = 0.054$ ；†， $P = 0.068$ (Dunnett's test を用いた)。バーは各群の平均値を示す。B：菌液のみのコントロールと30分後ファージ投与群の菌液接種24時間後と48時間後の典型的な角膜像を示した。

9A)、角膜炎の発症を防いだ(図9B)。これらの結果から、競走馬のレース後のファージ処置は、点眼剤として使用可能であることが示唆された。一方で菌投与から6時間後及び12時間後にファージを投与した群では菌の増殖を防ぐことができなかった。これは緑膿菌がすでに角膜実質の深部に侵入しファージがそこまで浸潤することができなかったためと推察された。

6. ファージセラピーを用いる利点

ファージセラピーには、抗生物質と異なる特徴が多々あり、それらは欠点でもあるが、考えようによっては利点ともなる。それらについて以下、論点を整理して述べていきたい。

(1) 特定の細菌を宿主とする

ファージは前述したように、特異的な細菌を宿主

とするため、不特定多数の細菌に対して効果を発揮する抗生物質のような効果はない。こうした特徴は、抗生物質と同様な効果を期待する方からは、物足りないような意見をいただくのであるが、ここではあえて利点としてあげておきたい。昨今、我々ヒトを始め動物の生体内には有用細菌が多数存在し、お互いに共生の関係の中で健康が維持されていることが知られている。つまりこの細菌叢バランスの乱れは、生体にとって悪影響をもたらすということになる。抗生物質は、多数の細菌に対して効果を発揮するため、病巣あるいは病巣外においても細菌叢を乱す可能性がある。一方でファージは、特定の細菌にのみ感染し溶菌させる。これは、例えるならスナイパーのように病原細菌のみをターゲットとして攻撃し、細菌叢全体を乱すことなく治療することを可能とする。その点だけ捉えると、理想的な抗菌剤とも考えられる。

(2) 病原体のいる局所で増殖する

薬剤と決定的に異なる利点として、病原体のいる局所で増殖し、再感染して死滅させることができる点であろう。薬剤は、当然ではあるが、患部に届くまでに最初の投与量から減少の一途をたどる。一方でファージは、患部にうまく届けることができればその局所にて感染増殖し、再感染することができる。ただ薬剤と異なり分子として大きく、また細菌に対して自ら動く走化性はないため、局所にいかに届けるかということはポイントとなる。

(3) ファージの多様性

ファージは、細菌と共におよそ30億年という長い月日を経て地球上でお互いに進化してきた。地球上には、細菌の総数の10倍以上のファージが存在する。つまりそのことは、地球上にすでにファージの多様性が担保されているとも考えられる。生体内に感染している病原細菌に対して、適合するファージをうまく分離して使用することがファージセラピーの重要なポイントとなるであろう。

7. ファージの製剤化と応用について

ファージの製剤化については、まずポイントとなるのが宿主病原細菌に対して株レベルで宿主域が広いファージを用いることである。細菌とファージの関係は、薬剤と同様に必ずファージに対して耐性化するということである。よって、なるべく株レベルで宿主域が広いファージを用いることで耐性化のリスクを下げるのが可能となる。また、宿主域が異なるファージをあらかじめカクテル化して用いることも必須であろう。さらに、他の抗菌剤との併用も

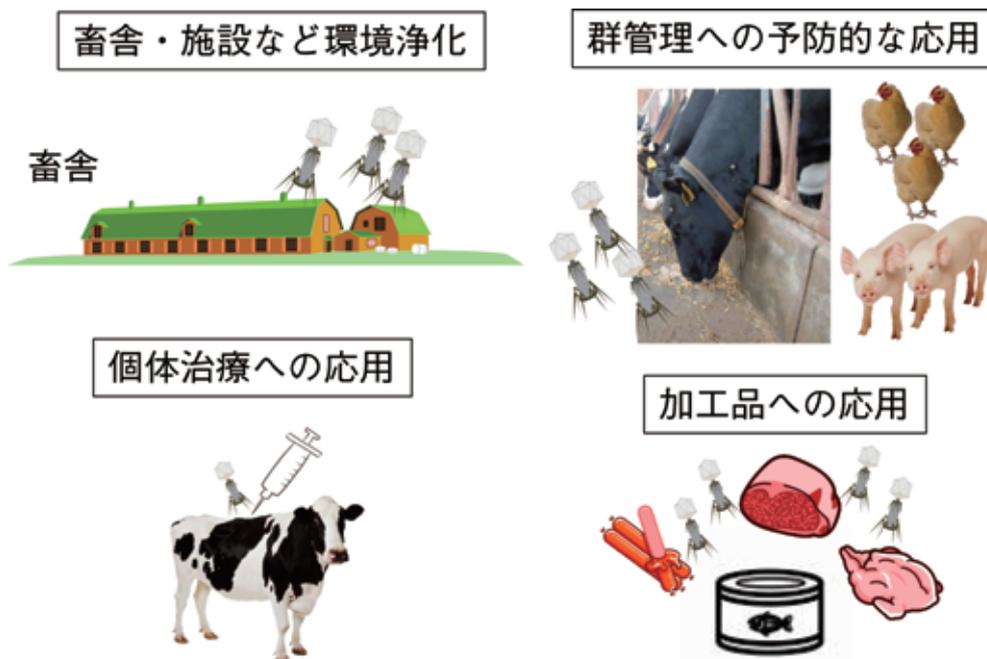


図 10 獣医畜産領域へのファージの応用

考えて行くべきである。Turnerらは、薬剤とファージの併用効果について興味深い論文を報告している[16]。この論文は、多剤耐性緑膿菌に対してその耐性化の主因となる薬剤排出ポンプを認識するファージを使用し続けると、そのファージに対して耐性化した緑膿菌が出現し、興味深いことにそのファージ耐性緑膿菌は、薬剤に対する感受性が高くなるというものであった。これは薬剤とファージの感受性がトレードオフの関係となっており、両方をうまく使うことで病原細菌を押さえ込むことができることを示唆している。我々は、ファージは抗生物質などの薬剤に置き換わるようなことはないと考えている。つまりファージは細菌に対する新たな武器の1つであり、時には抗生物質もファージも共に使用して細菌に対抗していくべきであると考えている。

8. 獣医療・畜産への応用

獣医療におけるファージセラピーの応用は、多方面にわたると考えられる(図10)。ヒトや伴侶動物のような、個体の生命を助ける目的で徹底的に治療をする場面はないが、牛の乳房炎や肺炎などの治療には、十分に適応できる可能性がある。ただ、乳房炎の起因菌は複数あること、ファージの細菌への吸着が乳脂肪分などで阻害されるなどのハードルがあるが、乾乳期治療や、ディッピング剤として乳頭からの細菌の侵入を防ぐ使用など、工夫次第で効果を発揮できると考えられる。また、畜舎や牛体にスプレーすることで細菌数を低減させる考え方もある。

さらに、予防的な使用として餌や水へのファージの添加も考えられる。腸内細菌叢のコントロールや、鼻粘膜などへの日常的なファージの接種となり、病原細菌の侵入をある程度低減できる可能性がある。その他、加工品への応用も可能である。すでに2006年にFDAによりリステリア菌のファージスプレー剤が食品添加物として認可され応用されている。つまりファージは食品と共に人体に入っても全く問題がないと判断されたことになる。開発したIntralytix社は、その他にも大腸菌(O157:H7)やサルモネラ属菌のスプレー剤も開発している。今後は、その他の食中毒菌に対しても同様なアプローチが可能であろう。

9. おわりに：「One World-One Health」を考慮したAMR対策とファージの応用

AMR(薬剤耐性)に対する様々な警鐘により、その理解は高まってきている。しかし、ヒトや特定の動物のみで個々にAMRの対策を行うだけでは対策として不十分である。近年、「One World-One Health」という概念が叫ばれている。地球上のあらゆるものが相互に関係している以上、その一つ一つを正常化していくことが大切であるとする考え方である。感染症のコントロール、AMR対策の場合も同様で、ヒト・動物・環境を広くとらえたOne HealthアプローチがAMR対策には必要である。ファージセラピーは、ヒト・動物・環境、全てに対応できる可能性のある対策であり、その効果的な適用法を探っていく必要があると我々は考えている。

引用文献

1. Reardon S : Phage therapy gets revitalized, *Nature*, 510, 15–16 (2014)
2. Chan BK, Abedon ST, Loc-Carrillo C : Phage cocktails and the future of phage therapy, *Future Microbiol.*, 8, 769–783 (2013)
3. Cisek AA, Dąbrowska I, Gregorczyk KP, Wyżewski Z : Phage therapy in bacterial infection treatment; One hundred years after the discovery of bacteriophages, *Curr. Microbiol.*, 74, 277–283 (2017)
4. 岩野英知、他 : 特集「ファージセラピー」、動物用ワクチン-バイオ医薬品研究会会報、17, 3–33 (2018)
5. Anany H, Chen W, Pelton R, Griffiths MW : Biocontrol of *Listeria monocytogenes* and *Escherichia coli* O157 : H7 in meat by using phages immobilized on modified cellulose membranes, *Appl. Environ. Microbiol.*, 77, 6379–6387 (2011)
6. Iwano H, Inoue Y, Takasago T, Kobayashi H, Furusawa T, Taniguchi K, Fujiki J, Yokota H, Usui M, Tanji Y, Hagiwara K, Higuchi H, Tamura Y : Bacteriophage Φ SA012 has a broad host range against *Staphylococcus aureus* and effective lytic capacity in a mouse mastitis model, *Biology*, 11, pii : E25. doi : 10.3390/ph11010025 (2018)
7. Furusawa T, Iwano H, Hiyashimizu Y, Matsubara K, Higuchi H, Nagahata H, Niwa H, Katayama Y, Kinoshita Y, Hagiwara K, Iwasaki T, Tanji Y, Yokota H, Tamura Y : Phage therapy is effective in a mouse model of bacterial equine keratitis, *Appl. and Environ. Microbiol.*, 82, 5332–5339 (2016)
8. Furusawa T, Iwano H, Higuchi H, Usui M, Maruyama F, Nakagawa I, Yokota H, Tamura Y : Complete genome sequences of broad-host-range *Pseudomonas aeruginosa* bacteriophages Φ R18 and Φ S12–1, *Genome Announcements*, 4, pii : e00041–16 (2016)
9. Furusawa T, Iwano H, Higuchi H, Yokota H, Usui M, Tamura Y : Bacteriophage can lyse antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from canine diseases, *J. Vet. Med. Sci.*, 78, 1035–10358 (2016)
10. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, Hernandez-Morales A, Lancaster J, Lessor L, Barr, JJ, Reed SL, Rohwer F, Benler S, Segall AM, Taplitz R, Smith DM, Kerr K, Kumaraswamy M, Nizet V, Lin L, McCauley MD, Strathdee SA, Benson CA, Pope RK, Leroux BM, Picel AC, Mateczun AJ, Cilwa KE, Regeimbal JM, Estrella LA, Wolfe DM, Henry MS, Quinones J, Salka S, Bishop-Lilly KA, Young R, Hamilton T : Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection, *Antimicrob Agents Chmother*, 61, e00954–17 (2017)
11. 藤木純平、樋口豪紀、岩野英知 : ファージセラピーの臨床応用と世界の動向-パターンソン症例から、*ケミカルタイムス*、250, 25–31 (2018)
12. Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garland RA, Russell DA, Ford K, Harris K, Gilmour KC, Soothill J, Jacobs-Sera D, Schooley RT, Hatfull GF, Spencer H : Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*, *Nature medicine*, 25, 730–733 (2019)
13. Schmidt C : Phage therapy's latest makeover, *Nature biotech.*, 37, 581–586 (2019)
14. Synnott AJ, Kuang Y, Kurimoto M, Yamamichi K, Iwano H, Tanji Y : Isolation from sewage influent and characterization of novel *Staphylococcus aureus* bacteriophages with wide host ranges and potent lytic capabilities. *Appl. Environ. Microbiol.*, 75, 4483–90 (2009)
15. O'Flaherty S, Coffey A, Meaney WJ, Fitzgerald GF, Ross RP : Inhibition of bacteriophage K proliferation on *Staphylococcus aureus* in raw bovine milk. *Lett. Appl. Microbiol.*, 41, 274–279 (2005)
16. Chan BK, Siström M, Wertz JE, Kortright KE, Narayan D, Turner PE : Phage selection restores antibiotic sensitivity in MDR *Pseudomonas aeruginosa*, *Sci. Rep.*, 6, 26717 (2016)

おしらせ

長井伸也が藤崎優次郎賞受賞

令和元年5月の第94回日本豚病研究会（つくば市、文部科学省研究交流センター）において、津田知幸日本豚病研究会会長より、長井伸也（弊所所長兼日生研株式会社代表取締役社長）に第22回藤崎優次郎賞が授与されました。本賞は、疾病予防事業、家畜衛生技術の開発等を通じ、養豚産業の発展に貢献した顕著な業績を表彰する賞です。今回、長井の「豚細菌病ワクチンの開発と関連基礎研究」に関する長年の業績が養豚業界の発展に深く貢献したと評価され、受賞の運びとなりました。

そこでこの受賞を皆様に感謝するために、同年11月15日、東京・品川プリンスホテルにおいて藤崎優次郎賞受賞記念祝賀会を開催させていただきました。

祝宴に先立ち、下地善弘様（日本豚病研究会 副会長、農研機構 動物衛生研究部門 領域長）による受賞理由・業績紹介が行われ、引き続き山際大志郎様（衆議院議員）、小倉弘明様（藤崎優次郎賞審査委員長、農林水産省 大臣官房審議官）、小原健児様

（農林水産省動物医薬品検査所 所長）、筒井俊之様（農研機構動物衛生部門 部門長）及び福井邦顕様（日本動物用医薬品協会 理事長）よりご祝辞をいただき、その後津田会長よりご挨拶と乾杯のご発声をいただきました。また宴席では多数の参加者の方々が懇談されるなか、合瀬宏樹様（NHK 解説委員）、呉克昌様（日本養豚開業獣医師協会（JASV）代表理事）、小田島隆様（全国動物薬品器材協会 理事長）、Byung K. Park 様（韓国・吾昌貿易 代表理事）及び許富強様（台湾・信超實業 董事長）より、ご祝辞とともに弊所及び日生研株式会社の今後の活躍に対する期待と励ましのお言葉をいただきました。

この機会に、これまでご指導・ご支援をいただきました皆様に改めて心より感謝申し上げますとともに、今後ともご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。



謝辞を述べる長井



開会挨拶を述べる笹川理事長



—— テーマは「生命の連鎖」——
生命の「共生・調和」を理念とし、生命体の豊かな明日と、研究の永続性を願う気持ちを快いリズムに整え、視覚化したものです。カラーは生命の源、水を表す「青」としています。

表紙題字は故中村稔治博士による揮毫です。

日生研たより 昭和30年9月1日創刊(年4回発行)
(通巻614号) 令和元年12月25日印刷 令和2年1月1日発行(第66巻第1号)
発行所 一般財団法人日本生物科学研究所
〒198-0024 東京都青梅市新町9丁目2221番地の1
TEL: 0428(33)1520(経営企画部) FAX: 0428(31)6166
URL: <http://nibs.lin.gr.jp/>
発行人 土屋耕太郎

編集室 委員/安田早織(委員長)、古澤貴章、小野浩輝
事務/経営企画部
印刷所 株式会社 精興社
(無断転載を禁ず)