資料２－３

ナイシンの使用により選択される薬剤耐性に係る
審議における専門委員からの主な意見

○第７回添加物専門調査会（平成 16 年 4 月 9 日開催）

・　提出された資料、文献によれば、ナイシンは唾液、パンクレアチンなどにより不活化されるため、経口投与されたとしても体内への吸収はされず、腸管への移行も少量であると考えられる。したがって、下部腸管における細菌叢への影響なども極めて少ないと考えられる。また、医療用に用いられる抗菌薬との交差耐性も実験的に認められないと発表されている。

　以上の点から、添加物として摂取させるであろうと予測した範囲内での１日摂取量などからは、人体に与える影響、殊に耐性菌出現による医療上の問題に発展していく可能性は極めて少なく、添加剤として使用することによるメリットは、デメリットを上回ると考えられる。

　しかし、殊に我が国で日常的に使用される食品に広く添加された場合、全体の摂取量が予想を上回る可能性もある。どのような食品に添加されているかの把握は必要であり、また、予想摂取量に変化がないか、ときにチェックを行う必要があろう。

　更に、本来ナイシンに対して感受性のある菌の交差耐性の変化の有無については、上記と同様、モニタリングのときに行うことが必要と考える。

・　ナイシンについて、抗生物質と違い、作用機作の上から考えても、かなり影響が少ないのではないかと考える。

　結局は、交差耐性を極めて起こしにくいのではないかという感じを受ける。ナイシンは、バクテリオシンという範疇に入る、いわゆる抗菌性物質で、同じ菌種、あるいは近縁の菌種に関して障害は与えない。しかし、同じ菌種でも異なった菌株には、殺菌あるいは発育を阻止し、特にこの菌はグラム陽性菌に作用するようであり、他の抗生物質との交差耐性はほとんどないと考えてよいと思う。

・　承認後の問題だと思うが、モニタリングをする必要はあるだろうと考える。

　このナイシンの体内動態を見ると、プロテアーゼ系酵素で消化されやすい物質である。口から入る食品で腸管に入った場合には、まず上部腸管内で分解されてしまうと考えられる。

　そうすると、最大のヒトの常在細菌叢である下部腸管まではナイシン原体は到達しないということもあり、分解されてしまうので、抗菌活性物質が吸収されるということもないことから、上気道の常在細菌叢にも恐らく影響が出ないだろう

ということが予想される。

それから、他の常在細菌叢を考えると、皮膚ということになる。皮膚にはブドウ球菌が多いが、ここにもナイシンが食品を介して移行するという可能性はほとんどゼロに近いので、経口摂取する限りにおいては、ヒトの常在細菌叢を乱したり、ヒトの常在細菌叢の中で耐性菌をセレクトするという可能性は極めて少ないと考えられる。

細菌のナイシン感受性の変化をモニタリングをする場合、どういう菌をマーカーにするかということを考えておく必要がある。いたずらに菌種を増やしてモニタリングする必要はないと考える。

食の安全ということで考えると、ヒトの疾病構造を変えてしまう、あるいは我々が持っている抗生物質、抗菌薬などに対して効かない耐性菌が出てしまうということが一番のチェックポイントである。ナイシンの場合には、グラム陽性球菌に抗菌性をもつことから、グラム陽性菌が主たる対象になるだろうと考え、19種というのは、マーカー菌としては十分だろうと思う。

・　ナイシンと同じような、いわゆるペプチドは大腸菌や緑膿菌も産生しており、知られているものでは、例えば大腸菌ではコリシン、緑膿菌ではピオシンといったようなものもその仲間に入る。つまり、自然界に広く、彼らがフローラを形成していく上で必要なものとして産生されているものであり、ここで新たに食品として入れたからといって、自然界を大きく乱すものではないと思う。

・　ナイシンは生物がつくるタンパクであり、ナイシンの場合は *L. lactis* というものが産生するもので、何種類つくるのかわからないが、他の菌株もナイシン同様の阻害能をもつペプチドを産生することから、幾つかの複合体として扱っているのではないか。抗生物質のポリミキシンにもA、B、Cという幾つかのものであり、アミノ配糖体原薬であるジェンタマイシンでも３種ぐらいの複合物がある。

何種類かあるというようなことが書いてあるようだが、こういったものを総じてバクテリオシンという命名がされており、その隣りに抗菌化学療法用の抗生物質との違いが幾つか出ている。

バクテリオシンというのは、微生物のリボソームで合成される、比較的大きなペプチドであり、消化管の酵素で分解される。従って、消化管の常在細菌叢に影響しない。感受性菌の細胞壁に結合することで殺菌的に作用するというような生物学的な活性で分類されている。

それに対して、抗生物質との大きな違いというのは、抗生物質はリボソームで生産されない、ときには化学的に合成される、多くのものはペプチドではない、幾つかのペプチド性抗生物質も小さい分子のものが多い、消化管の酵素で分解されないというような特徴があって、消化管の微生物叢に影響するというようなことが指摘されている。

したがって、ナイシン様物質というのは、ある程度複合体だということもあり、それから他の菌株からも同じような産生があって、同様の生物作用をもつものに、コリシンとか、ピオシンというようなものがあって、そういったものも広い意味ではナイシン様の作用というふうに含まれるのではないかという気がする。

○第１４回添加物専門調査会（平成 16 年 11 月 16 日開催）

・（ナタマイシン・ナイシン共通）

現状で考えられる範囲で問題ないものについてであっても、今後の状況を把握していくことは、決して今の安全性をないがしろにしているものではなくて、正当なことであると思う。現時点ですべての予測は不可能であるからである。

耐性菌発生確認のためのモニタリングについては、ヒトから分離される真菌の感受性に関するモニタリングを行う。菌のサーベイランスというのは、必ずしもこの 2 物質に限らず、その考え方、実施の導入が必要と思う。したがって、このような事例では、菌のサーベイランスの強化が必要かと考える。また、摂取量については、日常からベースラインを設定する努力が必要。