

新動薬情報

○●2016年度 第2号●○



一般財団法人生物科学安全研究所

RESEARCH INSTITUTE FOR ANIMAL SCIENCE IN BIOCHEMISTRY & TOXICOLOGY

目 次**文献抄訳****【有効性】**

健康な成猫におけるイトラコナゾールの隔日投与・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

【薬剤耐性】

外用抗菌療法を施したイヌの被毛に残存する *Staphylococcus pseudintermedius* に対する抗菌活性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2

【環境影響】

ネオニコチノイド農薬がイングランドの野生蜂数の長期変動に与える影響・・・・・・・・ 3

【その他】

自然発生した急性大腸菌性乳房炎の、治療後における牛乳の出荷再開に影響する因子について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4

実験用のラットにとって土に潜り込んだり、よじ登ったり、立ち上がったたりすることが重要である・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5

がん化学療法のためのプレシジョン医療或いは個別化医療：漢方薬の役割・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 6

アラスカの岸辺を繁殖地・中継地とする鳥類への水銀暴露とそのリスク・・・・・・・・ 7

都市交通システムの微生物相は表面の種類やヒトと環境との相互作用によって異なる
2種のシトクロムP450モノオキシゲナーゼ系がジャガイモのステロイドグリコアルカロイド生合成過程の初期段階での水酸化を触媒する・・・・・・・・・・・・・・・・ 9

トピックス

生物医学系研究者は実験に使う抗体の特異性チェックが甘い・・・・・・・・・・・・・・・・ 11

複数の対策を組み合わせることによりクズ（葛）を早く除去できる・・・・・・・・ 12

鼻が MRSA の殺し方を知っている・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 12

有毒なおっぱい？ 科学者が行った研究とそうではない研究の違い・・・・・・・・ 13

植物油で水中の重金属を除去できる・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 14

農場や食品への薬剤耐性菌の拡散を防ぐ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 15

化学物質混合物への低用量暴露とがんに関する研究がもっと必要・・・・・・・・ 16

日本の再生医療製品の法制度に関する海外の反応・・・・・・・・・・・・・・・・ 17

編集後記

19

題字：野田 篤（執行役員）

文献抄訳

有効性

健康な成猫におけるイトラコナゾールの隔日投与

Alternate-day dosing of itraconazole in healthy adult cats.

S. M. Middleton, et al.

J. Vet. Pharmacol. Therap., **39**(1), 27-31 (2015)

[目的]

イトラコナゾールは経口の抗真菌剤として用いられているが、猫用の製剤はない。米国では人体用のカプセル製剤（100 mg含有）と経口服液剤（10 mg/mL）しかなく、猫の抗真菌剤としてこれらを使用せざるを得ない。このカプセル製剤では含有量が固定されているため猫にとって正確な用量の投与が出来ず、また経口服液剤では猫が忌避反応を示し、投与が難しい。この研究の目的は、健康な成猫に1頭あたりイトラコナゾール100 mg含有のカプセルを隔日投与してその評価をすることである。

[方法]

健康な成猫10頭にイトラコナゾールカプセルを48時間間隔で8週間経口投与した（各個体の投与量の範囲は12.3 mg/kg/48h～26.3 mg/kg/48hであった）。イトラコナゾールの血清中ピーク濃度及び薬物を反復投与したときの定常状態における最低血中薬物濃度（トラフ濃度）を毎週測定した。その他に身体検査、血液学検査及び血液化学検査も毎週行った。

[結果及び考察]

3週間以内にトラフ濃度の平均値は有効濃度と思われる0.5 µg/mL以上に達した。しかし、2頭は0.5 µg/mLには達しなかった。この2頭は同じ飼い主の猫で、このことが関係していたかも知れない。10頭中2頭に肝毒性を示唆する有害な影響が投与3週及び5週で認められ、両猫ともその後の投薬を中止した。この2頭と残りの8頭とのピーク及びトラフ濃度には有意差は認められなかった。投与を継続した8頭の8週時点の平均ピーク濃度は 1.79 ± 0.952 µg/mL（95%信頼限界：0.996～2.588 µg/mL）、平均トラフ濃度は 0.761 ± 0.540 µg/mL（95%信頼限界：0.314～1.216 µg/mL）であった。有害な影響が認められた猫は、投薬の中止と肝臓の保存療法で回復した。

以上のように、イトラコナゾールカプセル投与では、隔日投与でトラフ濃度の平均値は3週間以内に有効濃度に達したが、個体別には2頭が有効濃度に達しなかった。また、用量も血清中濃度も個体間にかなりのばらつきがあった。したがって、カプセル投与では、血清中薬物濃度のモニタリングについて留意するよう臨床医に促す必要がある。しかしながら、猫へのイトラコナゾール 100 mg カプセルの隔日経口投与で、

全身性真菌性疾患の猫にとって有効と考えられる血清中濃度が得られた。

◎猫に負担を掛けない経口投与剤型の開発が望まれているが、今回のカプセルは有効な方法であることがわかった。しかしながら、カプセル中薬物量を変えた場合の血清中濃度や有害影響が知りたいと思った。(山本 譲)

薬剤耐性

外用抗菌療法を施したイヌの被毛に残存する *Staphylococcus pseudintermedius* に対する抗菌活性

Residual antibacterial activity of canine hair treated with topical antimicrobial sprays against *Staphylococcus pseudintermedius* in vitro.

M. L. Mesman, et al.

Vet. Dermatol., 27(4), 261-e61. doi: 10.1111/vde.12318.(2016)

[緒言]

多剤耐性菌の出現により、イヌの膿皮症の治療において外用抗菌薬療法はより重要性を増している。しかしながら、外用抗菌剤の活性の持続性についての報告はほとんどない。

本試験は、抗菌スプレーで処置したイヌの被毛に残存する抗菌活性を調べることを目的として、以下の実験を行った。

[方法と結果]

一般家庭で飼育されている皮膚病歴のない12頭のイヌを用いた。試験0日目にイヌの体幹部に4種類のスプレー及び対照として生理食塩水をそれぞれ5cm四方に噴霧した。4種類のスプレーは、(A)1%グルコン酸クロルヘキシジン、(B)2%硝酸ミコナゾール、2%グルコン酸クロルヘキシジン、トロメタミン USP/ EDTA2 ナトリウム (TrizEDTA)、(C)3%グルコン酸クロルヘキシジン、サリチルイロフィトスフィンゴシン、そして (D)4% グルコン酸クロルヘキシジン、TrizEDTA を使用した。被毛は処置前、1時間後及び2、4、7、10日後に毛刈りして回収した。回収した被毛を、イヌ膿皮症の原因菌である *Staphylococcus pseudintermedius* を画線した寒天培地 (Muller-Hinton-2-agar plate) で24時間培養し、被毛周囲の細菌発育阻止領域を測定した。

処置前採材した被毛及び生理食塩水を噴霧したものから採材した被毛では阻止円は認められなかった。スプレーAは他のスプレーより明らかに阻止領域がせまく、最も大きな処置領域が認められたものはスプレーBであった。その次はD、Cの順であった。すべてのスプレーで処置10日後まで抗菌活性が認められた。

[考察とまとめ]

今回の結果から抗菌スプレーの効果は、濃度及び活性成分の組み合わせの両方に依存することが示唆された。活性成分は少なくとも10日間 *S.pseudintermedius* の発育を効果的に阻止すると考えられ、イヌの膿皮症の治療に有益である可能性がある。今後、さらに長い期間での検証が必要となる。

◎イヌの膿皮症の治療は、抗菌剤内服とシャンプー療法の併用が一般的だが、飼い主にもイヌにも負担になることがある。外用抗菌スプレーを効果的に利用することで双方の負担が減り、多剤耐性の出現も防止できればイヌのQOL向上にもつながると考えられる。
(神代 淑子)

環境影響**ネオニコチノイド農薬がイングランドの野生蜂数の長期変動に与える影響**

Impacts of neonicotinoid use on long-term population changes in wild bees in England.

B. A. Woodcock et al.

Nature communications, 7, Article number:12459, doi:10.1038/ncomms12459 (2016)

蜂群崩壊症候群 (colony collapse disorder, CCD) やミツバチの減少の原因の一つとして、ネオニコチノイド殺虫剤の関与が議論されており、実験室や野外でセイヨウミツバチやマルハナバチを用いた研究が数多く行われてきました。しかし、これらの研究は短期間の実験に基づくものであり、野生のハチに対するネオニコチノイド農薬の影響についてはほとんど解析されていませんでした。この研究では、ネオニコチノイド農薬の野生のハチに対する影響を明らかにするため、イギリスにおける62種の野生のハチの18年間にわたる分布情報と採油用に栽培される菜種の種子に用いられてきたネオニコチノイド農薬の使用量との関連を、Bayesian occupancy analysis という方法で解析しました。イギリスでは2002年から2011年まで、菜種種子のネオニコチノイド処理が行われていました。この論文の著者たちは、1994年から2011年までの62種の野生のハチの生息数データを解析し、2002年以降、野生のハチの分布地域が13%減少したこと、また、菜種の花粉やハチミツを採取するミツバチ種はそうでないミツバチより3倍強い影響を受けていることを明らかにしました。著者らは、野生のハチの減少のおよそ半分はネオニコチノイド農薬の使用によるものであると見積もりネオニコチノイド農薬規制の必要性を訴えています。

◎CCDの原因については多くの議論がありまだ結論が出ていませんが、病原体の関与

も指摘されており、原因は一つではないと考えられています。この研究は野外での18年間にわたる野生ハチの生息数データを解析したものであり、大変興味深い報告です。ただ、このデータをもって直ちにネオニコチノイド農薬を規制すべきだと結論づけることはできません。ネオニコチノイドは毒性の低い農薬です。ネオニコチノイドを規制して他の農薬を使うのであれば、その影響を注意深く解析する必要があります。ところで、欧州食品安全機関（EFSA）はミツバチ専門のサイト”#Efsa4Bees”（<http://efsa4bees.efsa.europa.eu/>）を開設しており、”Bees under attack”というページ（http://www.efsa.europa.eu/interactive_pages/bees/BeesUnderAttack#biological）も最近公開されましたので、こちらもぜひご覧ください。（宮崎 茂）

その他

自然発生した急性大腸菌性乳房炎の、治療後における牛乳の出荷再開に影響する因子について

Factors associated with marketable milk production recovery after treatment of naturally occurring acute coliform mastitis.

Y. Shinozuka, et al.

J. Vet. Med. Sci., 78(5), 917-920 (2016)

急性大腸菌性乳房炎は、回復しても乳牛の生産性が低下してしまえば、生産者に大きな経済的損失を与える。そのため、本症において、生産性への悪影響を最小限にする治療法を早急に確立する必要がある。

本研究では、臨床獣医師によって中程度の急性大腸菌性乳房炎と判断され、2週間後に完治したホルスタイン53頭を対象とし、治療後の生産性に影響を及ぼす可能性のある要因（年齢、泌乳開始後の日数、体温、病原細菌（クレブシエラ、*Escherichia coli*）、抗菌剤全身投与（なし、フルオロキノロン、それ以外の抗菌剤）、抗菌剤局所投与（なし、フルオロキノロン、それ以外の抗菌剤）、NSAID全身投与の有無、ステロイドの全身投与の有無、ステロイドの局所投与の有無、乳房内洗浄の有無）を調査するとともに、治療後の生産性（罹患分房が盲乳となったか生産可能となったか）との関連を、各項目についてそれぞれに適した方法で解析した。また、治療後の生産性（罹患乳房が盲乳となったか生産可能になったか）とその後の生存率の関連性についても解析を行った。

分房における生産性低下への各因子の関連性を解析したところ、抗菌剤の全身投与、抗菌剤の乳房内投与、乳房内洗浄について強い関連性が認められた。そこで、これらについて生乳生産回復への影響を解析した。

解析の結果、抗菌剤を使用しなかった場合と比較して、唯一フルオロキノロンの全身投与で、罹患分房の生産性回復との関連が認められた。

本研究中では、獣医師が試験的に、フルオロキノロンの乳房内投与を行った。しかし、カルシウムなどの二価の陽イオンの影響で十分に薬剤が拡散しなかったためか、著効を示すことはなかった。これに対し、フルオロキノロンの全身投与においては、血漿中濃度より乳汁中濃度が高く、これが病原体の制御に十分な効果をもたらしたと考えられた。

また、廃用に至るまでの時間は、罹患分房が盲乳となってしまった牛で有意に短いことも分かった。

罹患分房の生産性低下は、乳牛の生産寿命を縮めてしまう。生産性を維持するには、乳房炎の回復のみならず、泌乳能力を維持することが重要である。

結論として、この試験では初期治療としてのフルオロキノロンの全身投与が、中程度の急性大腸菌性乳房炎後の生産性回復に有効であり、罹患乳牛の寿命をも伸ばすことが示唆された。

◎フルオロキノロン系抗菌剤は現在、薬剤耐性菌出現の観点からも第2次選択薬とされている。生産者の財産を守りながら、耐性菌出現を抑えるために、抗菌剤の適切な症例への適正な使用が求められる。抗菌剤を使用しない局所療法の研究も必要だ。

(丹治 希望)

実験用のラットにとって土に潜り込んだり、よじ登ったり、立ち上がったたりすることが重要である

The importance of burrowing, climbing and standing upright for laboratory rats.

I. J. Makowska et al.

R. Soc. Open Sci., 3(6), 160136, doi: 10.1098/rsos.160136 (2016)

種々の目的で動物実験が行われますが、その実施にあたっては動物福祉（アニマルウェルフェア）に十分留意する必要があります。アニマルウェルフェア上留意すべき5つの自由の一つに「正常な行動発現の自由」があります。しかし、現在多くの実験施設でラットの飼育に用いられているケージが、ラット本来の行動にどのような影響を及ぼしているか、きちんとした検証は行われていませんでした。実験動物の正常な行動を確保することは、アニマルウェルフェアのみならず、実験結果の解釈にも影響を及ぼす可能性があります。この論文の著者らは、通常用いられているポリカーボネート製ケージ（奥行き45 cm、幅24 cm、高さ20 cm）と semi-naturalistic cage と表現しているラットの行動特性に配慮したケージ（奥行き91 cm、幅64 cm、高さ125 cm）

を使って、ラットの行動を観察しました。Semi-naturalistic cage は上下4層構造で、最下段には潜れるように「土」を入れ、最上段にはハンモックや横に張ったロープなどを備えています。彼らは、Semi-naturalistic cage でラットの潜る行動、よじ登る行動、立ち上がる行動及び水平に伸びをする行動の頻度を観察するとともに、標準的ケージでは、水平に伸びをする行動の頻度を観察しました。潜る行動の頻度はラットの月齢が進んでも変化はなく、ラットの基本的な行動であることが確認できました。一方、よじ登る行動は、体力の低下によると思われるが、月齢が進むに従って減少しました。立ち上がる行動の頻度も月齢が進むに従って減少しましたがその程度はわずかで、立ち上がり行動もラットの基本的な行動と判断されました。水平に伸びをする行動の頻度は標準的なケージの方が8倍以上高く、著者らは、標準的ケージで飼育されているラットは、立ち上がる行動の代替として水平に伸びをしているのではないかと考察しています。著者らは今回の結果をもとに、飼育環境の違いが実験結果に及ぼす影響についてさらに検討する予定だそうです。

◎ 実験動物の飼育環境の違いが実験結果にどのような影響を及ぼすのか、その解析結果が待たれるところですが、これとは別に、実験動物での結果がヒトに外挿できるかどうかという検討も重要です。毒性試験の分野では、動物実験は作用メカニズムの解析だけに絞っていくという流れがあります。 (宮崎 茂)

がん化学療法のためのプレジジョン医療或いは個別化医療：漢方薬の役割

Precision or Personalized Medicine for Cancer Chemotherapy: Is there a Role for Herbal Medicine.

Z. Wang, et al.

Molecules, 21(7), pii: E889. doi: 10.3390/molecules21070889 (2016)

現在、がん治療には100種類以上の化学療法剤が用いられているが、これらの抗がん剤を長期的に使用するとがん細胞が抗がん剤に対する耐性を獲得し、『抵抗がん』となる。そういった状況に対し、米国国立衛生研究所はプレジジョン医療或いは個別化医療と呼ばれる新しい取り組みを提案し、データベースの作成や臨床研究を始めている。プレジジョン医療或いは個別化医療の定義は、患者の個々の特徴に合わせた治療を行うというものである。患者の遺伝的変異や突然変異が病態や薬剤反応に関する重要な要因となるため、プレジジョン医療の最初の重要なステップは、患者の特定遺伝子の突然変異の検出である。これらの情報に基づき、遺伝的変異をもつ患者個人に合わせて治療することができる。本論文では、表現型（活動がベース）ではなく遺伝子型（メカニズムベース）に基づく個別化がん化学療法における漢方薬の有用性について

て焦点を当てた。

プレシジョン医療は、1つの化学物質で1つのメカニズムを標的にする場合もあるが、これは複数の疾患を持つ場合は効果的ではない。抗がん剤は1つの標的のみに効力を持つため、長期投与によりがん細胞が耐性をもつと副作用だけが残り、効果が弱まる。一方、漢方療法は複数のメカニズムを標的とするため、より有益な手段である。さらに、近年の研究から、漢方薬には2つの利点があることが明らかになった。雷公藤（タイワンクロズル (*Tripterygium wilfordii*) の根) という漢方薬が特定の抗がん剤との併用により、薬剤耐性をもつがん細胞に対する抗がん剤効果を高める作用を持つということ、また抗がん剤に対して無抵抗の正常細胞よりも抵抗力を有するがん細胞の成長を選択的に妨げ、死滅させる能力があるということを示している。これらの利点をもつ漢方療法により、がん細胞の薬剤耐性の獲得を遅らせることができると考えられる。

特定のバイオマーカー又はゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクスの解析に基づくプレシジョン医療、個別化医療の基本原則は、中国での漢方又は中国伝統医学 (Traditional Chinese Medicine: 以下 TCM) と同様の概念である。TCM では、患者個人の健康状態に基づき、個別化された処方を行う。これらの処方薬は多数の成分を少量ずつ混合したものであり、経験上、化学療法効果の促進が確認されている。

オミクス技術を用いたプレシジョン医療の新時代には、TCM で処方される多様な漢方成分による薬剤効果の促進メカニズムが解明されるであろう。現時点では、特定の漢方薬で腫瘍形成を阻害し、がん細胞を弱毒化し、腫瘍の再発と転移を減少させることが示されている。しかし、耐性を有するがん細胞でこれらの効果が得られることを証明するためには、更なる研究が必要である。既存の抗がん剤の49%が天然物（主に漢方薬）かそれらの誘導体であるという事実をふまえ、漢方薬が過去の抗がん剤開発における低い成功率（5%）を改善する新しい希望となる可能性がある。これらの漢方薬は多くの患者にすでに投与されており、今後、従来の化学療法による耐性で苦しむ多くの患者に、より効果的な治療を提供できるかもしれない。

◎漢方療法を含めた東洋医学の科学的根拠は乏しいが、未だに解明されていないこともあるため今後の科学的検証に期待したい。 (反町 有里奈)

アラスカの岸辺を繁殖地・中継地とする鳥類への水銀暴露とそのリスク

Mercury exposure and risk in breeding and staging Alaskan shorebirds.

M. Perkins et al.

The Condor: Ornithological Applications, **118**(3), 571-582 (2016)

我々が排出する水銀などの環境汚染物質は、大気循環などの要因によって北極圏に蓄積します。水銀は鳥類の繁殖機能を障害し、時には致命的な影響をもたらします。水銀は水環境の細菌の働きによって毒性の強いメチル水銀に変化するため、岸辺で餌を採取するシギやチドリなどは、水銀の影響を受けやすい鳥類です。この論文の著者らは、北極圏に住む鳥類への水銀の影響を明らかにするため、アラスカ沿岸を繁殖や中継の場としているシギやチドリの仲間 10 種の血液や羽を採取して水銀汚染状態を調査しました。血液中の水銀は、採取時の水銀摂取量を反映していますが、羽の水銀量は羽の形成期間中の暴露量を反映するので、この研究ではこの 2 種の試料中水銀濃度を調べました。その結果、移動中の中継地としている鳥の血中水銀濃度はさほど高くなかったのですが、繁殖地としている鳥の血中水銀濃度は、悪影響が出るほど高いことがあることが明らかになりました。また、ここを繁殖地としている鳥の血中水銀濃度は、餌によって異なっていることもわかりました。低湿地で餌を採取している鳥の血中水銀濃度が最も高かったのです。また、一部の種ではオスよりメスの血中水銀濃度が低いことも明らかになりました。北極圏に生息する動物たちは、気候変動や生息可能地域の減少などの影響も受けているので、環境汚染物質による影響も加わるとより大きなストレスとなると著者らは懸念しています。

◎ 水銀のような重金属だけでなく、残留性有機化合物 (POPs) も北極圏に集積するといわれています。また、これらの残留性が高い汚染物質の影響は、食物連鎖の上位の種ほど大きな影響を受けます。温暖化によって北極圏の氷が少なくなってきていることから、北極圏の「利用」が進んできており、この影響も心配です。継続的なモニタリングが必要でしょう。 (宮崎 茂)

都市交通システムの微生物相は表面の種類やヒトと環境との相互作用によって異なる

Urban transit system microbial communities differ by surface type and interaction with humans and environment.

T. Hsu et al.

mSystems 1(3): e00018-16 (2016)

不特定多数の人々が利用する公共交通機関である地下鉄で、乗客が触れる部分（この論文では表面 (surface) と表現しています）の微生物相がどうなっているかは公衆衛生上興味があります。この論文の著者たちは、米国・マサチューセッツ州ボストン市の地下鉄の各種表面（車内及び券売機）の微生物相を、16SrRNA 増幅産物塩基配列解析 (16S amplicon sequencing) 及びショットガンメタゲノム解析 (shotgun metagenomic

sequencing) 技術を応用して調べました。車内では、シートの座面及び背もたれ、つり革、金属ポール、壁、駅では、券売機の外壁やタッチスクリーンからスワブを採取し、DNA を抽出して遺伝子解析を行いました。その結果、科レベルでは *Staphylococcaceae*、*Corynebacteriaceae* など、種レベルではアクネ菌 (*Propionibacterium acnes*) などのヒトの皮膚に常在する細菌が、調査したすべての表面で優勢でした。皮膚常在菌に比べたらはるかに頻度は低いのですが、口腔常在細菌や腸内細菌も検出されています。表面の材質と微生物相にはあまり関連が無く、つり革や網棚の手前の水平金属バーに口腔常在菌が比較的多く、シート座面からは腸常在細菌の遺伝子が検出されるなど、表面とヒトとの接触のしかたで微生物相が多少異なってくると考えられました。これらのパターンには、利用者の年齢層・職業・収入などが異なる地域を走る3つの路線間で差はみられませんでした。また、腸内細菌からは高頻度で検出されるβ-ラクタマーゼ、テトラサイクリン抵抗性、MFS/RNS 型薬剤排出ポンプなどの薬剤耐性関連遺伝子はほとんど検出されず、病原性に関連した遺伝子もほとんど検出されませんでした。以上のことから、ボストンの地下鉄表面の微生物相はヒトの皮膚の微生物相に近く、薬剤耐性菌や病原性の強い微生物はほとんど検出されなかったと結論しています。

◎ 地下鉄の表面は、微生物学的には想像していたよりは「きれい」なことが分かりました。もちろん、インフルエンザの流行時期にはつり革やポールなどはインフルエンザウイルスに汚染している可能性が高いので、帰宅時の手洗い等は必要ですね。

(宮崎 茂)

2 種のシトクロム P450 モノオキシゲナーゼ系がジャガイモのステロイドグリコアルカロイド生合成過程の初期段階での水酸化を触媒する

Two cytochrome P450 monooxygenases catalyze early hydroxylation step in the potato steroid glycoalkaloid biosynthetic pathway.

N. Uemoto, et al.

Plant Physiol., **171**(4):2458-2467 (2016)

自然・天然なものは安全という間違った認識が一般消費者に広がっていますが、我々が日ごろ食品として食べているものには多種の毒性物質が含まれていることがあります。その代表が、ジャガイモの皮が緑色になった部分や芽に含まれるソラニンやチャコニンというステロイドグリコアルカロイドで、食べると嘔吐、下痢、頭痛などの中毒症状を起こします。これらのグリコアルカロイドを作らないジャガイモを育種できればヒトのリスクを低減できます。ジャガイモは、コレステロールを原料にして

グリコアルカロイドを生合成しますが、残念ながらその生合成経路はあまりよく分かっておらず、どの段階をブロックしたら効率よくグリコアルカロイドの生合成を抑えられるか、作戦を立てられない状況でした。コレステロールから中間体であるソラニンという物質が合成され、これに糖がついてソラニンやチャコニンが合成されることはわかっているので、著者らは、コレステロールからソラニンの合成経路をターゲットにして、コレステロールの 16、22、26 位の水酸化には 2 種のシトクロム P450 (PGA1 及び PGA2) が関与していることを明らかにするとともに、これらの遺伝子 (PGA1 或いは PGA2) をノックダウンしたトランスジェニックジャガイモではグリコアルカロイドの産生が抑えられるだけでなく、ジャガイモ根茎からの発芽も抑制されることを確認しました。さらに都合がよいことに、このトランスジェニックジャガイモは土に植えれば発芽するので、栽培上の問題もないそうです。

◎ ソラニンやチャコニンというステロイドグリコアルカロイドは、光や低温環境、傷などで産生が誘導されますので、ジャガイモは室温で暗所に、傷をつけないように保存しておきましょう。スーパーが透明な袋でジャガイモを販売しているのは、決して好ましいことではありません。ところで、私たちの身の回りには多くの有毒植物があります。手前味噌ですが、私たちが開設した下記のウェブサイトでは有毒植物の情報を提供していますので、ぜひご覧ください。「写真で見る家畜の有毒植物と中毒」
(http://www.naro.affrc.go.jp/org/niah/disease_poisoning/plants/) (宮崎 茂)

トピックス**生物医学系研究者は実験に使う抗体の特異性チェックが甘い**

Biomedical researchers lax about validating antibodies for experiments.

2016年6月30日付け、Nature, News

(<http://www.nature.com/news/biomedical-researchers-lax-about-validating-antibodies-for-experiments-1.20192>)

フローサイトメトリー、ELISA法、イムノブロット法など、抗原抗体反応を利用した目的分子の識別・検出技術は、医学研究のみならず多くの研究分野で用いられています。言うまでもないことですが、正確な実験結果を得るためには、用いる抗体の特異性が極めて重要です。特異性の低い抗体は、ターゲットとなる分子以外にも結合してしまい偽陽性反応の原因となったり、目的の分子との親和性が低いために偽陰性という結果を導いてしまったりします。しかし、イギリスの若手生物医学系研究者の3分の1は、実験に用いる抗体の特異性について十分な検証を行っていないという調査結果が、Bio Techniques という雑誌に報告されました。抗原抗体反応を応用した各種の実験法が生物医学分野でも広く用いられていることを考えると、実験に用いる抗体の検証が不十分であるということは、研究の信頼性・再現性の面からは非常に大きな問題です。この調査によると、研究歴10年以上のベテラン研究者の76%がきちんと抗体の検証を行っているにもかかわらず、研究歴5年未満の若手研究者のうち、抗体の検証を行っていた研究者は43%に過ぎませんでした。また、若手研究者の半数あまりは、抗体の評価法についてトレーニングを受けていないと答えています。抗体の特異性の検証は非常に手間のかかる作業です。この問題の解決には、抗体検証のためのガイドラインの整備が必要です。また、抗体供給企業に対しては、供給している抗体の能力についての詳細情報の提供を求めています。

◎若い研究者はキャリアアップのために目先の業績をなるべく多く上げる必要がある
ので、自分が使っている研究ツールの妥当性確認など、地道な検討に割く時間も惜しい
というのが現実かもしれません。とにかく業績を挙げるといふことの極端な出口が、
データのねつ造でしょう。本当の意味での若手研究者の育成について、社会全体で考
える必要があるのではないのでしょうか。 (宮崎 茂)

複数の対策を組み合わせることによりクズ（葛）を早く除去できる

Combined control tactics remove kudzu faster.

2016年7月、米国農務省（USDA）情報

(<https://agresearchmag.ars.usda.gov/2016/jul/kudzu/>)

本来その土地に生息していない生物が人為的に外部から持ち込まれて繁殖し、在来の生物と競合して生態系をかく乱していることが世界中で大きな問題となっています。侵入要因の多くは産業活動で、日本の畜産業に起因する外来植物も多くの被害を与えています。飼料畑から逸出したイネ科牧草も侵入植物といえるでしょうし、飼料用穀物に混入していた雑草種子による強害雑草の侵入も、大きな問題となっています。一方、日本の固有種が海外で大きな被害を及ぼすこともあります。クズ（*Pueraria lobata* var. *lobata*）はマメ科クズ属の多年生植物で、日本では古くから葛粉や葛根として用いられ、秋の七草としても知られています。しかし、その旺盛な繁殖力から米国をはじめ侵入（導入）した海外で大きな被害を及ぼしており、世界自然保護連合（IUCN）が選定した「世界の侵略的外来種ワースト100（100 of the World's Worst Invasive Alien Species）」に選定されています。侵略的な外来植物はそもそも繁殖力が強いので、完全に駆除することは非常に困難です。今回、米国農務省（USDA）は複数の駆除法を組み合わせることで、米国の主に南部に侵入しているクズを効率的に駆除できるプログラムを確立したと発表しました。具体的には、生物農薬（生物除草剤）、刈り取り、在来植物の播種による植生回復を組み合わせ、実証試験地の95%のクズの除去に成功したそうです。

◎ゴボウも外来植物で、札幌の円山公園の原始林にはかなりの侵入が見られ、ボランティアによる駆除が行われています。外来植物にはキク科の植物が多いのですが、キク科の植物は黄色い花が長期間咲くので、一般の方々の駆除対象にはなりにくいようです。しかし、オオキンケイギク、オオハンゴンソウ、家畜に中毒を起こす恐れのあるナルトサワギクなどは特定外来生物に指定されています。身近で見かけたら積極的な駆除（根こそぎ抜き取る）をお願いします。（宮崎 茂）

鼻が MRSA の殺し方を知っている

The nose knows how to kill MRSA.

2016年7月27日付け、Nature, News 情報

(<http://www.nature.com/news/the-nose-knows-how-to-kill-mrsa-1.20339>)

薬剤耐性菌の増加は世界的に大きな問題であり、新動薬情報でもたびたび取り上げ

ています。わが国では、本年4月5日の関係閣僚会議において、「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（行動計画）」が決定され、農林水産省でも、畜水産・獣医療における抗生物質の慎重利用について、取り組みの方向を提示しました。畜水産・獣医療における抗生物質の使用量を低減するためには、一般衛生管理の徹底・高度化及びワクチンの有効利用が重要です。一方、すでに耐性を獲得してしまった菌に対応するためには、有効な抗生物質の探索も重要です。抗生物質を産生する菌の探索は主に土壌菌などを対象としてきましたが、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に有効な抗生物質を産生する菌が、ヒトの鼻に常在する菌から分離されたそうです。黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）はヒトの鼻にも常在していますが、同じブドウ球菌の仲間の *S. lugdunensis* を鼻に保菌している人は、*S. lugdunensis* を保菌していない人に比べて、黄色ブドウ球菌の保菌率が低いことを、ドイツのチュービンゲン大学の研究者たちが見出しました。彼らは、この菌からルグズニン（lugdunin）という環状ペプチド化合物を単離し、MRSAのみならず、グリコペプチド系抗生物質耐性黄色ブドウ球菌やバンコマイシン（グリコペプチド系抗生物質の一種）耐性腸球菌にも有効な抗菌性物質であることを確認しました。ルグズニンの作用メカニズムの詳細はまだ不明ですが、試験管内での耐性菌誘導は確認されていないそうです。

◎これまでの抗生物質の探索においては、微生物叢で競合する菌の生存戦略という観点が無かったようで、ルグズニンは微生物叢で競合する微生物の増殖を抑制するために産生する物質と確認された初めての抗生物質だそうです。自然界のどこにでもお宝が眠っている可能性がありますので、先入観を持たずに探索することが重要です。

（宮崎 茂）

有毒なおっぱい？ 科学者が行った研究とそうではない研究の違い

Toxic Ta-Ta's? What research looks like when it is and is not performed by scientists.

2016年7月28日付け、Science 2.0 情報

(http://www.science20.com/stuart_smyth/blog/toxic_tatas-177364)

安全な食品を供給するため、各国のリスク管理機関は科学的根拠に基づいて適切な措置をとっています。しかし、これは流通している食品がすべて100%純粋であることを意味してはいません。例えばパンにしても、原料となる小麦の収穫の際には、土、小麦以外の植物、昆虫の羽などの混入は避けられません。また、食品を汚染する可能性のある有害な化学物質を完全に排除することはできないので、その安全性について科学的根拠に基づいてリスク評価し、この結果に基づいてリスク管理されています。リスク評価及びリスク管理においては化学物質の汚染実態調査が重要ですが、信頼性

の高いデータを得るためには、適切に精度管理を行っている検査機関が妥当性を確認された方法で分析を実施する必要があります。

2年ほど前、「Moms Across America」という団体が、母乳から除草剤のグリホサートを検出したと発表しました。分析は民間機関で行ったということですが、その分析法は公表されませんでした。もしこれが事実であれば、公衆衛生上重要な問題提起ですので、適切な手法で確認のための調査を行う必要があります。ワシントン州立大学のMichelle McGuireさんがこの役を買って出て、他の大学の研究者やグリホサートを開発したモンサント社の協力も得て、農業地域であるワシントン州及びアイダホ州の母親の母乳及び尿中のグリホサートを、妥当性の確認された方法で分析しました。さらに、別の分析機関でも同じサンプルの分析をしてもらいました。その結果は、母乳からはグリホサートは検出されず、72.5%の尿からは痕跡程度のグリホサートが検出されたというもので、尿中のグリホサート濃度は安全基準値の4500分の1以下でした。このように、McGuireさんたちの調査から、「Moms Across America」の結果は再現できず、母乳からはグリホサートは検出されず、尿から検出されたグリホサートも無視できるレベルであることが明らかになりました。しかし、残念ながら彼女は、組換え作物や農薬を禁止すべきだと信じている団体から、不当な誹謗中傷を受けることになってしまいました。McGuireさんのようなアカデミアの協力がなければ、誤った情報が溢れてしまうことになります。真正な科学者の努力によって、食の安全が確保されているのです。

◎信頼できる分析データを得るためには、妥当性が確認されている分析法を使うこと、精度管理がきちんと行われていること、第三者認証を受けた機関が実施することの3つが確保されている必要があります。また、分析技術の発達によって、極めて微量の有害物質でも検出できるようになってきました。検査結果の数字が独り歩きしないよう、その意味を丁寧に解説することが必要です。 (宮崎 茂)

植物油で水中の重金属を除去できる

Vegetable Oils Remove Heavy Metals From Waters.

2016年8月付け、米国農務省（USDA）AgResearch Magazine 情報

(<https://agresearchmag.ars.usda.gov/2016/aug/oils/>)

鉛や水銀などの重金属による水の汚染は、ヒトへの健康影響だけでなく、環境への悪影響も懸念されるので、その除去法についても多くの研究が行われています。米国農務省（USDA）National Center for Agricultural Utilization Research（NCAUR）の研究者たちは、いろいろな物体からの安全な重金属除去法を研究してきました。一方、植

物油は生分解性で毒性もなく、再生可能な原料に由来するので、環境にやさしい物質です。このため、彼らはインク、燃料、潤滑剤など、植物油の食用以外の用途についても研究してきました。最近、植物油を用いて液体、固体及び気体から重金属を除去する方法を開発しました。研究者たちは、植物油を修飾して水から重金属イオンを分離する機能を付加することに成功しました。彼らは、この化学修飾した植物油を機能付加植物油（functionalized vegetable oils）と呼んでいます。機能付加植物油の特定の原子が重金属と結合して水から重金属を引き抜くようで、キャノーラオイルよりコーンオイルの方が効果は高いそうです。

◎環境汚染を防ぐ或いは汚染物質を除去するため種々の手法が検討されていますが、オプションが増えるのはいいことです。一つの方法にこだわらずに、総合的な判断から種々の手法を使い分けることが重要でしょう。（宮崎 茂）

農場や食品への薬剤耐性菌の拡散を防ぐ

Reducing the spread of antimicrobial resistance on our farms and in our food.

2016年9月14日付け、FAO News Article 情報

(<http://www.fao.org/news/story/en/item/433096/icode/>)

国連食糧農業機関（FAO）は、フードチェーンにおける薬剤耐性菌の拡散を防ぐため、各国が対策を立てるための援助をすると発表しました。ヒトや動物の医療現場で、抗菌剤の使用量が増え続けており、一部は濫用と言っている状態です。このため、耐性菌のリスクが高まっており、耐性菌出現における農業分野の関わりについて、9月21日の週から、国連でハイレベルの担当者による議論が始まるそうです。これに先立って、FAOは本日（2016年9月14日）、薬剤耐性（AMR）に関するアクションプラン（Action Plan on Antimicrobial Resistance）を発表しました。このアクションプランでは、以下の4つのキーポイントを上げています。

- ・農家や生産者、獣医領域の専門家、政策決定者、そして消費者に AMR 問題の重要性を周知する。
- ・国家レベルでの農業分野における AMR や抗菌剤使用量（AMU）についてのサーベイランス、モニタリング能力を高める。
- ・食品や農業分野における AMU、AMR に関するガバナンスを強化する。
- ・食品や農業分野での適正行動規範の適用を促進し、抗菌剤の慎重使用を勧める。

農業分野では、抗菌剤が家畜の感染性疾病の予防・治療のほか、成長促進目的で飼料添加物としても使用されています。世界中の畜産分野で使用されている抗菌剤量は、年間 60,000 トンと試算されています。また、水産分野でも抗菌剤は使われており、少

量ではありますが作物にも抗菌剤が使用されています。食品や農業分野での抗菌剤使用量を減らすためには、生産現場での衛生対策、バイオセキュリティ、そして家畜飼養管理技術の向上が重要であると、FAOは強調しています。

◎わが国でも、国全体の取り組みとしてAMRに関するアクションプランが発表されています。なにがコントロールポイントなのかをきちんと解析し、迅速で効率的な対応をとる必要があります。(宮崎 茂)

化学物質混合物への低用量暴露とがんに関する研究がもっと必要

Research needed on low-dose chemical mixtures and cancer.

2016年9月付け、National Toxicology Program, Newsletter 情報

(http://ntp.niehs.nih.gov/update/2016/9/01_highlights-mixtures/index.html)

米国国家毒性プログラム（National Toxicology Program, NTP）は、米国保健福祉省が中心となって化学物質の毒性に関する研究を行っている省庁横断的なプログラムですが、このプログラムのウェブサイトにも、化学物質混合物への低用量暴露とがんに関する研究の推進が必要であるとの記事が掲載されました。化学物質の発がん性については、その物質が単独でがんを誘発するかどうかで評価されてきましたが、化学物質の安全性を評価するためには、これでは不十分であることがわかってきました。私たちは、たとえ低用量であっても環境を汚染する多種の化学物質の混合物に暴露されており、これが発がんに関わる生化学的反応の引き金になる可能性があるという仮説（low-dose mixture theory）が提唱されています。がんは複雑な過程を経て誘発されます。発がんは多段階の生物反応なので、これらを全て理解して初めて正確なリスク評価が可能になります。したがって、化学物質混合物への低用量暴露に発がんリスクがあるかどうか評価するためには、がんや発がん性に関わる生化学的特徴（hallmarks of cancer）を理解する必要があります。今後は、low-dose mixture theoryを検証するため、複数の化学物質に次々と暴露されたり、或いは同時に暴露されたりした時に誘発される生化学反応、すなわち遺伝子への直接影響やエピジェネティックな影響、DNA修復や免疫反応など、発がんの初期段階の生化学反応を詳細に検討する必要があります。

◎有害化学物質のリスク評価においては、その作用メカニズムを分子レベルで理解する必要があります。多くの化学物質の作用メカニズムを明らかにするのは気の遠くなるような作業ですが、地道にデータを蓄積していく必要があります。構造活性相関など、*in silico*の解析技術の発達に期待しましょう。(宮崎 茂)

日本の再生医療製品の法制度に関する海外の反応

2014年11月、医薬品医療機器等法が施行された。同法では再生医療等製品が新たに定義されるとともに、再生医療等製品の早期承認（条件及び期限付承認）が新たに導入された。これにより、均質でない再生医療等製品でも有効性が推定され、安全性が認められれば、条件及び期限を付けて早期に製造販売承認を取得することが可能となった。この制度について Nature 誌で、「流れに逆らう(Stem the tide, nature, 528, 163, 10 December, 2015)」のタイトルで次のような内容の記事が出た。

「その方策はある程度うまく機能している。2015年9月、新法の下で初めてとなる再生医療製品が承認された。再生医療製品を扱う日本の企業によれば、このスキームは患者のニーズに合う最も迅速な方法であり、それがなければ、臨床試験に費やした時間や費用を無駄にすることになると彼らは主張する。しかし、承認の流れを加速することで、患者に対して利益をもたらすかどうか、或いは負担の大きい日本の国民健康保険制度に役立つかどうかは明らかではない。

HeartSheet（テルモ株式会社）という製品に対して、厚生労働省はフェーズⅡ試験実施後の臨床利用のために条件及び期限付承認を与えたが、企業はフェーズⅡの試験において被験者7名で安全性と有効性を示唆した。HeartSheetの薬価は1,500万円程度で、厚生労働省はこの製品を国民健康保険に収載した。つまり、効果が分からない薬に対して患者が10～30%の費用を、残りを健康保険が負担する。彼らは基本的に企業の臨床試験に対して助成金を支払っているようなものだ。治療がうまくいくかどうかにかかわらず、企業は完全に承認されていない製剤から利益を得るというわけである。

他国企業は自国の法体系を日本のリードに従うように推し進めている。これは悪い動きである。少なくともこのシステムが機能するかがわかるまで、周辺国の規制当局はこういった迅速化されたシステムを作るプレッシャーに耐えなくてはならない。

日本の医薬品当局は市販後もその製品が謳う効果を厳密に保証しなければならない。条件付きであろうとなかろうと、既に承認された医薬品を制御するのは簡単ではない。もし評価を緩くしたことが、有効性に乏しい医薬品であることがわからず、販売中止措置を実施しないのならば、役に立たない製品が市中にあふれることになるだろう。」

これに対して、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の佐藤大作氏は、「日本の再生医療製品の法制度に対するネイチャー誌の論説への応答（Response to Nature's editorial regarding the Japanese legal system for regenerative medicine, D. Sato, et al., Regen. Therap., 4, 103-104 (2016)）により以下のように反論している。

「ネイチャー誌のコメントは日本のシステムの目的に対する誤解がある。条件及び期限付の製品市販許可システムの目的は、治療の方法が限られているか、治療の選択肢がない患者への新しい治療の可能性を広げることである。つまり、新たな再生医療等

製品の臨床試験は、他に有効な治療法がない患者へ治療の機会であると言える。我々は希少疾病用医薬品に対して同じような視点で、承認における過程を確認しているが、再生医療等製品についてもそれと同様の原理を基礎としており、生きた細胞を原料として使っていればそれぞれの製品が不均一であるから、評価が難しいことは百も承知である。

ネイチャー誌が指摘している HeartSheet が適用される患者は、厳しい機能障害を抱えており、通常の治療法に非応答性で、心臓移植のみが治療の選択肢である。しかしながら、日本ではドナーが極端に不足しており、それゆえに筋芽細胞のシートを治療の選択肢として供給するわけである。すなわち、HeartSheet の条件及び期限付の製品市販許可は純粹に患者志向であると言え、その目的は他に治療の選択肢がない患者に対してタイムリーに利用できる治療を潜在的に約束するものであり、企業に対しての利益を供給するものではない。こういった治療は莫大なコストが掛かるが、日本の健康保険システムの要件に合うものであり、個人が全額負担するものではない。それは患者の収入に基づき、彼らが支払う月額の上限が設定されている高額医療制度のもとに実施される。」

しかしながら、その後もネイチャー誌は「詐称 (False assumptions, 535, 7, 7July, 2016)」において、前述の記事と同様の内容で日本の制度を批判している。この制度により日本が成功を収めなければ、ノーベル賞受賞者を出し、国家的プロジェクトともいえるこの分野において、日本は先端に行くことはできない可能性がある。

◎ ネイチャー誌では、条件及び期限付承認システムのもとでは、効果がない製品が市中にあふれることになるだろうし、この法令下において作られた製品は輸出には向かないとの言及もしている。ネイチャー誌の指摘の背景には、効果が明らかでない幹細胞移植を提供している医療機関が米国で氾濫していることがあるかもしれない。日本における条件及び期限付きの早期承認制度は、標準的治療法が奏功しない患者に選択肢を提供するものであることを丁寧に説明していく必要があるだろう。(小川 友香)

編集後記

2016年度第2号の新動薬情報をお届けします。

巷では「ポケモン GO」が話題になっていて、家に閉じこもりがちな人が外に出ることを誘導し、健康にも好影響があるとか、観光客の呼び込みにつながるとか、プラスの効果を取りざたされる一方、お台場などでスマホを持った人たちが交通ルールを無視してキャラクター出現場所に殺到したり、運転中の操作で死亡事故が発生したりと、マイナスの影響も懸念されています。

人々があらゆる面でアクティブになることは保健衛生上も重要で、街に出て歩いたり自転車に乗ったりすることが効果的であることはすでに実証されているそうです。イギリスでは、「Beat the Street」という取り組みがポケモン GO 以前に始まっています。町の中に「Beat Boxes」というチェックポイントを設置し、「Beat the Street Card」をタッチしてポイントを集めるというゲームです（<https://www.gov.uk/government/case-studies/beat-the-street-getting-communities-moving>）。このような試みはポケモン GO にとって代わられてしまうのでしょうか。

外に出て歩くのはいいですが、スマホの画面ばかり気にしながらウロウロしているのは、なんとも寂しい光景です。赤瀬川原平さんの路上観察会のように、バーチャルではなく「現実」の面白さを発見することが大切だと思うのですが・・・。

編集委員長 宮崎 茂

新動薬情報 2016年 第2号

編集：新動薬情報編集委員会

編集委員 委員長 宮崎 茂

委 員 山本 譲、永田 尚子、佐藤 彩乃、馬場 光太郎、中村 佳子