

新動薬情報

○●2016年度 第3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****【感染症】**

牛乳房炎/病原性：微生物バイオフィルムの潜在的役割の証拠	1
末梢血白血球数とリンパ球数を用いた乳牛における牛白血病の予備診断法の確立	2
犬由来の新しい人獣共通感染症、 <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> が原因の感染症 24 症例について	3
有名シェフの料理ショーで観察した食品衛生に関する行動	4
最近 100 年間の北アメリカでの蚊の生息数に対する人間活動の影響	5
米国でペットの犬から分離されたクロストリジウム・ディフィシルの半数以上が毒素遺伝子を保有している	6

【有効性】

抗がん剤の延命効果及び倫理面での問題（評論）	7
1981 年から 2014 年に発表された家畜領域におけるホメオパシーに関する学術論文の評価（系統的レビュー）	8

【残留性・分析法】

食品原材料への混入物検出への迅速分光スクリーニング法の応用	9
-------------------------------	---

【その他】

人為的な気候変動へのメタンの関与がより深刻になっている（論説）	10
ネコの血液にイロプロストを添加することによる血小板計測誤差の低減：プロスタグランジン E1 と EDTA との比較	11

トピックス

ペットプロジェクトは助けを求めている	13
犬に食べさせてはいけないもの	14
がんワクチンの有害性を主張する論文への批判	15
家ネコはどのように世界を（そしてバイキングの船を）征服したか	16
ヨーロッパの医薬品規制当局が臨床試験データを公開する	17
動物衛生領域における薬剤耐性菌問題：抗菌剤の販売量は減少しているが耐性菌検出率は横ばい	18

編集後記

20

題字：野田 篤（執行役員）

文献抄訳

感染症

牛乳房炎/病原性：微生物バイオフィルムの潜在的役割の証拠

Bovine mastitis disease/pathogenicity: evidence of the potential role of microbial biofilms.

F. Gomes, et al.

Pathog. Dis., doi: 10.1093/femspd/ftw006 (2016)

バイオフィルムは細菌が細胞外多糖を分泌して形成する構造体で、バイオフィルム内では細菌が高密度のコロニーを形成し、構成微生物間で情報交換を行うコミュニティーを維持する。バイオフィルム内で微生物は、宿主の免疫や抗生物質に抵抗性をもつ。乳房炎起因菌もバイオフィルム形成が乳房内での生存を容易にし、乳房炎を発生、持続、慢性化、再発させているとされる。これまでの研究報告を総括した本総説によって、乳房炎原因菌のバイオフィルム形成の役割について知識を得ることで、酪農業での損耗防止や疾病対策への一助になると考える。

黄色ブドウ球菌は、細胞外多糖を産生し、これが乳腺上皮細胞への付着、貪食作用とオプソニン化から防御する性質を持つ。細胞内寄生が主要な病原性で、付着遺伝子 *ica* は重要とされているが、バイオフィルム形成にすべての遺伝子の発現は必要なく、バイオフィルム成長には異なる要因があるとされている。コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) の接着基質分子遺伝子は *ego* 遺伝子とされるが、バイオフィルム形成と細菌の付着、乳房炎の抵抗性や重篤度との関連性は無い。

大腸菌は、*lpfA* (long polar fimbriae)、*iss* (血清抵抗性)、*astA* (腸管凝集付着性大腸菌耐熱性エンテロトキシン 1) などの毒性に関する因子を保有しているが、乳房炎の重篤度に大きく関与しているのはこれらの菌側の因子ではなく生体側の要因とされている。一方、乳房炎から分離された大腸菌では、バイオフィルムの生成に関与するタイプ 1 線毛吸着素遺伝子 (*fimH*) が発現しているとの報告もある。

腸球菌 *E. faecalis* は乳腺内で日和見感染菌の集合体内に存在し、乳房炎の持続や再発は、バイオフィルムの形成とこれによる乳腺上皮細胞への付着・侵襲が関与している。*E. faecalis* によるバイオフィルム形成に関与する遺伝子は明確にはなっていないが、特徴的な表面タンパク質である Esp が関与しているという報告がある。

レンサ球菌 *S. uberis* による乳房炎発症にもバイオフィルムが強く関与しており、乳成分が本菌によるバイオフィルム形成を誘導する。宿主のタンパク質が細菌の細胞外タンパク分解酵素によって分解され、この分解産物がバイオフィルム形成を強く誘導すると考えられている。一方、メタロプロテアーゼやシステインプロテアーゼはこれを阻害する。*S. dysgalactiae* は、ストレプトリジンなどの病原因子を持ち、また、 α -2-

マクログロブリン、プラスミノゲン、アルブミン、フィブロネクチンなどの宿主側の因子が、菌と血漿や細胞外基質タンパク質との相互作用に参与している。これらの因子に加え、バイオフィーム形成能が本菌による乳房炎の防除を困難にしている。*S. agalactiae* も、環境要因でコントロールされたバイオフィーム形成が確認されている。また、本菌では莢膜が主要な病原性因子で、牛の分離菌ではその他に、*bca* (防御免疫を誘導する c(アルファ) タンパク質)、*scpB* (フィブロネクチン結合蛋白質)、*lmb* (ラミニン結合蛋白質) などの病原遺伝子が検出されている。このように、ほとんどのレンサ球菌はバイオフィームを形成し、環境圧を軽減し、治療薬への抵抗性を保有している。

◎バイオフィームを形成する因子の特定はできていないが、乳房炎の原因菌を包括的に防除できるようなバイオフィーム産生物質に対する医薬品開発に向け、今後の研究成果が期待される。
(高山 秀子)

末梢血白血球数とリンパ球数を用いた乳牛における牛白血病の予備診断法の確立

Development of a preliminary diagnostic measure for bovine leukosis in dairy cows using peripheral white blood cell and lymphocyte counts.

M. Nishiike, et al.

J. Vet. Med. Sci., 78(7), 1145-1151 (2016)

近年、酪農場で問題となっている牛白血病であるが、感染から発症までの潜伏期間が長く、その潜伏期間の間に感染牛が感染源となって他の牛に感染が広がるため、発症頭数の増加に歯止めがきかない状態となっている。

牛白血病蔓延を防止するため、感染源となるリスクの高い「高リスク牛」を摘発して優先的に淘汰するなどの方策がとられているが、高リスク牛を摘発するためにはリアルタイム PCR によるウイルス遺伝子量の定量が必要なため、検査費用が高額になるなど問題点が多い。この論文は、血液中の白血球数やリンパ球数など比較的簡単に検査できる項目から、統計学的手法を用いて牛の感染リスクを判別する方法を検討している。

774 頭の乳牛で、牛白血病を引き起こす牛白血病ウイルスに対する抗体価と、プロウイルス量、末梢血白血球数及びリンパ球数の関連について解析をした。

抗体陽性牛においては、平均年齢、白血球及びリンパ球数が、抗体陰性牛と比較して高い傾向がみられた。プロウイルス量においても同様の傾向がみられた。

また、主成分スコア分布図を作成するために、主成分分析法を用いて年齢と白血球及びリンパ球数について多変量解析を実施した。そのチャートを使用して抗体価と

ロウィルス量などの追加情報を基に分布を4つに区分した。(第1～第4象限)

抗体陽性牛と陰性牛の両方の検査分析では、プロウィルス量の高い抗体陽性牛のほとんどが、第1象限に分布した。また、比較的若い牛から構成される第2象限では、比較的高いプロウィルス量(指数2)の牛が多数分布していることが判明し、これらの象限の牛は感染が進行し、そして、発症リスクが増大する可能性があることが示唆された。

この解析方法により、牛白血病の感染状態(程度)を推定することが可能であることが示された。そこで、この解析と牛の振り分けのために、年齢と白血球及びリンパ球数に基づく判別式を求めた。

今回の解析により、ウイルス遺伝子量や抗体価を調べることなく、白血球数などのバイオマーカー情報を使用し、高リスク牛を予測することが可能であり、この判別式は、他の疾病予備診断の採血と同時に、牛白血病の発症リスクをモニタリングするスクリーニング手法として有用と考えられる。

◎牛白血病に対する様々な蔓延防止のための試みがなされているが、その方法は、それぞれの農場の感染状況や飼養形態によって分かれる。今回のように簡易で数学的な解析方法で、発症リスクの予測がつけば、費用や手技的負担も軽減されるのではないか。効果についての実証が待たれる。
(阿部 素子)

犬由来の新しい人獣共通感染症、*Staphylococcus pseudintermedius* が原因の感染症 24 症例について

Human infections due to *Staphylococcus pseudintermedius*, an emerging zoonosis of canine origin : report of 24 cases.

R. Somayaji, et al.

Diagn. Microbiol. Infect. Dis., **85**(4), 471-476 (2016)

Staphylococcus pseudintermedius (SP) は近年コアグラゼ陽性ブドウ球菌として再分類された菌である。健康な犬の約90%がSPを保菌しており、咽頭、直腸、鼻孔、皮膚等から頻繁に分離され、犬における日和見的な病原菌となっており、尿路感染症、膿皮症、外耳炎の原因菌となっており、人への感染も起こっている。犬の臨床検体から分離されるメチシリン耐性SP(MRSP)は急速に増加しており、これに適正に対処することが、人への感染拡大防止に役立つかもしれない。最近、あまり知られていない人のSP感染症の発生についての報告があった。

[方法]

カナダ・カルガリーの地域医療の診断を行っている検査施設で2013年4月1日から

2015年4月1日までの2年間に検査した臨床検体で、SP陽性であった患者24名について調査した。

[結果]

24名はすべて外来患者で、平均年齢61歳(34~84歳)、男性14名、女性10名、何らかの持病があるのは19名で、糖尿病29.2%、末梢血管疾患20.8%、心臓病16.9%の3つが最も多かった。感染部位は、脚16名、腕・首・皮膚・へそ・血管・胸部・肺・耳が各1名であり、皮膚と軟組織の感染が最も多く75%であった。また、2名の患者が、血管カテーテルの感染及び人工関節の感染であった。23名は通常的生活の中でペットの犬から感染したと考えられ、犬に咬まれて感染したのは1名であった。この24名から27株のSPを分離して薬剤感受性を調査した結果、7株は調査した18の薬剤に対して感受性があり、クリンダマイシンとバンコマイシンに対する耐性菌はなかった。3名の患者から分離された6株がメチシリン耐性SP(MRSP)で、この6株はメチシリン以外の他の抗菌剤に対しても感受性が低く、うち2株は、 β -ラクタム系、テトラサイクリン系、マクロライド系、サルファ剤、フルオロキノロン系抗菌剤に対して耐性であった。すべてのMRSPはメチシリン耐性遺伝子(*mecA*)を有していた。

[考察とまとめ]

MRSPは獣医療域で緊急課題となっている。

ブドウ球菌のメチシリン耐性に関与する*mecA*遺伝子はメチシリン耐性遺伝子を運ぶ染色体カセットSCC*mec*(staphylococcal cassette chromosome *mec*)上に存在し、この遺伝情報は他のブドウ球菌にも伝達される。ブドウ球菌は最も一般的に環境に存在する菌であり、かつ、健康な犬の90%以上がSPを保有していることから、SP又はMRSPが人間側に移動すれば黄色ブドウ球菌とコアグラウゼ陰性ブドウ球菌から発生するメチシリン耐性株の発生率が変化する可能性も考えられる。人のSP感染の発生例は少なく、感染後の細胞間移動能力や病原性の発現能力も不明であり、今後継続的な調査が必要である。

◎ 耐性菌の発生は人側・動物側の片方のみには問題があるのではなく、両側から発生して互いの領域を移動していることがこの報告からわかる。抗菌剤を使用するすべての場合について慎重使用を徹底すべきであると思われる。とりあえず、ペットに口移しで食べ物を与えるのは控えた方が良さそうである。(丸山 賀子)

有名シェフの料理ショーで観察した食品衛生に関する行動

Food safety behaviors observed in celebrity chefs across a variety of programs.

C. Maughan, et al.

J. Public Health, doi: 10.1093/pubmed/fdw026 (2016)

一般消費者が食品の安全性というと、食品を汚染する可能性のある有害化学物質を思い浮かべることが多いようですが、一番被害が多いのは、食品を汚染する微生物による食中毒です。食中毒を防ぐためには、フードチェーン全体での適切な衛生管理が重要ですが、家庭での調理における衛生管理はしばしば忘れられがちです。アメリカでは有名なシェフによる料理ショーがテレビやネットで盛んに放送されていて、多くの視聴者が家庭での調理の参考にしているようです。従って、これらの料理ショーでの有名シェフの行動が、家庭での衛生管理に大きな影響を及ぼしている可能性があります。この論文の著者らは、アメリカで放映されている24の料理ショーの100のプログラムを視聴し、シェフの食品衛生に関わる行動をチェックしました。具体的な確認項目は、手洗いなどの Clean 項目、生肉とそのまま食べる食材 (Ready-to-eat) 間でのまな板の使い分けなどの Separate 項目、肉の加熱状態の判断法などの Cook 項目、食材の保冷状況などの Chill 項目の4つに分類しています。その結果、Clean 項目では、半数のシェフが生肉を扱ったあとでは手洗いをする必要があると口頭では説明しているにもかかわらず、88%のシェフはショーの中で手洗いをしていませんでした。また、21%のシェフは髪の毛を触った後でもそのまま調理を続け、調理中に指を舐めていたシェフも21%いました。Separate 項目では、79%のシェフが、その作業の後には加熱しない食材を素手で扱っていました。また、25%のシェフは生肉とそのまま食べる食材間でのまな板の使い分けをしていませんでした。Cook 項目では、USDAなどが食肉の加熱状態を確認するために温度計の使用を推奨しているのですが、ショーの中で温度計を使っていたのは25%のシェフにすぎませんでした。ただ、肉の加熱状態の判断には色の変化が有効であることは、96%のシェフが口頭で説明していました。

◎アメリカで広く視聴されている料理ショーの出演者の多くが、ショーの中で食品衛生上問題のある行動をしていることが明らかになりました。テレビに映ることが前提でもこの状態ですから、一般のレストラン等の厨房での衛生管理がどのような状況であるか、想像に難くありません。調理過程における衛生管理失宜による食中毒の発生を防ぐには、プロの料理人たちへの衛生管理の重要性の周知が重要でしょう。ところで、この論文では、料理ショーの番組名、シェフの氏名、そして各シェフの採点状況を全て公開しています。

(宮崎 茂)

最近 100 年間の北アメリカでの蚊の生息数に対する人間活動の影響

Anthropogenic impacts on mosquito populations in North America over the past century.

I. Rochlin, et al.

Nature Communications, DOI: 10.1038/ncomms13604 (2016)

蚊は日本脳炎、ジカ熱、デング熱、マラリア、チクングニア熱などの感染症を媒介するベクターで、蚊の駆除は公衆衛生上重要です。しかし蚊の駆除には多くの困難が伴い、絶滅が難しいことは「新動薬情報」2015年第4号でご紹介しました。一方、温暖地域で蚊の数が増加しており、地球温暖化がその要因であると指摘されています。蚊の生息可能域の北限（或いは標高）が温暖化とともに上昇することは推測できますが、蚊の生息可能域の中心部で蚊の生息数が増えている要因について、明確な検証は行われていませんでした。この論文の著者たちは、かつて蚊の駆除に大量に用いられていた DDT（Dichlorodiphenyltrichloroethane）の影響について着目し、アメリカ東海岸のニューヨーク州及びニュージャージー州、そして西海岸カリフォルニア州での蚊の生息数調査データベースを基に、気温や降水量のみならず、蚊駆除のための DDT 使用実績や底質（水域の水底表層）中の DDT 残留量、土地の利用形態などとの関連を解析しました。その結果、これらの地域での蚊の生息数と気温変動とはほとんど関連がないことが明らかになりました。降水量と蚊の生息数にはある程度の関連が見られましたが、土地の利用形態の方がより重要なファクターでした。しかし、何よりも高い関連が見られたのが、DDT でした。DDT は蚊の駆除に極めて有効な農薬で、アメリカでは 1940 年代から 1970 年代までにおよそ 60 万トンが使用されました。しかし、毒性が強く環境への影響も大きいことから、1960 年代から使用量が減少し、1972 年には使用が完全に禁止されました。しかし、DDT の残留性は非常に高く、現在でも環境中から検出されます。といっても、環境中の DDT は漸減しており、環境中 DDT の減少と反比例して蚊の生息数が増えていることが明らかになったということです。

◎ いい意味でも悪い意味でも、DDT の「効果」が再確認された報告です。一方、WHO は開発途上国でのマラリア予防に DDT の室内散布を推奨していますが、リスクとベネフィットを天秤にかけた判断です。この報告は、やむを得ず使用する DDT の散布量を必要最小限にするヒントになるかもしれません。（宮崎 茂）

米国でペットの犬から分離されたクロストリジウム・ディフィシルの半数以上が毒素遺伝子を保有している

More than 50% of *Clostridium difficile* isolates from pet dogs in Flagstaff, USA, carry toxigenic genotypes.

N. E. Stone, et al.

PLoS ONE., 11(10), e0164504. doi: 10.1371/journal.pone.0164504. eCollection (2016)

クロストリジウム・ディフィシル（*Clostridium difficile*：以下 CD）の院内感染に関しては既に多くの報告があるが、近年は市中感染の重要性についても関心が集まって

おり、愛玩動物や産業動物も重要な CD レゼルポアであると指摘されている。

ペットの犬がヒトの CD 感染症にどう影響しているかを調査するため、米国フラッグスタッフ市で犬の糞便サンプルを 216 検体収集した。そのうちの 19 検体は下痢症の犬から採取したものであった。分離した CD 株の遺伝的多様性とヒトに病気を引き起こす株と遺伝子が重複するか確認するため、分離株の多座塩基配列タイピング (MLST) を行うとともに、同一 MLST タイプの中での微細な多様性解析のために全ゲノム配列決定を行った。

17% (37 検体) の糞便サンプルから 44 株の CD を分離した。分離株は MLST で 12 のシークエンスタイプ (ST) に分類されたが、このうち 11 の ST は人からの分離株と同一の ST であった。また、このうちの 57% (全体の 10%) の糞便検体からの分離株は、ヒトに病原性がある毒素産生 ST であった。今回の解析結果から、ヒトに病原性がある CD 株と犬の糞便に広く存在する CD 株の遺伝子型が類似していたことが明らかになった。これらの知見は愛玩動物がヒトにおける CD の市中感染症の原因となる可能性があることを示している。

◎ CD 感染症が原因で、米国では毎年 3~5 万人が死亡している。抗生物質使用時に下痢や腸炎を起こす場合は、その 20~30% が CD によるものと言われており、偽膜性腸炎を起こす場合もある。産業動物や愛玩動物における獣医診療では特段問題視されていないようであるが、全ての動物に対するデータがあるわけではないことから、引き続き情報収集をする必要があると考えられる。
(小川 友香)

有効性

抗がん剤の延命効果及び倫理面での問題 (評論)

Cancer drugs, survival, and ethics (Analysis).

P. H. Wise

BMJ 2016;355:i5792 doi: 10.1136/bmj.i5792 (2016)

アメリカでは、抗がん剤などの先端医薬を少しでも早く患者さんに届けるため、安全性が確認されていれば、延命効果などの実証が無くても、代替エンドポイント (サロゲートエンドポイント) を用いた試験成績で承認される、迅速承認制度 (Accelerated drug approval program) があります。最近では、メルク社の PD-1 阻害抗がん剤 (Keytruda) がこの制度で承認されています。理念としては理解できるのですが、この制度が本当に患者さんの利益になっているのか、ちょっと考えさせられる論文 (Analysis というカテゴリーの記事) が BMJ に発表されました。

がん患者の生存率は最近の数十年間で大きく上昇してきました。たとえば、アメリカ成人の固形がんにおける5年相対生存率はここ40年間に49%から68%に上昇したそうです。一方、この間に新規の抗がん剤や免疫療法剤など、多くの化学療法薬が開発されてきました。がん患者の生存率延長にこれらの抗がん剤がどの程度寄与しているか、メタ解析を行った報告がいくつか出ています。これらの解析によると、5年相対生存率に最も寄与しているのは早期発見と早期治療で、抗がん剤の効果は僅かであることが分かりました。例えば、2002年から2014までにFDAに承認された抗がん薬による延命効果は、僅か2.1か月にすぎないそうです。最近承認されている抗がん剤はいずれも高価ですから、延命に対する費用対効果は極めて低いそうです。また、治験において患者に過剰な期待を抱かせ、標準治療ではなく治験薬を選択させることにもなり、倫理上も問題であると指摘しています。従って、新しく高価な医薬品の承認におけるハードルを低くすることは好ましくないと主張しています。

◎命に値段はつけられないとは言っても、医療の分野でも費用対効果を考えることは重要です。日本ではオプジーボの薬価が問題になっていますが、新薬の開発に必要な莫大な経費を考えると、どのように開発を後押ししつつ、かつ適切にリスク管理すべきか、非常に悩ましい問題です。すくなくとも、迅速承認後に厳密な臨床有効性データを求め、高いハードルで再評価することは必要でしょう。 (宮崎 茂)

1981年から2014年に発表された家畜領域におけるホメオパシーに関する学術論文の評価（系統的レビュー）

Efficacy of homeopathy in livestock according to peer-reviewed publications from 1981 to 2014.

C. Doehring, et al.

Vet. Rec., doi: 10.1136/vr.103779 (2016)

ホメオパシーは、「その病気を起こすものを使ってその病気を治すことができる」とする代替療法です。その病気を起こす何かを水で 10^{60} 倍希釈して砂糖玉に含ませたものをレメディーと呼び、これを用いて治療を行うというものです。 10^{60} 倍希釈ということは、アボガドロ数(6×10^{23})よりはるかに大きく、レメディーは「その病気を起こす何か」を全く含まない単なる砂糖玉にすぎません。したがって、レメディー自体に有害作用は無いと判断できますが、当然治療効果はありません。標準的な治療法を拒否してホメオパシーを用いることにより、本来受けるべき治療を受けられず、場合によっては患者が死亡してしまうことがあります。日本でも、ビタミンK欠乏症の乳児を担当した助産婦が、ビタミンK剤を投与する代わりにホメオパシーレメディー

を舐めさせたため、この乳児が硬膜下出血で死亡するという事件が起こりました。このようなこともあり、日本学術会議は会長名でホメオパシーの治療効果を否定する談話を発表し、日本医師会長及び日本獣医師会長が連名でこの談話に賛意を表明しています (https://seo.lin.gr.jp/nichiju/suf/topics/2010/20100824_01.pdf)。

しかし、ホメオパシーを信奉している人は多く、産業動物獣医領域でも、ホメオパシーには効果があるとする学術論文が多く発表されています。最近、薬剤耐性菌問題が大きな社会問題になっていることから、抗菌剤を使わない治療法として用いられる傾向があるようです。

この論文の著者らは、牛、豚及びニワトリの感染症治療や家畜の増体に対してホメオパシーレメディが有効であったとする、査読を受けた学術論文 48 報の 52 事例を詳細に検討しました。その結果、調査したすべての報告について、同等な条件での再現報告は無いこと、研究デザインが厳密なほど、ホメオパシーが有効であるとの結果になる可能性が低いことが明らかになりました。

◎ホメオパシーは「疑似科学」の代表としてよく取り上げられますが、こんな研究をしなければならないほど、ホメオパシーの信奉者が多いということでしょう。ただ、この系統的レビューにも不備な点があるようで、著名な研究者たちのこの論文に対するコメントが *Science Medea Centre* のウェブサイト (<http://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-literature-review-on-efficacy-of-homeopathy-in-livestock/>) に掲載されています。
(宮崎 茂)

残留性・分析法

食品原材料への混入物検出への迅速分光スクリーニング法の応用

The use of rapid spectroscopic screening methods to detect adulteration of food raw materials and ingredients.

K. M. Sørensen, et al.

Curr. Opin. Food Sci., **10**, 42-51 (2016)

いわゆる「食品偽装」事例は後を絶たず、これを摘発するための検査法開発とのいたちごっこになっています。これまでの検査法は、例えば粉ミルク中のメラミンを分析するというような、特定のターゲット物質を検出する手法です。しかし、このような対応法では想定外の要因に迅速に対応することは困難ですし、複数のターゲットをモニタリングするには多くの手間がかかります。近赤外線分光 (NIR) 法は近赤外線 (波長がおおよそ 700~2500 nm の電磁波) 領域での吸収スペクトルを解析する手

法で、身近な事例として、果実糖度の非破壊的測定や、飼料の成分分析などに応用されています。これらの NIR 法も、対象とする物質の官能基の近赤外吸収スペクトル解析から、目的の物質を定量する方法ですが、この論文の著者らは、近赤外領域の吸収スペクトルを最新の計量科学的手法(ケモメトリクス、chemometrics)を用いて解析し、非標的指紋 (untargeted fingerprinting) を作成・比較する手法を食品の偽装検査に応用する研究を実施しています。この手法が実用化されれば、食品への混ぜ物の検出や産地の確認を、「非標的」方法で実施できます。また、食品加工の現場では、原材料の品質確認法としてプロセス分析技術 (Process Analytical Technology, PAT) にも応用できるそうです。

◎ 後を絶たない食品偽装を効率的に監視・摘発するためには、標的を絞らない「非標的検査法」(untargeted 或いは non-targeted methods) の開発が必要です。おりしも、ドイツ連邦リスク評価研究所 (BfR) が "Standardisation of non-targeted analytical methods for food authenticity testing" と題した国際シンポジウムを11月28-29日に開催しました (http://www.bfr.bund.de/en/press_information/2016/48/new_procedures_to_authenticate_foods_as_a_step_towards_standardisation-199403.html)。 (宮崎 茂)

その他

人為的な気候変動へのメタンの関与がより深刻になっている (論説)

The growing role of methane in anthropogenic climate change (Editorial).

M. Saunio, et al.

Environ. Res. Lett., doi:10.1088/1748-9326/11/12/120207 (2016)

地球温暖化ガスの排出削減に向けた新たな国際的取り組みの枠組みであるパリ協定が発効しました。日本は国会での批准が遅れて出遅れましたが、国際協調のもと、迅速で実効的な取り組みが必要です。温室効果ガスには、二酸化炭素、メタン、一酸化二窒素などがありますが、排出量の増加が頭打ち状態になった二酸化炭素に対し、大気中濃度が著増していて、温室効果係数が二酸化炭素の25倍であるメタンに対する関心が高まっています。メタンの出納では、排出源は、湿地帯・湖沼、農業、ごみ埋め立て地等の biogenic なもの、化石燃料使用や自然湧出などの thermogenic なもの、バイオマスやバイオ燃料の燃焼などの pyrogenic なもの、メタンハイドレートや地質学要因などの mixed type などがあります。一方、ヒドロキシラジカルなどのラジカルによる酸化や、土壌細菌によるメタン資化によって、メタンは消費されます。

大気中のメタン濃度は2000年代前半まで緩やかな上昇を続けていましたが、2000

年代後半になって急上昇し始めました。この原因について多くの解析が行われていますが、最近の研究で、最も大きな要因は生物由来（biogenic）で、中でも農業由来のメタンであることが分かってきました。アジア、アフリカでの農業由来メタンが急上昇している一方、湿地由来のメタンはほぼ一定量で経過しているそうです。また、化石燃料由来のメタン排出も農業由来に次いで大きな要因だそうです。農業由来のメタン排出を低減するため、反すう家畜の飼養管理法の改善する研究（例えばアマニ種子に含まれる脂肪酸カルシウムの利用）、イネ栽培法の改善（湛水ではなく灌水など）に関する研究が重要であると述べています。

◎農林水産省は攻めの農林水産業の一環として「和食」のPRに努めていますが、ごはん（水稲）と和牛肉の生産はメタン排出の大きな要因です。おいしさだけでなく、「持続可能性」という観点も踏まえた技術開発やプロモーションが必要でしょう。

（宮崎 茂）

ネコの血液にイロプロストを添加することによる血小板計測誤差の低減：プロスタグランジン E1 と EDTA との比較

Reducing error in feline platelet enumeration by addition of Iloprost to blood specimens: comparison to prostaglandin E1 and EDTA.

H. W. Tvedten, et al.

Vet. Clin. Pathol., **44**(2), 179-187(2015)

[緒言]

血球数を計測する場合は、抗凝固剤のエチレンジアミン四酢酸カリウム塩 2 or 3 水和物（本研究では EDTA-3K 使用）入りのチューブに採取するが、いずれにせよネコでは大規模な血小板凝集が頻繁に起こる為に、一般的な血液検査機器でネコの血小板数を正確に計測することは難しい。

プロスタグランジン E1（PGE1）及びイロプロスト（IPRO、プロスタグランジン I2 誘導体）はネコの血小板の凝集を効果的に防止し、血小板数をより正確に計測できることが示されている。しかし、PGE1 はサンプル採取の直前まで凍結保存しておくことが必要で臨床現場向きではない。それに対し IPRO は室温保存、16 週間安定で、かつ PGE1 よりも安価である。

この調査では、血小板の凝集を効果的に防止し、血小板数の計測誤差を最小限に抑える為に、EDTA に加えて IPRO 或いは PGE1 を血小板凝集防止剤として添加することの効果を確認した。

[方法]

EDTAのみ、それに加えてIPRO (40 ng) 又はPGE1 (100 µg) を添加した3種類のサンプルチューブにネコ35匹の血液を0.5 mLずつ分注し、直ちに10~20回混合した。

この3種類のネコ血液試料を用い、一般的な血液検査機器 (オプティカル方式、インピーダンス方式等で計測) を用いて血小板数を測定し、直接法 (Burkers 血球計算板) 血小板と比較した。また、血液塗抹標本を作製して血小板凝集の程度を確認し0 (凝集無し) ~4+ (最大凝集) まで5段階で評価した。また、血小板が凝集している場合に機器が表示するフラグ (PLT-CL) と血液塗抹標本による凝集の程度を比較し、血小板の計測値とも比較した。

[結果及び考察]

血液塗抹標本で血小板凝集を5段階で評価した結果、EDTAとIPRO 或いはPGE1のどちらを併用しても血小板凝集を完全には防止できなかった。その中で、IPRO 添加EDTAで処理した血液は、最大凝集 (4+) の頻度が少なく、PGE1 添加EDTAで処理した試料はEDTAのみの試料より凝集の減少が認められた。血液塗抹標本で最大凝集 (4+) が認められた場合は、オプティカル方式での測定時に機器がPLT-CLフラグを表示した。血小板数の測定値では、有意差は認められなかったものの、直接法>オプティカル方式>インピーダンス方式の順で計測数が多く、いくつかの検体では著しい相違が認められた。

◎ ネコの血小板減少症などの動物の血小板数を、血液検査機器においてより正確に測定したい場合には、IPRO 添加はある程度有効と考えるが、現在のところ一番正確なのは機器ではなく人が血球計算板上で直接カウントする法であるとの結論で、今後の新たな抗凝固剤の出現を期待したい。
(吉田 知生)

トピックス

ペットプロジェクトは助けを求めている

Pet projects need a helping hand.

Nature **540**, 169 (08 December 2016) doi:10.1038/540169a

(http://www.nature.com/polopoly_fs/1.21103!/menu/main/topColumns/topLeftColumn/pdf/540169a.pdf)

もしペットの首に醜い腫れ物ができたり、ペットが片足を引きずって歩くようになってしまったりしたら、飼い主は動物病院にペットを連れて行くだろう。だが、その症状に対して良い治療法がない場合はどうするか。

選択肢の一つとして、より良い治療を受けることのできる可能性を探るため、新薬の臨床試験に参加することが挙げられる。恐らく飼い主は、ペットの状態が良くなる可能性を探るために臨床試験の参加を希望するだろう。

最近では、カナダ政府が開発したエボラ出血熱ワクチンの臨床試験結果が世界保健機関（WHO）により発表されたところである。西アフリカのギニアを中心に、感染の疑いがある人を対象として行い、病気の発症を高い確率で予防するという結果を得ている。臨床試験に参加することで、今回の例のようにうまくいけば、ペットの病気を治すことが可能である。

薬剤の承認申請のための試験の多くは、疾患のモデルとなるよう改良や改変を加えた実験動物を用いて行われているが、臨床試験に用いるのは、既にその対象疾病に罹患しているペットで、遺伝的に多様性があり、こちらの意図と関係なく自然に病気になっていて、さらにヒトと環境をシェアしている。そのため、ペットを用いる試験は、実際に医薬品を用いる状況を提供してくれる。

しかしながら、特に EU では動物の臨床試験に関する明確な規定やガイドラインがないため、オーストリア、英国など EU の数カ国はペットの臨床試験を動物実験として分類し、科学的な目的で使用する動物の保護を 2010EU directive のもとに規定した。しかし、2010EU directive は実験動物用に規定されたもので、飼育ケースや日々のケアについて正確に規定しているので、ペットのオーナーがこれを遵守するのは難しい。このように複雑な状況の中で、規制当局は医薬品承認遅れを余儀なくされている。ただし、現在 2010EU directive を再検討しているところなので、変化を起こすなら今が適期である。

◎ 国内の動物用医薬品に関する臨床試験は、*Good Clinical Practice*（動物用医薬品の臨床試験の実施の基準：GCP）のもと、新薬の承認申請を行う者が大学病院、動物病院、共済診療所等に治験の実施を依頼し、その治験を実施する機関がペットの飼い主

や農場主に同意を得て実施している。EUのように治験を動物実験とみなすような規定はない。対象となる動物は飼い主の所有物の位置づけであるが、近年は動物愛護について考慮した上で試験の実施をすることになっている。 (小川 友香)

犬に食べさせてはいけないもの

What not to feed your dog.

2016年10月30日付け Berkeley Wellness 情報

(<http://www.berkeleywellness.com/healthy-eating/food-safety/slideshow/what-not-feed-your-dog>)

犬にタマネギやチョコレートを与えない方が良いことはよく知られていますが、その他にも注意すべき食品があります。Berkeley Wellness ウェブサイト上で、改めて注意喚起がありました。

- ・キシリトール：低カロリーのスイーツなどに使われているキシリトールは、犬のインシュリン分泌を過剰に促進し、血糖値を危険なレベルまで低下させてしまいます。
- ・チョコレート：犬はテオブロミン、テオフィリン、カフェインなどのメチルキサンチン誘導体に対する感受性がヒトよりも高いので注意が必要です。
- ・タマネギ、ニンニク、チャイブ：タマネギなどに多く含まれている有機イオウ化合物は犬に溶血性貧血を起こします。
- ・マカダミアナッツ：原因物質はよくわかっていないのですが、犬の中毒が報告されています。
- ・生肉：ヒトと同じように食中毒の危険がありますので、生肉は食べさせるべきではありません。
- ・ブドウ、干しブドウ：一部の犬は、非可逆的な腎臓障害を起こすことがあります。アメリカでカラント（currants）として売られているものは小粒の干しブドウなので注意が必要です。
- ・アルコール：ヒトと同じようにアルコールの摂取には注意が必要です。特に小型犬では少量でも危険です。アメリカではビールの手作りができますが、ホップも犬には有毒ですので、注意が必要です。
- ・パン生地：生のパン生地を食べてしまうと、胃の中で発酵が進んで炭酸ガスを発生するため、腹痛を起こします。また同時にアルコールを産生するので、こちらの影響も起こります。

◎ヒトとヒト以外の哺乳動物では、薬物代謝酵素の活性などが大きく異なることがありますので、ヒトの食品として利用されているものがその他の動物には有害作用を示

すことも多く、注意が必要です。犬に食べさせても大丈夫な食品 10 種も別ページで紹介されています (10 foods you can share with your dog : <http://www.berkeleywellness.com/healthy-eating/food/slideshow/10-foods-you-can-share-your-dog>)。アメリカ人が通常食べる食品のうち、犬に食べさせても問題ないのは、ピーナッツバター、生野菜、加熱野菜（もちろんタマネギなどは除きます）、果物、加熱した赤身肉、チーズ、ご飯やパスタ、加熱した卵、プレーンヨーグルト、オートミールだそうです。（宮崎 茂）

がんワクチンの有害性を主張する論文への批判

Critics assail paper claiming harm from cancer vaccine.

2016年12月21日付け、Science News 情報

(<http://www.sciencemag.org/news/2016/12/critics-assail-paper-claiming-harm-cancer-vaccine>)

ヒトパピローマウイルス（HPV）感染症（子宮頸がん）ワクチンについては、副反応があるとの指摘から日本では「積極的な接種の推奨の差し控え」措置がとられるとともに、厚生労働省の研究班による検討が行われてきました。現時点では、「副反応」と言われている症状の多くは思春期の女性に一定の頻度で見られる現象で、HPV ワクチンの接種に起因するものとは結論づけられないとしています。しかし、信州大学池田修一教授の研究班（池田班）が、ワクチン接種後の副反応をうかがわせるマウスでの実験結果について、予備的なデータであるにもかかわらず不適切にマスコミに情報を提供したとして、厚生労働省が池田教授に猛省を求めるなど、混乱が続いています。日本のこのような状況は海外の反ワクチン団体には好ましい状況で、一方、ワクチンを推奨する立場に人たちにとっては憂慮すべき状況です。

最近、東京医科大学中島利博教授のグループがNatureのオープンアクセスジャーナルである”Scientific Reports”へ発表した、”Murine hypothalamic destruction with vascular cell apoptosis subsequent to combined administration of human papilloma virus vaccine and pertussis toxin”と題する論文が、ワクチン推奨派の批判の的になっていると、”Science News” が紹介しています。中島教授らは、百日咳毒素を投与して血液脳関門を破壊したマウスに、ヒトの常用量の1000倍に相当するHPVワクチンを接種し、視床下部などに異常が発現したと報告しています。しかし、この実験条件はヒトへのワクチン接種ではありえない状態であることから、海外の研究者からは「疑似科学 (pseudoscience)」、「実験動物を無駄に使った意味のない実験」という批判が出ており、”Scientific Reports”誌へ論文を取り消すようにとの署名も提出されているそうです。HPVワクチンに対する批判の一方で、本ワクチンの有効性に関する証拠はさらに蓄積されているにもかか

わらず、日本では毎年9000例以上のHPVによる子宮頸がんが発生しており、およそ3000人が亡くなっていると、この記事は締めくくっています。

◎ ワクチンは感染症対策に極めて有効で、薬剤耐性菌対策の面からも、重要な感染症予防手段です。しかし、新動薬情報でもたびたびご紹介していますが、特に欧米で反ワクチンを唱える人たちの接種拒否が多く、集団での免疫率低下に対する懸念が高まっています。HPV ワクチンについては、「禁止」ではなく「積極的な接種の推奨の差し控え」とは言っても、70%だった接種率がほとんどゼロになってしまっているそうです。
(宮崎 茂)

家ネコはどのように世界を（そしてバイキングの船を）征服したか

How cats conquered the world (and a few Viking ships).

2016.9.20 付け、Nature News 情報

(<http://www.nature.com/news/how-cats-conquered-the-world-and-a-few-viking-ships-1.20643>)

家ネコがどのように家畜化されてきたのか、今までほとんど分かっていませんでした。およそ9,500年前のキプロスの墳墓からネコの化石が見つかることから、「肥沃な三日月地帯」で農業が始まった12,000年前には、人とネコ族との関係が始まったと考えられています。しかし、分子考古学的な解析はほとんど行われていませんでした。最近、フランス Institut Jacques Monod の研究者が国際学会で興味ある報告をしました。彼らは、農業活動が始まる直前の中石器時代であるおよそ15,000年前から18世紀までのおよそ200匹のネコのミトコンドリアDNAの大規模な系統解析を行いました。その結果、ネコの数の増加には2回の波があることがわかりました。まず、中東の野生ネコのミトコンドリアDNAの系統が、初期の農業の発展とともに地中海東岸へと広がっていきました。彼らは、農業の発展で穀物を荒らすネズミが増え、そこにこれを餌とする野生のネコが集まってきたことが、初期農業者の野生ネコ馴化のきっかけになったのではないかと考察しています。さらに数千年後、ネコはエジプトからユーラシア大陸やサブサハラアフリカに急速に広がっていきます。エジプトで発見された紀元前4世紀から紀元4世紀のネコのミイラのミトコンドリアDNAの系統が、ブルガリア、トルコ、サブサハラアフリカ諸国のネコからも見出されています。航海者達もネズミ対策のためにネコを飼育していたのでしょう。8世紀から11世紀にかけてバイキングが活躍した北ドイツのネコからも同じ系統の遺伝子が検出されています。彼らは、解析が比較的容易なミトコンドリアDNAの系統解析から、これまでの仮説を検証してきました。しかし、ミトコンドリアDNAの解析では、母系の系統

情報しか得られません(精子のミトコンドリア DNA は次世代には引き継がれません)。染色体 DNA の解析によりさらに多くの情報が得られるはずですが、彼らは研究資金の不足に悩んでいるようです。

◎ 社会的に話題になる研究には多くの研究資金が提供されますが、基礎的な研究には資金がつきにくく、また研究者も、資金の受けやすい目先のデータが出やすい研究テーマしか実施しないという傾向があります。科学の真の発展のためにも、研究現場への懐の広い支援が必要です。 (宮崎 茂)

ヨーロッパの医薬品規制当局が臨床試験データを公開する

Europe's drug regulator opens vaults of clinical-trials data.

2016年10月20日付け、Nature News 情報

(<http://www.nature.com/news/europe-s-drug-regulator-opens-vaults-of-clinical-trials-data-1.20855>)

医学に関する各種の情報について、世界各国でその透明性を求める要望が強くなってきています。医薬品の承認に関する情報においても、不適切な非臨床試験（前臨床試験）が多いという指摘があることを2015年第4号の新動薬情報（「ネズミはどこへ行った？」）で紹介しました。最近も、多くの前臨床試験における動物実験で、不適切な試験設計や統計処理のために再現性の低い結果が得られているとする論文の紹介が、Nature News に掲載されました。

(<http://www.nature.com/news/swiss-survey-highlights-potential-flaws-in-animal-studies-1.21093>)。一方、臨床治験についても、EU内での医薬品規制を担当する欧州医薬品庁（European Medicines Agency、EMA）が、医薬品の承認に関する透明性を高めるため、情報公開を始めました。具体的には、2016年10月20日に、抗がん剤 Carfilzamid と高尿酸血症治療薬 Lesinurad の臨床治験に関する100の臨床報告の公開を始めました。この情報は26万ページにも及ぶそうです。EMAはこれまでも情報公開法に基づく公開請求に対応して臨床治験データを請求者に公開してきましたが、これに対して製薬企業は商業上の機密事項が公開されたとして訴訟で対抗してきました。2014年に採択されたEMAの臨床試験報告書公開に関する方針は、2015年1月以降に承認申請された医薬品の臨床試験報告書を、承認に至ったものだけでなく、承認を拒絶されたものや申請が撤回されたものについても公開するとしています。EMAの担当者は、臨床試験報告書の公開は、承認された医薬品の効能に関するアカデミアによる独立した検証を促すとともに、製薬メーカーにとっても、他社の経験を共有できるメリットがあり、他の国の規制当局も同様の方針をとってほしいと述べています。

◎ 本号の抗がん剤に関する論文紹介の項でも述べましたが、規制当局も開発側も、「何が患者の（患畜の）利益につながるのか」ということを第一義的に考えた対応が必要です。
（宮崎 茂）

動物衛生領域における薬剤耐性菌問題：抗菌剤の販売量は減少しているが耐性菌検出率は横ばい

Antimicrobial resistance in animal health: resistance rates level off while sales of antimicrobials continue to fall.

2016年11月29日付け、フランス国立食品環境労働衛生安全庁（ANSES）情報

（<https://www.anses.fr/en/content/antimicrobial-resistance-animal-health-resistance-rates-level-while-sales-antimicrobials>）

世界各国が薬剤耐性菌問題に取り組んでいますが、フランス国立食品環境労働衛生安全庁（French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety, ANSES）もかなり前から薬剤耐性菌問題に取り組んでおり、2009年から毎年、すべてのステークホルダーに公開された会議を開いているそうです。2016年の会議の概要がウェブに掲載されました。この会議の中で、ANSESの1部局であるフランス動物用医薬品局（French Agency for Veterinary Medicinal Products, ANMV）から、動物用医薬品の販売量調査の報告がありました。これによると、2014~2015年の動物用の抗菌剤の販売量は年間およそ650トンで、2011年に比べて28.4%減少したそうです。また、ヒトの医療で重要なフルオロキノロンと第3及び第4世代セファロスポリンの動物分野での販売量は、2013年に比べてそれぞれ22.3%及び21.3%減少したそうです。フランスでは2015年1月に"Act on the future of agriculture, food and forestry"という法律が施行され、この効果が早速現れたそうです。また、疾病の治療を受けている動物から分離される薬剤耐性菌の状況については"French Surveillance Network for Antimicrobial Resistance in Pathogenic Bacteria of Animal Origin"から報告がありました。これによると、第3及び第4世代セファロスポリンに対する耐性菌の検出率はニワトリやペットからの分離菌で着実に減少しており、その他の動物種由来についても、低い検出率が続いているそうです。フルオロキノロンについては、前年とほぼ同様の検出率でした。しかし、これ以外の抗菌剤に対する検出率の増加は緩やかになったものの、減少には至っていないようで、その原因の解析が急務だと指摘しています。多剤耐性グラム陰性桿菌に対して有効なコリスチンについては、2015年にプラスミド上のコリスチン耐性遺伝子である *mcr-1* を有する大腸菌が人と家畜で確認されたとの報告があり、世界中で大きな関心となりました。フランスでの動物分野におけるコリスチン使用量は2007年までは増加傾向でしたが、以後は減少しているそうです。

この会議で ANSES は改めて抗菌剤の慎重使用を求めており、特に、予防目的での抗菌剤使用の停止、新世代抗菌剤の使用はやむを得ない場合のみとすること、及び抗菌スペクトルの狭い抗菌剤の優先使用の3点を強調しています。

◎日本では、1999年から動物分野での薬剤耐性菌に関するモニタリング体制(JVARM)を構築し、情報を収集しています。このような調査で現状を把握することも重要ですが、調査結果を有効に活用して、耐性菌の発現率を減少させるための効率的な方策を確立していくことが重要です。 (宮崎 茂)

編集後記

2016年度第3号の新動薬情報をお届けします。

ノーベル賞を受賞された大隅先生はお酒好きなようで、晩さん会のスピーチで "I would like to take this opportunity to note my appreciation for lessons and wonderful gifts from yeast, perhaps my favorite of all being sake and liquor" とお話になって、参列者の笑いを取っていました。私たちは、身の回りには多くの微生物と共存・利用し、また戦いながら生活しています。有用な酵母やカビは、お酒、味噌、醤油、チーズ、パンなど、多くの食品の製造に役立っています。また、微生物が他の微生物との生存競争のために産生する抗生物質は、感染症の治療に重要な役割を果たしています。一方、多くの微生物がヒトや家畜に感染症をおこし、また有害な毒素を作ったりします。本号でも、感染症との戦いで極めて有効な武器であるワクチンや抗菌剤、またこれと対極にあるホメオパシーに関する話題を取り上げました。感染症との戦いに勝利し、健康な生活を保障するためには、効果的な武器を正しく使っていくことが必要です。そのためには、今後も科学的知見を蓄積し、科学に基づく正しい判断をしていかなければなりません。新動薬情報がその一助になれば幸いです。

編集委員長 宮崎 茂

新動薬情報 2016年 第3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