

新動薬情報

○●2018年度 第1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】

フロリダ州マイアミ・デイド郡の観賞用ブロメリアが <i>Aedes aegypti</i> (双翅目カ科) の重要な繁殖源である	1
世界的に農作物の脅威となっている害虫 <i>Drosophila suzukii</i> に対する <i>Medae</i> 遺伝子による人為的遺伝子ドライブ	2
アイルランドでの HPV ワクチン接種危機への迅速な対応	3
地球の温度上昇を 1.5-2°C に抑えると中南米での Dengue 熱の発生率や拡散を抑制できる	4

【薬剤耐性】

抗真菌薬耐性カビの世界的な出現はヒトの健康及び食料生産の脅威となる	5
---	---

【その他】

獣医療用の同種他家幹細胞由来製品に関する Q&A: 外来性因子に関する具体的な質問	6
特定の補体活性の抑制は、マウスで自己免疫性の水疱症を著しく改善させる	10
消化管メタゲノム解析はラクトバチルス属菌と盲腸微生物が鶏の飼料利用効率に強く関与していることを明らかにした	11
ガンマ線滅菌使用のリスク：別の一面	12

トピックス

世界で最も壊滅的な野生動物疾病の神秘に閉ざされていた起源が解明された	14
デジタル通院記録：大きな効果が期待できるがリスクの懸念もある	15
がんとの戦いに消化管微生物がどのように関わっているか	15
試してみる権利法によるまやかしの希望	16
パンデミックの予測よりはサーベイランスに資源を投入すべきだ	17

編集後記

題字：野田 篤（執行役員）

文献抄訳

感染症

フロリダ州マイアミ・デイド郡の観賞用ブロメリアが *Aedes aegypti* (双翅目カ科) の重要な繁殖源である

Ornamental bromeliads of Miami-Dade County, Florida are important breeding sites for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae).

A.B.B. Wilke, et al.

Parasites & Vectors, doi: 10.1186/s13071-018-2866-9. (2018).

カに悩まされるシーズンになって来ました。カに刺されると、単に痒い思いをするだけでなく、日本脳炎、デング熱、ジカ熱、マラリアなどに感染する可能性もあります。したがって、これらの感染症の伝播を防ぐためには、カの繁殖を防ぐことが重要な対策の一つですが、カは小さな水たまりでも短期間で繁殖することができるので、身近な水たまりにも注意が必要です。私が利用している都営地下鉄の車内には、『たまり水チェックで「カ」もなく「孵化」も無し』（「可もなく不可もなし」に引っ掛けたのでしょうか？）という東京都のポスターが掲示されています。私たちの身の回りには意外なところに水たまりがあり、カの繁殖場所となっているようです。米国、マイアミ大学の研究者たちは、身近にある観賞用植物もカの繁殖場所になることを明らかにしました。ブロメリア科 (*Bromeliaceae*、パイナップル科) は、およそ 50 属、3,000 種以上を含む熱帯植物で、多くは葉の根元の重なり合っているところに雨水を貯めることができ、ここから栄養素を吸収しています。米国でもフロリダ州のような亜熱帯地域では、観賞用植物として栽培されているそうです。ブロメリアの貯留している水がカの増殖場所になることは以前から指摘されていましたが、この論文の著者たちは、フロリダ州マイアミ・デイド郡の 51 の地域の一般家庭や店舗等で栽培されているブロメリアが貯めている水を採取し、ボウフラの有無及びその種類を調査しました。その結果、*Aedes* 属、*Culex* 属、*Wyeomyia* 属の 3 属のボウフラが検出されましたが、種の多様性は低く、特に *Aedes aegypti* (ネツタイシマカ) が 40% を占めていました。この地域では 2016 年にジカ熱が流行しており、*A. aegypti* が媒介の中心的役割を果たしていたのではないかと考えられます。ブロメリアが貯留する水という環境にはボウフラの天敵はいないので、カの発生源としてのブロメリアの重要性を認識すべきであると著者らは強調しています。

◎ 葉の根元に水を貯めるブロメリアは、園芸家の間ではタンクブロメリアと呼ばれているようで、日本でも栽培されています。この論文はフリーアクセスで、水が溜まっ

ている様子の写真も掲載されています。北杜夫のユーモア小説「船乗リクプクの冒険」に出てくる船員モンジャは、「海と川と沼と水たまりの男」と見得を切りますが、力の防除には小さな水たまりもバカにできないということで、力対策の難しさを改めて認識させられました。 (宮崎 茂)

世界的に農作物の脅威となっている害虫 *Drosophila suzukii* に対する *Medea* 遺伝子による人為的遺伝子ドライブ

Synthetically engineered *Medea* gene drives system in the worldwide crop pest *Drosophila suzukii*.

A. Buchman, et al.

Proc. Natl. Acad. Sci., <https://doi.org/10.1073/pnas.1713139115> (2018)

遺伝子ドライブ (gene drive) とは、メンデル遺伝の確率である 50% を超えて特定の遺伝子が子孫に伝わる現象で、自然界に存在する現象ですが、これを人為的に誘導することが可能になってきました。遺伝子ドライブをうまく使うことにより、植物や動物など、有性生殖をする生物の集団を短時間で改変することができます。今回ご紹介するのは、モモやイチゴなど果皮の柔らかい果物の病害虫である *Drosophila suzukii* (オウトウショウジョウバエ) に対するこの技術の応用ですが、昆虫における遺伝子ドライブの応用としては、マラリアなどの感染症のベクターである力の防除への応用なども試みられています。遺伝子ドライブを誘導するために一番多く使われている手法は、DNA 切断技術として広く用いられている CRISPR / Cas9 の応用ですが、この論文の著者たちは、Maternal Effect Dominant Embryonic Arrest (*Medea*) 遺伝子を使う遺伝子ドライブをオウトウショウジョウバエで試み、その有用性を確認しました。*Medea* 遺伝子は、毒素と解毒剤からなる利己的遺伝子です。母親がこの遺伝子を持っていると、遺伝子産物である毒素が胚を殺してしまいます。しかし、胚もこの遺伝子を持っていると、胚の中で「解毒剤」を発現し、胚は生き延びることができます。したがって母親が *Medea* 遺伝子をヘテロに保有し、父親が *Medea* 遺伝子を保有していない場合、胚の半分 (*Medea* 遺伝子を保有) は生存できますが、一方の半分 (*Medea* 遺伝子を保有していない) は死滅してしまいます。一方、両親ともに *Medea* 遺伝子をヘテロに保有している場合、子孫の 25% の *Medea* 遺伝子を保有していない個体が死滅することになります。この論文の著者たちは、オウトウショウジョウバエで *Medea* 遺伝子を機能させるため、毒素遺伝子、解毒剤遺伝子及びそれぞれのプロモーターを含むベクターを構築して、ショウジョウバエに遺伝子導入し、これを交配して 19 代まで継代を続けました。その結果、集団の *Medea* 遺伝子保有率が速やかにほぼ 100% に達し、これが維持されることがわかりました。この技術を応用し、ショウジョウバエの発生を抑制

したり、果物に対する悪影響を低減したりすることが可能になります。彼らは、導入する *Medea* 遺伝子とオウトウショウジョウバエの防除に有用な遺伝子、例えば殺虫剤に感受性を持たせる遺伝子、温度などの環境要因によって発現する致死因子や休眠因子をリンクさせることにより、オウトウショウジョウバエの新しい防除法が開発できると考えています。

◎この手法は、薬剤を使わずに効率よく害虫やベクターを排除する、有力なオプションとなるでしょう。しかし、特定の形質を持つ「品種」を野外に放し優占化することが、生態系にどのような影響を及ぼすか十分に吟味する必要があります。(宮崎 茂)

アイルランドでの HPV ワクチン接種危機への迅速な対応

Rapid response to HPV vaccination crisis in Ireland.

B. Corcoran, et al.

Lancet, **391**(10135), 2130 (2018).

子宮頸がんを予防するためのヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの接種は、米国、英国、北欧、オーストラリアなどで国のプログラムとして取り入れられ、その効果を裏付けるデータも蓄積しています。一方日本では、HPV ワクチン接種後に慢性疼痛や運動障害などが見られるとの報告があったことから、厚生労働省は接種の推奨を中止しています。このため、日本における HPV ワクチン接種率は低く、WHO は日本の政策は有害な結果につながると警告しています。

アイルランドでは、2010 年から HPV ワクチンを接種するプログラムを開始し、2014-15 年にはワクチン接種率が 86.9%にまで上昇しました。しかしその後ワクチン接種率が減少し、2016-17 年には 50%にまで低下してしまいました。これは、2015 年に設立された反ワクチン団体が、感情に訴える個人的体験談や政治家への働きかけなどをおして、HPV ワクチンには安全性に懸念があるとのプロパガンダを繰り広げたことにより、接種対象となる少女たちの親に懸念が広がってしまったためでした。親たちの信頼を回復するため、アイルランドの予防接種部局 (Irish National Immunisation Office) に所属する著者たちは、2016 年に関連団体と運営委員会を作り、キーとなるステークホルダーを支援する事業を始めました。また 2017 年には、地域の保健衛生、女性の権利、児童福祉などに係る 35 の団体からなる HPV ワクチン接種連合体 (HPV Vaccination Alliance) を結成してメディアを介したキャンペーンなどを始めました。このような活動の結果、50%まで低下した HPV ワクチン接種率は 2017-18 年には 61.7%までに回復しました。このような横断的な連合体による強力な取り組みが功を奏したわけですが、これと対極にあるのが、HPV ワクチン接種率が低い状態が続いている日

本やデンマークであるとも述べています。

◎ 日本で指摘された HPV ワクチン接種後の慢性疼痛や運動障害などは、ワクチン非接種の同年代女性にも等しくみられる現象であることが、厚生労働省の研究班の解析で明らかになっています。日本産婦人科学会でも、HPV ワクチンの接種勧奨を一刻も早く再開するようたびたび声明を出しており、2018年6月23日に再度声明が発表されました (http://www.jsog.or.jp/statement/statement_180625.html)。日本では子宮頸がんが増加しており、科学的根拠に基づいた迅速な対応が必要です。 (宮崎 茂)

地球の温度上昇を 1.5-2°Cに抑えると中南米でのデング熱の発生率や拡散を抑制できる

Limiting global-mean temperature increase to 1.5-2°C could reduce the incidence and spatial spread of dengue fever in Latin America

F.J. Colón-González, et al.

Proc. Natl. Acad. Sci., **115**(24), 6243-6248 (2018)

米国のトランプ大統領は、2020年以降の温室効果ガス排出削減等のための新たな国際枠組みであるパリ協定から離脱してしまいましたが、本協定では気候変動を抑制するため、世界の平均気温上昇を産業革命前の値から 2°C未満に抑えることを目標にしています。気温上昇は、感染症のベクターとなる昆虫の増殖などを介してヒトの健康にも影響を及ぼすとされていますが、これまで具体的な定量的評価はありませんでした。今号の別の論文紹介にもあるとおり、ネッタイシマカなどのカはデング熱の原因であるフラビウイルス科フラビウイルス属のデングウイルスを媒介するベクターです。地球温暖化による気温上昇、降水量の増加、湿度の上昇などは、ベクターであるカの繁殖に影響を及ぼします。この論文の著者たちは、中南米やカリブ海諸国で多発しているデング熱を対象に、5種のモデル解析を実施して平均気温の上昇とデング熱発生との関連を定量的に検討しました。1961年から1990年までのこの地域でのデング熱発生状況データを基本に、温暖化が2050年及び2100年のデング熱の発生率やデング熱伝播可能期間にどのような影響を及ぼすか解析しました。彼らの予測では、温暖化に対してなんら対策を取らないと、2100年までに地球の平均気温は 3.7°C上昇し、デング熱の発生率は大きく増加します。しかし、平均気温の上昇を 2°Cに抑えるとデング熱の発生を毎年 280 万件減らすことができ、対策を強化して平均気温の上昇を 1.5°Cに抑えるとさらに 50 万件減らすことができるそうです。また、温暖化対策を取らないとデング熱伝播可能期間が延長するとともに、これまでデング熱の発生が少なかった地域でも発生が増加しますが、気温上昇を抑制することによりこれを阻止できること

も明らかになりました。この研究は地球温暖化とデング熱発生の関連についての初めての定量的研究ですが、著者たちは、彼らの研究はあくまでスタート地点に立ったものであり、今後は、人口増加や拡大する人の移動などの要因も含めさらに精密にリスク評価する必要があるとしています。

◎気候変動の影響は非常に広範囲にわたっています。今回は感染症の媒介昆虫を取り上げましたが、感染症にだけ限って見ても、エルニーニョ現象による降水量の増加によるネズミの増殖によりハンタウイルス肺症候群患者が増加したり、また海水温の上昇によりコレラの発生が増加したりと、非常に多くの影響が指摘されています。温室効果ガスの排出抑制は、「国益」を超えた大きな問題です。 (宮崎 茂)

薬剤耐性

抗真菌薬耐性カビの世界的な出現はヒトの健康及び食料生産の脅威となる

Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security.

M.C. Fisher, et al.

Science, 360(6390), 739-742 (2018)

抗菌剤に耐性を持つ細菌、特に多剤耐性菌の出現は公衆衛生上の大きな脅威であり、AMR 問題として世界規模でその対策が進められています。その一方で、カビ（真菌）はヒトの疾病のみならず植物の病原菌としても我々の生活に大きな影響を及ぼしているにも関わらず、抗真菌薬耐性カビの問題についてはあまり大きく取り上げられていません。最近、Science 誌に抗真菌薬耐性に関する総説が掲載されましたのでご紹介します。

現在ヒト或いは動物の医療用として用いられている抗真菌薬は、真菌細胞膜のエルゴステロールと特異的に結合して膜の脱分極を誘導するポリエン系抗生物質、核酸の合成を阻害するピリミジン誘導體、カビ細胞壁グルカンの合成を阻害するキャンディン系、そしてエルゴステロールの合成を阻害するアゾール系の4種のみで、種類は多くありません。一方、農作物の病害防除には、ミトコンドリア機能阻害、細胞骨格やエルゴステロールの合成阻害などを示す抗真菌薬が用いられており、このうち、アゾール系は医療用及び農業用の両方に広く用いられています。世界的な人口増加や都市化、収入の増加などにより、食品に対する需要が量、質ともに高まっています。また、ヒトにおいては致死的な疾病に対する高度医療の発達等により長寿化し、病原性真菌に感受性の高い世代の人口が増えています。このような背景から、医療分野、農業分野ともに抗真菌薬の使用が増加しており、これに伴ってこれらの抗真菌薬に耐性を持

つ真菌の出現が世界的に増加しています。医療分野では、2009年に日本ではじめて検出された *Candida auris* が、今では院内感染の原因菌として全世界に広がり、多剤耐性化していることから、米国 CDC も注意喚起しています。一方農業分野でも、小麦、大麦、リンゴ、バナナなどの病原真菌の耐性化が進んでいます。アゾール系抗真菌薬は植物病害防除に広く用いられており、EU 域内で用いられている農業用抗真菌薬のおよそ 26%がアゾール系です。一方、ヒト医療分野でも第一次選択薬として広く用いられています。圃場、森林、堆肥等で増殖する一方、ヒトの日和見感染の原因菌でもある *Aspergillus fumigatus* のアゾール耐性菌は、環境及び患者から検出されています。しかし、薬剤耐性菌ではヒトと動物との間での伝播が広く確認されていますが、医療分野と農業分野で見られる抗真菌薬耐性は、それぞれ独立して出現したものであることが確認されています。抗真菌薬耐性問題に対する対応としては、新規抗真菌薬の開発、既存抗真菌薬使用の管理、及び疾病への総合的対応が重要であると述べています。

◎カビは私たちの身近に広く存在し、コウジカビのように発酵に役立つカビや、落ち葉や枯れ木を腐食するカビなど、有用なカビが存在する一方、動物や植物に病害をもたらすカビも多数存在します。抗菌剤だけでなく、抗真菌薬耐性も重要な問題であることを再認識させられました。 (宮崎 茂)

その他

獣医療用の同種他家幹細胞由来製品に関する Q&A：外来性因子に関する具体的な質問
Questions and Answers on allogenic stem cell-based products for veterinary use: specific questions on extraneous agents.

2017年7月13日付け、欧州医薬品庁(EMA)動物用医薬品部会(CVMP)採択、公表
EMA/CVMP/ADVENT/803494/2016

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/07/WC500231997.pdf)

欧州医薬品庁動物用医薬品委員会(EMA/CVMP)において、「獣医療用の同種他家幹細胞由来製品に関する Q&A：外来性因子に関する具体的な質問」が採択され、ウェブサイトにて公開されました(2017年7月13日)。この Q&A は獣医療領域での新規治療法に関するアドホックグループ(ADVENT)で協議、合意され、パブリックコメントを経て同部会に上程され、採択・公開されました。これは、2017年度第2号の新動薬情報でご紹介した「獣医療用の同種他家幹細胞由来製品に関する Q&A：無菌性に関する質問(2017年6月15日)」に続き公開されたもので、「外来性因子」とは細胞製品から

排除すべき汚染微生物（病原体）をさしています。

獣医領域において同種他家幹細胞由来製品の利用の増加を背景に、製造者、(規制)当局者、利用者等の関係者で様々な疑問について議論されており、なかでも製品の特性から物理的、化学的滅菌処理が適用できない幹細胞由来製品については病原微生物の汚染防止は、前に紹介した「無菌性について」と同様、極めて重要度が高い課題であり、獣医用医薬品の潜在する感染性外来因子の検査要求はEU指令2001/82/EC及び欧州薬局方にも規定されています。

細胞由来製品に関して、排除すべき微生物汚染は、製造工程において全く不本意に起きるだけでなく、ドナー動物に由来する幹細胞の出発材料を含む様々な原材料から汚染が起きる可能性があり、原材料となる組織、体液や細胞の供給源となるドナー動物については病原微生物の汚染が排除されている、つまり検査により特定の疾病に罹患していないことが明らかな健康な個体であることが必須です。しかし、病原微生物の理想的で完全な排除の証明は困難であり、現実的でもないことが指摘されており、使用目的を考慮して動物由来臓器等の出発材料や生材料の受け入れ基準を、現在の科学水準において妥当な基準として明確にして対応すべきことなどが前段で述べられています。

本Q&Aには主に犬と馬用の同種他家幹細胞由来製品のためのドナー動物(犬、馬)別に考慮すべき病原体(ウイルス、細菌、原虫)がリストアップされています。しかし、例えば馬については、アフリカ馬疫ウイルス、馬ウイルス性動脈炎ウイルス、ヘンドラウイルス、ウエストナイルウイルスなど一般的には検査すべき重要疾病であることは疑いのないものの、世界的に見れば分布が限られ日本には常在せず、国内のドナーすべてで検査するのは疑問という疾病も含まれています。こうした点について本文には、「リストされたすべての病原体を、各々すべての場合に検査しなければならないということではなく、リスク評価に基づいた合理的な根拠をもって検査をしないことが許される」と記されています。

Horses (equine)

<i>Viral agents</i>	<i>Bacterial agents</i>
African horse sickness virus	<i>Burkholderia mallei</i>
Borna disease virus	<i>Burkholderia pseudomallei</i>
Endogenous retrovirus (replication competent)	
Equine adenovirus	
Equine arteritis virus	
Equine encephalomyelitis alphavirus	
Equine encephalosis virus	
Equine herpesvirus (EHV -1, EHV -4)	
Equine infectious anaemia virus	
Equine influenza virus	
Equine rotavirus	
Hendra virus	
Japanese encephalitis virus	
Rabies virus	
Vesicular stomatitis virus	
West Nile virus	

Equine rhinitis viruses A と B. Hepaciviruses, そして Pegiviruses も馬に関連し得る。*Borrelia* spp., *Anaplasma phagocytophilum* と *Neorickettsia risticii* もまた、馬に関連する外来病原体と言える。

Dogs (canine)

<i>Viral agents</i>	<i>Bacterial agents</i>
Canid herpesvirus	<i>Brucella canis</i>
Canine adenovirus	<i>Leptospira</i> spp.
Canine coronavirus	
Canine distemper virus	
Canine oral papilloma virus	
Canine parainfluenza 2 virus	
Canine parvovirus	
Rabies virus	
Swine herpesvirus 1	

犬に関連し得る他のウイルスには canine influenza viruses がある。*Borrelia* spp., *Ehrlichia* spp., *Bartonella vinsonii*, *Anaplasma* spp., *Neorickettsia* spp., とその他の

Rickettsia spp. もまた犬に関連する外来病原体と言える。

その他、本 Q&A の趣旨である幹細胞由来製品の病原体汚染のリスク管理に関係する欧州、米国のガイドライン等についての概説も前文に含まれており、読者の理解を助けています。

また、本 Q&A の最後には、考慮すべき点として、検査で陽性となったドナー動物の取り扱い、或いはそのようなドナー由来の細胞／組織を用いる状況を受け入れるか否かの判断、ドナー選択以外の細胞由来製品製造に必要な生物由来原料についての病原体汚染の評価や製造工程の無菌化の必要性など同種他家幹細胞由来製品の外来病原因子のリスク管理に必要な要素についての言及もあります。

病原体汚染の排除は幹細胞由来製品の品質評価の必須項目であり、その領域について Q&A の形で具体的なガイダンスが以下の3点について詳述されています。

Q1: 馬用及び犬用の同種他家幹細胞由来製品のための適切かつ十分なウイルスと細菌（考慮されるべきウイルスと細菌のリスト）の汚染排除の証明に関する有効なガイダンスはありますか？

もし無いなら、馬用及び犬用の幹細胞由来製品について、さらに具体的なガイダンスと適切な要件事項を詳述することは有益でしょうか？

Q2: 寄生虫、特に原虫の非存在の証明に関する EU のガイダンスとして現在有効なものがないが、馬用、犬用の同種他家幹細胞由来製品のためには原虫は特に考慮されるべきではないですか？

Q3: 馬用、犬用の同種他家幹細胞由来製品の外来病原体の非存在に関しての考慮すべき他の側面や取組み（リスクコントロール、リスク分析、リスク軽減、リスクマネジメント）について他の推奨はありますか？

◎ 同種他家幹細胞由来製品の安全性確保にとって微生物学的管理が極めて重要なため、迅速かつ網羅的な微生物検査法の開発が進んでいます。一方、獣医療での幹細胞治療においては安全性だけでなく、有効性の適切な評価系の確立も大きな課題です。

（濱岡 隆文）

特定の補体活性の抑制は、マウスで自己免疫性の水疱症を著しく改善させる

Specific inhibition of complement activation significantly ameliorates autoimmune blistering disease in mice.

S. Mihai, et al.

Front. Immunol., 9:535. doi: 10.3389/fimmu. (2018)

ほとんどの自己免疫疾患で治療法は確立されていない。有効な治療法がないために、長期間使用すると様々な副作用を引き起こす免疫抑制剤を、死を含む重篤な副作用の危険に晒されながらも連続投与せざるを得ない場合もある。

後天性表皮水疱症（以下、EBA : Epidermolysis bullosa acquisita）は皮膚の真皮と表皮の境にあるタンパク質のⅦ型コラーゲンを標的抗原とする自己免疫疾患で、皮膚に水疱（水ぶくれ）やびらん（上皮が欠損して内側の組織が露出していること）を生じる疾患である。これまでの実験から、マウスへの抗Ⅶ型コラーゲン抗体の投与でEBAの疾患モデル系が作製できることが確認されている。さらに、補体反応経路のうち第2経路のB因子をもたないマウスでEBAを誘導すると、正常なマウスで誘導したときと比較して水疱形成が遅れ、症状が改善されていたことから、第2経路の活性化がEBAに必須であることが示唆されている。第2経路のB因子より先の反応では、B因子がC3bに結合しC3bBとなる。次にC3bBにD因子が作用しC3bBbになる。C3bBbとC3bが結合したC3bBbC3bはC5転換酵素として働き、C5をC5aとC5bに分解する。これ以降の経路は古典経路と共通である。C5aは血漿中に放出され、肥満細胞や好塩基球に作用しヒスタミンを放出させてアレルギーを起こす。C5bは補体C6、C7、C8、C9と結合しC5b6789複合体を形成する。C5b6789複合体は膜傷害性複合体(MAC)と呼ばれ、細胞傷害作用をもつ。この研究では、C5以降の反応のどの分子がEBA発症の鍵となるかを明らかにするために、C5aと結合するC5aレセプター1（以下C5aR1）の欠損マウスと、C5bと結合するC6を欠損するマウスにそれぞれ抗Ⅶ型コラーゲン抗体を注射する実験を行った。その結果、C6欠損マウスでは広範囲にわたる激しい水疱病変を示したのに対し、C5aR1欠損マウスではEBAの発症を顕著に抑制する結果が得られた。これは疾患モデル系での発症時には、C5bによるMAC形成の経路ではなくC5aとC5aR1が結合する経路が働いていることを示唆している。

さらにC5の補体活性の抑制による予防効果を検証するため、マウスにあらかじめ抗C5抗体を投与してからEBA誘導を行ったところ、コントロール群と比較してEBA発症が抑制されていた。また治療効果の検証として、EBAを誘導してすでに皮膚傷害の出現したマウスに抗C5抗体を投与したところ、症状が改善した。これらのことから、より早く補体活性抑制剤の投与を開始することで、高い有効性を発揮することが示唆された。

抗C5モノクローナル抗体製剤であるエクリズマブは、非典型溶血性尿毒症症候群

等において治療に使われており、副作用も少ないことが確認されているため、EBAに対する臨床試験の最有力候補であると考えられる。

◎ 自己免疫疾患の治療に、ステロイド等の免疫抑制剤を使用するより、特定の補体活性を抑制する薬剤を選択するほうが患者の負担が少ないと思われる。しかし、補体活性を抑制することによる弊害も少なからずあるため、投薬は慎重に行わなければならないと感じた。
(反町 有里奈)

消化管メタゲノム解析はラクトバチルス属菌と盲腸微生物が鶏の飼料利用効率に強く関与していることを明らかにした

Gut metagenomics analysis reveals prominent roles of Lactobacillus and cecal microbiota in chicken feed efficiency.

W. Yan, et al.

Sci. Rep., doi: 10.1038/srep45308. (2017)

養鶏業における飼料効率（給与した飼料に対する生産物の重量比）の改善は家禽の生産費用、家禽排泄物量及び鶏舎からの温室効果ガスの排出等の抑制につながるため、大きな関心が寄せられている。鶏の遺伝的特性と生理状態だけではなく、腸内微生物叢も飼料の消化吸収に関与し、家禽の生産性に影響を与えることが報告されている。近年、飼料効率に代わる家禽生産効率を表す指標として、余剰飼料摂取量（RFI、実際の飼料摂取量 - 維持及び生産に必要な飼料摂取量）が用いられている。16S rRNAの定量PCR法を用いて糞便微生物叢を調査し、鶏群の腸内細菌叢と生産性との関連を調査した研究は過去に実施されているが、RFIを基にした飼料の利用効率と鶏群の腸内細菌叢との関連についての調査は実施されていない。本研究は次世代シーケンサーを用い、産卵鶏の十二指腸、盲腸及び糞便の細菌叢のメタゲノム解析と、RFIを基にした飼料の利用効率との関連性を明らかにすることを目的として実施された。

メタゲノム解析は、土壌、海水、腸内容物等の試料中の微生物のDNAを集合体として抽出し、このDNA集合体の塩基配列を解読することであり、試料中に含まれ、従来の方法では困難であった難培養菌の種類やその存在比率を明らかにすることができる。消化管微生物のメタゲノム解析では門レベル、属レベル、種レベルで、菌の相対的な量が概括的に明らかになり、各消化管の細菌叢の多様性の高さも定量化できる。

RFIが優れた鶏群（飼料の利用効率が優れている、BFE）と劣った鶏群（飼料の利用効率が劣っている、PFE）で群分けし、メタゲノム解析の結果との関連性を解析した。本調査ではBFE群のラクトバチルス属の盲腸内細菌叢に対する相対存在量がPFE群のそれに比べ有意に多いことが明らかとなった。また、十二指腸と糞便の細菌叢は

BFE 群の方が PFE 群と比較して有意に多様性が低く、盲腸では BFE 群で有意に多様性が高かった。本研究の結果は、盲腸特有の細菌叢が飼料利用効率の改善に大きく関与している可能性を示している。ラクトバチルス属菌は鶏の飼料利用効率改善に強く関与している可能性が考察された。ラクトバチルス属に分類される菌の数種はヒトと幼獣の体重を増加させる影響があると言われている。一般的にラクトバチルス属は宿主の消化管を病原体から保護することにより飼料利用効率を増加させ、宿主のエネルギーの獲得を助長させるのではと考えられている。

本研究の結果から、盲腸微生物叢が鶏の RFI 改善に大きく関与しているのではないかと推測された。消化管微生物のメタゲノム解析が、飼料利用効率を改善するための有望な新しい飼養管理法発見につながる可能性がある。宿主の飼料利用効率の改善に加え、著者らは宿主の疾病予防や健康を改善するために、腸内細菌叢に注目すべきであると主張している。

◎腸内細菌叢と宿主の生理機能との関連はまだ不明な点が多く、今後の研究が望まれる。
(馬場 光太郎)

ガンマ線滅菌使用のリスク：別の一面

Risk of Using Sterilization by Gamma Radiation: The Other Side of Coin.

C. R. Harrell, et al

Int. J. Med. Sci., 15(3), 274-279 (2018)

医療材料、組織移植片及び食品の滅菌には、乾熱、エチレンオキシド、ホルムアルデヒド、ガスプラズマ、過酢酸、電子線及びガンマ線等が利用される。どの滅菌方法を使用するかは、滅菌目的及び対象物の物理化学的性質により決定される。

ガンマ線滅菌は、他の滅菌方法よりも浸透性及び無菌の確実性が高く、温度及び圧力とは無関係に効果が得られることから、過去 40 年にわたって医療機器の標準的な滅菌方法として、用いられてきた。ガンマ線誘発細胞傷害(滅菌)のメカニズムとして、細胞膜の透過性の増加、酵素の不活化、放射性毒素の生成、DNA 螺旋の直接破壊、DNA 内の化学結合を破壊するフリーラジカル生成などが指摘されている。ガンマ線に対する微生物の耐性は、DNA 一本鎖切断の修復能力に依存している。この能力を持たない系統は、放射線感受性が非常に高い。また、ウイルスや蠕虫は細菌よりも放射線耐性があり、これらを不活化するにはより多量の放射線照射が必要である。

一方、滅菌対象物に対するガンマ線の有害な影響も明らかになっている。組織移植片に対するガンマ線による滅菌の有害な影響について、ガンマ線滅菌により骨、腱、気管、皮膚及び羊膜組織移植片の形態学的及び機能的特性の変化を起こすことが実証

されている。また、ガンマ線の頻回照射（通常 50 回）でポリマー系医療資材の構造特性の変化が誘発される。さらに、ポリマーの種類によっては有害物質の生成も報告されている。ガンマ線による食品の滅菌においては、照射によって発生するフリーラジカルが、ビタミンなどの栄養成分の構造変化や活性低下を誘発することが知られている。

このような、滅菌対象物への直接影響とは別に、照射食品ではこれを摂取したヒトに悪影響を及ぼす物質の生成が懸念される。いくつかの動物実験では、照射食品は摂取動物のゲノム不安定性を引き起こすことが報告されており、照射食品をヒトが摂取した場合の安全性を調査するため、長期的な臨床研究を実施すべきである。

以上のように、ガンマ線はその滅菌効果を期待されて長く使用されてきたが、その照射対象物により様々な有害影響が明らかであり、ヒトへの影響について長期的な臨床研究を実施すべきである。

◎ ガンマ線滅菌は様々な対象物に行われ、本文献はその有害性を示し、興味深かった。しかしながら、ガンマ線の食品やヒトへ影響はかなり研究されており、WHO はその安全性を確認している。これらの情報を踏まえた著者の新たな見解なのか。今後の研究が待たれます。
(山本 譲)

トピックス

世界で最も壊滅的な野生動物疾病の神秘に閉ざされていた起源が解明された

Solved: the mysterious origin of the world's most devastating wildlife disease.

Science, 2018年5月10日情報

<http://www.sciencemag.org/news/2018/05/solved-mysterious-origin-world-s-most-devastating-wildlife-disease>

池の水をさらって繁殖している外来生物を駆除するという某テレビ局のシリーズ企画がありますが、ペットや産業目的で輸入された動物が野生化して繁殖することによる被害は、日本だけではなく世界中で問題になっています。しかし、外来の動物を安易に導入することは、その動物の繁殖による直接影響をもたらすだけではありません。ペットとして或いは貨物に紛れて侵入する動物によって、在来生物を脅かす病原体が侵入することもあります。1970年代に中央アメリカの雲霧林の樹上で生息するアマガエル（tree frogs）や他の両生類の大量死が起りましたが、その原因となった微生物の由来を明らかにした論文が Science 誌に掲載されました。この疾病の原因は *Batrachochytrium dendrobatidis* (Bd、和名：カエルツボカビ) というカビで、両生類の皮膚を侵して心疾患を誘発します。しかし、この Bd がどこから侵入したのかは不明でした。Bd には4つの系統が知られていましたが、遺伝子配列解析などにより、韓国のカエルから5つ目の系統の Bd が確認されました。この新しく見つかった系統の遺伝子は多様性が高く、これまで確認されていた系統の祖先で、急速にアジア以外の地域へ拡散したと考えられます。彼らの解析では、50～120年前に世界へ広がっていたと考えられるそうです。この系統は、貨物に紛れ込んだ両生類やペットとして流通したチョウセンスズガエルなどを介して広まったと考えられます。この論文の著者たちは、この10年の間にも、北歐在来のサンショウウオが、アジア起源の *B. salamandrivorans* という Bd 近縁のカビの犠牲になっており、アジアからの病原体侵入に注意すべきだと強調しています。

◎人や物の移動が活発になると、外来生物の侵入や、これに伴う病原体の侵入で、在来の生態系や人の健康に影響を及ぼしてしまうことは、過去の例からも明らかです。ニュージーランドを訪れたことがある方はご存知のように、外来生物の侵入を防ぐために入国時に厳しいチェックを実施していますが、それでも外来生物の侵入に悩まされているようです。せめて、ペットや園芸植物としての外来生物の輸入を原則禁止にすべきだと考えるのは私だけでしょうか。 (宮崎 茂)

デジタル通院記録：大きな効果が期待できるがリスクの懸念もある

The digital doctor's visit: Enormous potential benefits with equally big risk.

EurekaAlert!, 2018年5月14日情報

https://www.eurekaalert.org/pub_releases/2018-05/tdif-tdd051418.php

デジタル技術等の発達により個人情報の集積や解析が容易になりました。いわゆるビッグデータの有効利用など、これによって得られる利益は多いのですが、一方では個人情報保護の観点からの懸念も広がっています。日本では、個人情報の保護と情報の有効活用を両立させるため、個人情報保護法が改正されました。EUでも、今年5月に一般データ保護規則（General Data Protection Regulation, GDPR）が施行されました。

医療分野でもデジタル記録の活用が進んでおり、受診状況のデジタル記録による利益とリスクに関するダートマス大学の研究者たちによる論文が、BMJ誌に発表されました。米国では1~2割の人が受診時の医師との会話を携帯電話で録音しているようで、受診時のデジタル記録技術を患者に提供する企業もできているそうです。これを使うと、録音データにタグをつけて会話の検索が容易にできるそうです。このような状況をアマゾンやグーグルなどの「巨人」が看過するはずはなく、AIを使った通院記録の利用などが検討されているようです。このような技術は、患者への利益になることはもちろんですが、医師からカルテをつける作業を解放することができるので、医師の負担軽減にも役立ちます。しかし一方では、個人情報保護の観点からの懸念もあります。グーグル傘下のAI企業DeepMindは、ロンドンの病院と協定を結んで患者の許諾なしに個人情報を収集して物議を醸しています。プライバシーやサイバーセキュリティの問題をどう解決するか悩ましい問題ですが、この論文の著者たちは、「営利企業だけに任せておいていいのか」と疑問を呈しています。

◎新しい技術には「光」の部分だけでなく「影」の部分もあります。EUのGDPRでは、プロファイリングされない権利も規定されています。私は、スマホアプリでの位置情報の提供を可能な限り拒否するなど、プロファイリングを避けるためのささやかな抵抗をしていますが、どれだけ効果があることやら。 (宮崎 茂)

がんとの戦いに消化管微生物がどのように関わっているか

How gut microbiomes join the fight against cancer.

Nature, News and Comment, 2018年5月23日情報

<https://www.nature.com/articles/d41586-018-05208-8>

私たちの腸管に生息している多くの微生物と私たちの健康或いは疾病との関連について、極めて多くの研究が行われていますが、がんの免疫療法と消化管微生物との関連に関する記事が Nature 誌の News and Comment 欄に掲載されました。ピロリ菌のようにがんの原因となる微生物が存在することはよく知られています。一方、抗がん剤のシクロフォスファミド（商品名エンドキサン）は、副作用として腸管の筋層に傷害を与えますが、傷害部位から侵入したある種の細菌がリンパ節や脾臓に達し、免疫機能に影響をおよぼして、シクロフォスファミドの抗がん作用を増強していることが明らかになっています。マウスに抗生物質を投与して消化管微生物を除去してしまうと、シクロフォスファミドの抗がん作用が低下することが知られています。がんの治療薬として最近注目を浴びているのは、抗 CTLA4 抗体や抗 PD1 抗体などの免疫チェックポイント阻害剤ですが、これらの免疫チェックポイント阻害剤も全ての患者に有効なわけではなく、効果を示す患者と効果のない患者がいます。その原因の一つとして、消化管微生物の関与が指摘されています。たとえば、消化管微生物を持たないマウスは免疫チェックポイント阻害剤に反応しないのですが、これに *Bacteroides fragilis* を接種すると免疫チェックポイント阻害剤に反応するようになることがわかっています。しかし、消化管微生物が免疫チェックポイント阻害剤の効果を高めるメカニズムは分かっていません。多くの研究者がこの問題に取り組んでおり、免疫チェックポイント阻害剤に反応する人とならない人の消化管微生物の比較解析なども行われています。一方臨床現場では免疫チェックポイント阻害剤に反応する人の便を移植してその効果を調べる臨床研究なども行われています。便移植に関しては、新動薬情報ですでに取り上げていますが、感染症伝播の危険もあり、あまりに前のめりな臨床研究に危惧を示す研究者もいます。

◎ 私たちの消化管には非常に多様な微生物が生息しており、私たちはこれらの微生物群と微妙なバランスで共生関係にあります。個別の微生物種が私たちの生理機能にあたる影響に関するデータ、別の言葉で言うと、いわゆる「善玉菌」と「悪玉菌」に関するデータは蓄積していますが、特定の効果を得るために特定の微生物を増やすことが、トータルな意味で私たちの健康に良い影響をもたらすのか、まだまだ未解明な点が多いことを再認識する必要があります。 (宮崎 茂)

試してみる権利法によるまやかしの希望

False hope with the Right to Try Act.

Lancet, Editorial, 2018年6月9日情報

[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(18\)31266-2.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(18)31266-2.pdf)

米国では、トランプ政権のもとで米国食品医薬品局（FDA）への圧力が強まっているようで、その象徴の一つとして、「試してみる権利法」が成立しました。この法律の提案者である共和党上院議員の Ron Johnson 氏は、「この法律は FDA の機能を低下させるための法律だ」と明言しており、「試してみる権利法」は FDA の力を削ぐための政治的ジェスチャーであると受け止められています。一方、この法律に対する批判も多く、Lancet 誌のエディトリアルにも取り上げられました。この法律は、患者たちがフェイズ 1 の試験を経た未承認薬を試験的に使用できるというもので、トランプ氏は、この法律によって数十万人の命が救われると主張しています。しかし、米国のがん学会（American Cancer Society）や臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology）などの多くの団体は、FDA は 1970 代から拡大アクセス／コンパッションエート使用プログラム（"expanded access/compassionate use" programme）を採用しており、命を脅かす疾患の患者など販売を待てない患者が未承認薬にアクセスできることから、患者にはほとんど利益がなく、むしろ、この法律が対象者のハードルを下げることによるリスクが問題だと指摘しています。また、この法律が適用された患者による未承認薬の使用に関するデータは、ランダム化比較試験（randomized controlled trials (RCT)）のデータにはならず、新薬の承認手続きに利用できません。

◎ トランプ氏の打ち出す政策には驚かされることが多いのですが、過激な発言は彼の交渉術で、一見突飛な発言でも実は深謀遠慮に基づいているようです。いずれにしても、困っている患者の救済を最優先にした政策が求められます。（宮崎 茂）

パンデミックの予測よりはサーベイランスに資源を投入すべきだ

Pandemics: spend on surveillance, not prediction.

Nature, Comment, 2018年6月7日情報

<https://www.nature.com/articles/d41586-018-05373-w>

地震多発国である日本は、これまで地震予知に関する研究に巨額の予算をつぎ込んでいましたが、海外の地震研究者は、予知は不可能だとして冷ややかな反応をしていました。最近になってやっと国も、地震予知よりも地震が起きた時の防災により資源をつぎ込むよう方針転換しました。新興感染症の対応についても同じような状況にあるようで、これを批判する記事が Nature 誌の Comment 欄に掲載されました。

過去 15 年間に、エボラ出血熱、SARS、ジカ熱など、ウイルスが原因となる感染症が世界各地で流行し、これに対応するために関係各国は巨額の資金をつぎ込んできました。感染症の研究者、公衆衛生関係者そして一般市民も、これらの感染症への対応が不十分だと感じて、研究者が次に流行する新興感染症を予測できれば、これに対応

する準備が可能になると思込んでしまいました。実際、米国国際開発庁（US Agency of International Development）は、2009年からパンデミックに先制して被害を抑制する可能性を評価するためのプロジェクトに1億7千万ドルをつぎ込んできました。一方、この論文の著者らを含め一部の研究者は、パンデミックを予測するという手法は誤りであると批判してきました。しかし今年の2月には、生物多様性に基いて新興感染症の流行を予測しようという「世界ウイルス集団プロジェクト（World Virome Project）」のアナウンスがあり、提案者たちは世界中から12億ドルの資金を調達する予定だとしています。彼らは、他の動物へ感染する可能性のある未知ウイルスは167万種あると見積もっており、これらのウイルスの遺伝子解析を実施すれば、次にヒトへの脅威となるウイルスを予測できるとしています。しかし、動物に感染するウイルス遺伝子の網羅的解析は、ウイルスの多様性や進化の解明には繋がるかもしれないが、新興感染症の発生予知は不可能だと、これに反対する研究者たちは主張しています。それよりも、もっと単純で経費もかからない方法として、ヒトに発生している感染症のリアルタイムなサーベイランスが有効であるということです。1980年代前半にAIDSが確認されてから、その原因がHIVであると確認されるまでに2年かかりましたが、その後の各種解析手法・技術の発達により、2012年のMERS発生の際は、わずか1週間で原因となるコロナウイルスを特定できました。遺伝子学的、ウイルス学的、疫学的そして臨床的な解析を総合して、新たに発生した感染症の原因を迅速に同定できれば、適切な対応を速やかに実施できると彼らは主張しています。

◎ 公的な研究費の有効利用と重要な研究分野の発展のためには、「研究費の重点配分」が必要ではありますが、重点分野以外を切り捨てるべきではありませんし、投下した資金の効果についての検証と重点分野の見直しを常に行うことが重要でしょう。

（宮崎 茂）

編集後記

今号ではベクターに関する記事が多くなりました。ベクターを介して伝播する感染症の発生を防ぐためには、ベクター対策が重要であることはいうまでもありませんが、ベクター対策は一筋縄ではいきません。このため、ベクター対策に関する研究も多く行われており、今号で紹介した情報以外でも、動物のノミ・ダニ駆除剤であるイソキサゾリン誘導體（フルラネル：商品名ブラベクト、アフォキサネル：商品名ネクスガード、など）を、アフリカのマラリア流行地域の住民の 1/3 に投与すると、マラリアの発生を 97%防ぐことができるという論文が最近の PNAS に掲載されています（<http://www.pnas.org/content/early/2018/06/26/1801338115>）。ベクター対策に限ったことではありませんが、先入観にとらわれずにあらゆるオプションを検討し、必要に応じてこれらを組み合わせることが重要でしょう。一方、ベクターを駆除することが生態系のかく乱につながる可能性もあるので、この面からの注意も必要です。

ところで、7 月末に火星が地球に大接近し、マスコミでも話題になりました。この前後には、小さな天体望遠鏡でも火星表面の様子が観察できると思います。夏休みということで、星空を見上げる機会も多くなるでしょう。しかし、都市のみならず田舎でも、人工光が多くてきれいな星空を見ることが困難になりました。この人工光が昆虫数の減少につながっているそうです（<https://www.sciencedaily.com/releases/2018/06/180619122456.htm>）。昆虫の約半数は夜行性で、暗黒下で月や星の光を頼りに移動したり捕食者から逃れたりしており、人工光がこれを妨げているそうです。昆虫にとっても、きれいな星空が必要なようです。

編集委員長 宮崎 茂

新動薬情報 2018年 第1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、橋爪 昌美、丸山 賀子、小濱 純、中村 佳子、
丹治 希望、反町 有里奈、布目 真梨