

新動薬情報

○●2018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】**

- タンザニアにおける狂犬病暴露後ワクチンの利用環境改善の必要性 1
- 韓国での非感染豚への改変型 LOM 株生ワクチン接種による豚コレラの発生 2
- 鶏由来材料からのカンピロバクター検出におけるボルトンブロス培地へのクラブラン酸
カリウム添加の評価 3

【有効性】

- 飼料中のメチオニン濃度が *Eimeria tenella* 接種ブロイラーにおける抗コクシジウム剤
或いはコクシジウムワクチンの効果に及ぼす影響 5

【残留性・分析法】

- QuEChERS 抽出法と LC-MS/MS 及び GC-ECD によるカメルーン西部高地産農作物中の 99 種
の農薬の残留分析 6

【薬剤耐性】

- 農産物中の伝達可能な抗生物質耐性遺伝子 7
- 人為的な影響を受けた環境中の薬剤耐性遺伝子存在量は糞便の汚染と関連している 8

【環境影響】

- 多様な医薬品が河川や水辺の食物網を汚染している 9

【その他】

- 犬血漿中アンモニア濃度測定における卓上型ドライケミストリー分析装置の臨床評価 10
- 2050 年までに 100 億人分の持続可能な食料を確保する方法 12
- 食事の多様性：成人の肥満予防との関連 13

トピックス

- BMI は結局のところ健康のよい指標：新しい研究が確認 14
- 鉄と亜鉛を多く含むキャッサバが西アフリカの人々の食事や健康を改善する 14
- 芋虫とかびが共謀して果物やナッツに被害を与えることが明らかになった 15
- 理性のない判断をする消費者：事実ではなく感覚による意思決定 16
- 研究者たちがあなたの家の空気をきれいにする新しい植物を開発した 17

編集後記

題字：野田 篤（執行役員）

文献抄訳

感染症

タンザニアにおける狂犬病暴露後ワクチンの利用環境改善の必要性

The need to improve access to rabies post-exposure vaccines: Lessons from Tanzania.

J. Chagalucha, et al.

Vaccine, doi: 10.1016/j.vaccine.2018.08.086, (2018)

狂犬病は神経症状を特徴とするウイルス性感染症であり、症状発症後の死亡率はほぼ100%である。感染動物による咬傷等で伝播し、ヒトへの感染源のほとんどは犬である。

タンザニアでの調査では、狂犬病が疑われる動物による咬傷を受け、無治療だった患者の16.5%が発症していた。しかし狂犬病は、ウイルス暴露後であっても早急にワクチン接種（暴露後免疫）をすればその発症を防ぐことができる。暴露後免疫では、ワクチン接種の迅速性と摂取回数が重要である。タンザニアでは、初回接種が受傷後24時間以上或いは接種回数が1~2回の患者では1.4%が発症していたが、受傷後24時間以内に初回接種を開始し計3回以上接種を受けた患者の発症率は0%であった。このように、適切な暴露後免疫は狂犬病発症防止に非常に有効である。

しかし現在も、アジア、アフリカを中心に世界で年間約59,000人が狂犬病により死亡している。この原因として、多くの狂犬病流行国において、経費負担、患者の狂犬病認知不足、ワクチンの在庫不足、医療施設が遠方であることなど、暴露後免疫を受けるために様々な障壁が存在することが挙げられる。タンザニアでは、狂犬病疑い動物による咬傷患者のうち25%は医療機関を受診せず、受診した患者においてもその15%は暴露後免疫を受けていなかった。さらに暴露後免疫を開始した患者のうち、46%は治療プログラムを完了しなかった。暴露後免疫を妨げる最大の要因と考えられるのが経費負担の問題である。タンザニアで暴露後免疫プログラムを完了させるためには80ドル以上必要になるが、タンザニア国民の一日の平均収入は1~2ドルであり、暴露後免疫は非常に大きな経済的負担となる。また政府にとっても、コストは大きな問題となっている。タンザニアでは、狂犬病よりもマラリア、HIV、結核といった他の感染症の対策が優先され、狂犬病対策のための財源が乏しいため、定期的なワクチンの調達ができず、頻繁にワクチンの在庫不足が発生する。

そのような状況で、2010年~2015年にWHOによる狂犬病根絶プロジェクトが実施された。プロジェクトでは、タンザニア国内の地域ごとに医療施設を選定し、ワクチンの無料提供と医療従事者への投与量削減のための皮内接種のトレーニングが実施された。その結果、対象外地域では受傷から接種開始までの経過日数の中央値が2日であ

ったのに対し、プロジェクト地域では0日となった。この結果から、暴露後免疫を無料かつ地方に分散して提供することが、患者が暴露後免疫を受ける機会を増加させ、早期の治療開始に結び付くことがわかった。また以前はワクチンの在庫不足により患者が複数の医療施設をたらいまわしになるケースが多かったが、投与量を削減できる皮内接種法のトレーニングにより、コストの削減に加えワクチンの使用量が減少し、89.8%の患者が一つの医療機関で暴露後免疫を受けられていた。さらに人口に対して犬の頭数が多い地域では咬傷事故の発生率が高いことから、ワクチンの分配調整に犬の頭数データも有用であると考えられる。

本プロジェクトの対策に加えさらに暴露後免疫への障壁を緩和していくためには、政府が狂犬病対策専用資金を調達し、安定した財源を確保することが重要であると考えられる。その他 WHO では、流行地域における狂犬病に関する教育、犬へのワクチン接種、高リスク職業や旅行者へのワクチン接種推奨など様々な視点から狂犬病対策に取り組んでいる。

◎ 狂犬病による死者の多くは貧困地域で発生していることから、コストの問題を中心とした環境整備が必要であることがわかった。また日本においても今後狂犬病が発生する可能性は否定できず、迅速に暴露後免疫を受けられる準備が必要であると考えられる。
(小林 淳也)

韓国での非感染豚への改変型 LOM 株生ワクチン接種による豚コレラの発生

Classical Swine Fever Outbreak after Modified Live LOM Strain Vaccination in Naive Pigs, South Korea.

J. H. Sang, et al.

Emerg. Infect. Dis., doi: <https://doi.org/10.3201/eid2404.171319>, (2018)

豚コレラは、養豚産業に多大な影響を与える伝染性の病気で、いくつかの国では撲滅プログラムにより清浄化に成功しているが、多くの国・地域で散発的な流行が続いており、アジアの一部の国でも流行している。ワクチン接種は豚コレラの予防及び清浄化に最も効果的と考えられている。弱毒生ワクチンとして、C 株を主に含む改変生ワクチン(MLV)が使用されており、ウイルスチャレンジに対しても完全に防御する。

1974 年以降、韓国では MLV の一つである LOM 株生ワクチンを使用して撲滅プログラムを進め、済州島は豚コレラの清浄性が確認されたことから、1999 年に済州島での予防接種の取り組みを終了した。一方、韓国本土では LOM 株ワクチンの強制接種にもかかわらず散発的な豚コレラ発生が継続していたため、済州島への豚の移動を禁止していた。しかし、2014 年以降済州島で豚コレラが再発生した。

この論文では、済州島のワクチン未接種豚群で発生した豚コレラで発症豚から分離したウイルス2株の遺伝子解析を行い、分離株とワクチン株の遺伝子に99%の相同性が認められたことから、LOM株は安全なワクチンではない可能性があると報告している。

2016年に、ワクチン接種を受けていないA農場のミイラ化胎子、B農場の死亡豚、並びにB農場の血液及び糞便サンプルを検査した。PCR検査では、ミイラ化胎子、死亡豚ともに豚コレラウイルスに対して陽性で、ブタサーコウイルス2型に対しても弱陽性であった。B農場の血液サンプルでは、子豚の20%、離乳豚の30%が豚コレラウイルス陽性であった。また、繁殖豚及び肥育豚の血液サンプルでは豚コレラウイルス陰性であったが、糞便サンプルはウイルス陽性であったため、水平伝達が可能である。

ウイルスの遺伝子解析では、LOM株に対しA農場分離株では99.1%、B農場分離株では99.5%の相同性が確認された。一方、韓国のイノシシ由来株との相同性は、84%と低かった。

今回の検討で、LOM株と塩基配列で99%の相同性をもつウイルスが豚コレラ発症の原因であったことが確認できたことから、済州島で誤って使用されたLOM株ワクチンの弱毒化が不十分であったか、ワクチン株の病原性が復帰していた可能性がある。

結論として、LOM株の使用を再考し安全を保障する実験結果を持つ株を使用することが必要である。

◎本来、病気にならないためのワクチン接種にもかかわらず、ワクチンを接種することで感染し、農場から島全体へと感染が広まってしまう。日本で開発された弱毒性ワクチン製造用株のGPE株は、安全性、有効性とも高いワクチンで、我が国の豚コレラ清浄化に大きく貢献した。ワクチンだから安全と思わず、安全を保障されたものなのかをしっかりと見極めてからワクチンを接種しなければならない。(河本 将臣)

鶏由来材料からのカンピロバクター検出におけるボルトンブロス培地へのクラブラン酸カリウム添加の評価

Evaluation of potassium clavulanate supplementation of Bolton broth for enrichment and detection of *Campylobacter* from chicken.

B. Wei, et al.

Plos One, doi: 10.1371/journal.pone.0205324, (2018)

[緒言]

カンピロバクター属菌は家禽の常在菌であり、鶏肉等を介してヒトに胃腸炎を誘発する。鶏糞や敷料はカンピロバクターのほかにも多くの細菌で汚染されており、これらの混在菌が材料からのカンピロバクター分離を阻害する。中でも基質拡張型β-ラク

タマーゼ（ESBL）産生大腸菌（以下 ESBL 大腸菌）はカンピロバクターの分離を妨害する大きな要因である。そこで本研究では、カンピロバクターの増菌培地であるポルトンブロスに β -ラクタマーゼ阻害作用を有するクラブラン酸カリウムを 10 mg/L 添加し（以下 C-ポルトンブロス）、ESBL 大腸菌存在下でのカンピロバクター検出に対する効果を評価した。さらに ISO 10272-1：2006 手順に従って鶏糞及び敷料からカンピロバクターを検出する際の、培養温度、培養時間及び血液の存在など、カンピロバクターの分離に関する因子の影響を調査した。

[結果・結論]

まず、1、2、又は 3 \log_{10} CFU/mL のカンピロバクター菌液に異なる濃度の ESBL 大腸菌混合したものをカンピロバクター分離材料とし、クラブラン酸カリウム添加効果を検証した。低濃度（2 及び 4 \log_{10} CFU/mL）の ESBL 大腸菌添加では、カンピロバクターの増殖は、C-ポルトンブロス培養液中のカンピロバクターの純培養と同程度であった。高濃度（6 及び 8 \log_{10} CFU/mL）の ESBL 大腸菌添加では、カンピロバクターの検出量は純培養よりも 2 \log_{10} CFU/mL 程度低かった。

鶏糞及び敷料からのカンピロバクター分離では、C-ポルトンブロス培養液へ血液不添加の場合、37°C で 24 時間培養でのカンピロバクター検出率は 87.5 % で、ISO 10272-1：2006 の手順（血液添加ポルトンブロス中で 37°C、4～6 時間培養後、41.5°C に移動させて 40～48 時間培養）での検出率 68.8 % よりも高く、偽陰性率も ISO 10272-1：2006 の手順での検出率 22.8 % よりも 1.8 % と低値であった（ $P \leq 0.05$ ）。

以上の結果から、ポルトンブロスへのクラブラン酸カリウム添加により培養時間の短縮（48 時間から 24 時間）、省力化（サンプルを 37°C から 41.5°C に移動する必要がない）、及び低コスト化（血液が不要）が可能で、検出率も向上することが明らかになった。

検出率向上に関するさまざまな要因の影響を十分に理解し、検出手順を最適化するためには、さらなる研究が必要である。

◎カンピロバクター感染症は近年増加傾向にあり、より良い検査方法や迅速な検査法の開発は食中毒を未然に防ぐために重要である。（宮澤 和歌子）

有効性**飼料中のメチオニン濃度が *Eimeria tenella* 接種ブロイラーにおける抗コクシジウム剤或いはコクシジウムワクチンの効果に及ぼす影響**

Responses to dietary levels of methionine in broilers medicated or vaccinated against coccidia under *Eimeria tenella*-challenged condition.

A. Lai, et al.

BMC Vet. Res., doi: 10.1186/s12917-018-1470-8, (2018)

[緒言]

メチオニンは、大豆やトウモロコシを給餌されている鶏では第一制限アミノ酸であり、タンパク質代謝や、細胞性・体液性の両方の免疫機構において重要な役割を果たしている。これまでの研究から、飼料に添加したメチオニンが鶏の免疫機能や成長を促進することが明らかとなっている。一方、鶏のコクシジウム症は消化不良や下痢を引き起こして増体率を低下させるため、生産上重大な問題となっており、その予防には主に飼料への抗コクシジウム剤の添加或いはコクシジウムワクチンの接種が行われている。本研究では、飼料へのメチオニン添加が抗コクシジウム剤或いはコクシジウムワクチンによる防御効果に及ぼす影響について解析した。

[方法と結果]

ブロイラー初生雛を抗コクシジウム剤投薬群（以下、投薬群）とコクシジウムワクチン接種群（以下、ワクチン群）の2つの試験群に分けて実験を行った。投薬群には、60 mg/kg の抗コクシジウム剤（ナラシン）添加飼料を給餌した。ワクチン群には抗コクシジウム剤非添加試料を給餌し、3日齢でワクチンを接種した。22日齢でそれぞれの群を更に3つのグループに分割し、各グループにメチオニン濃度が0.45、0.56、或いは0.68%の飼料を給餌した。24日齢で全羽に *E. tenella* 孢子形成オーシスト（ 5×10^4 個）を経口接種し、42日齢まで飼育した。結果、投薬群は飼料中のメチオニンが高濃度であるほど体重が増加し、血中のCD4陽性T細胞が増加した。ワクチン群は投薬群とは逆にメチオニンが高濃度であるほどワクチンの防御効果が低下していたが、低濃度でも投薬群以上に体重が増加し、ワクチン群はコクシジウム症の発生と症状を抑制していた。また、両群でメチオニンの投与によって、酸化ストレスの指標である血清マロンジアルデヒドが上昇していたが、同時に過酸化物質の還元を触媒する酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼの血清中酵素活性も上昇していた。本研究では、各群ともにコクシジウムへの防御効果は示していたが、ワクチンの方がコクシジウム症対策としては、有効であるという結果になった。試料中のメチオニン濃度とコクシジウムワクチンの相互作用は本研究では良い結果は得られなかった。

[考察とまとめ]

コクシジウムワクチン接種鶏へメチオニンの飼料添加は、メチオニン濃度のコントロールが必要な点から、ワクチンによるコクシジウム症の発生と症状の抑制効果を増強するために、現場で応用することは難しいと考えられる。飼料中のメチオニン濃度によって抗コクシジウム剤とコクシジウムワクチンでコクシジウム症の発症と症状の抑制効果に差があるのは、両者が異なる作用機序で抗コクシジウム効果を発揮しているからだと考える。鶏の生産上一番影響が大きいのは *E. tenella* だが、ほかの *Eimeria* 属も問題となっており、寄生部位なども異なるためメチオニンの飼料添加による抗コクシジウム剤及びコクシジウムワクチンのコクシジウム症の発生と症状の抑制効果の検証が必要である。

◎ 飼料添加物とワクチン接種或いは抗コクシジウム剤の相互作用の違いで同じ抗コクシジウム効果でも飼料中のメチオニンが及ぼす影響に違いがあることが興味深かった。今後も研究が発展することで、より鶏の生産性を上げることにつながるのではないかと思った。
(小野寺 けい)

残留性・分析法

QuEChERS 抽出法と LC-MS/MS 及び GC-ECD によるカメルーン西部高地産農作物中の 99 種の農薬の残留分析

Evaluation of 99 Pesticide Residues in Major Agricultural Products from the Western Highlands Zone of Cameroon Using QuEChERS Method Extraction and LC-MS/MS and GC-ECD Analyses.

J. H. Y. Galani, et al.

Foods, <https://doi.org/10.3390/foods7110184>, (2018)

カメルーンの穀倉地帯である西部の高地で生産された農産物への農薬残留に関する情報はほとんどない。残留農薬のリスクを評価するためには、食品への農薬の残留実態を明らかにする必要がある。

今回紹介する論文では、カメルーン西部高地で生産された農産物の農薬残留実態を調査するため、QuEChERS 法による前処理と、液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計法 (LC-MS/MS) 及びガスクロマトグラフ・電子捕獲検出器法 (GC-ECD) を組み合わせ、12 種類の農産物 72 サンプル中の 99 種の農薬を分析している。

QuEChERS 法とは Quick (速く) Easy (簡単で) Cheap (安価で) Effective (効果的で) Rugged (丈夫で) Safe (安全な) の略語である。この方法は高生産性で労働力を抑えることができ、小容量の溶媒で済むため試薬にかかるコストを削減するだけでなく、実

験者への暴露も少ない。さらに、使用する器具も少ないため実験台スペースを抑えることができ、回収率も高いことから、食品の残留農薬の分析の前処理法として好まれている。

この前処理法を用いて 81 種の農薬を LC-MS/MS にて測定し (LOQ; 0.0004~0.0537 mg/kg)、残りの 18 種 (ハロゲン化合物) を GC-ECD にて測定を行った (LOQ; 0.0012~0.2180 mg/kg)。その結果、禁止されている化合物 12 種類を含む 62 種類の農薬の残留を認めた。このうち、殺虫剤は 39.7 %と最も検出率が高く、どのサンプルにも少なくとも 1 種類は含まれていた。中には EU の MRLs を上回って残留している農薬や、全てのサンプリング場所から検出された農薬もあった。さらに、マラチオンや *p,p'*-DDT はほぼ全ての作物から検出された。

また、カメルーンで喫食量の多いインゲン豆や大豆、唐辛子から残留農薬が検出されているため、ヒトへの健康リスクが懸念される。

これらの結果は、カメルーン人の農作物を介した農薬への暴露状況を見積もるための貴重な情報であり、良い農業用殺虫剤のモニタリング法の必要性の認識を促す科学的根拠を示している。これにより、カメルーンでは、食品中の残留農薬を減らす方策を立て、国の農薬の在庫や使用の規制の管理などを行う必要がある。

◎ 日本では食品衛生法に基づき、食品中の残留農薬は厳しくリスク管理されているが、開発途上国では、カメルーンに限らず様々な国でこのようなリスク管理がなされていない。カメルーンがこの調査結果を元に規制を進めると共に、同様な状況の他国もカメルーンに続くことを期待する。
(布目 真梨)

薬剤耐性

農産物中の伝達可能な抗生物質耐性遺伝子

The Transferable Resistome of Produce.

K. Blau, et al.

MBio. doi: 10.1128/mBio.01300-18, (2018)

野菜の表面には多くの微生物が存在しており、生食する場合にはきれいな水で十分洗浄する必要があります。場合によっては汚染細菌による食中毒も発生するので、新動薬情報 2017 年第 4 号ではこの話題を取り上げました。

今回は、生野菜を汚染する細菌が薬剤耐性菌拡散の原因になるという論文をご紹介します。論文の著者たちは、ドイツのスーパーマーケットでミックスサラダ、ルッコラ及びコリアンダーを購入し、培養法と遺伝子解析で、これらを汚染する細菌の伝達可

能な薬剤耐性遺伝子（著者たちは transferable resistome と呼んでいます）を調査しました。彼らは、通常大きな健康被害をもたらさない大腸菌を対象に、畜産分野で使われているテトラサイクリンへの耐性に関わる遺伝子 (*tetA*)、遺伝子カセットを組み込むことができる遺伝子単位の一つであるクラス 1 インテグロン遺伝子 (*Int11*)、プラスミドの不和合性 (incompatibility) に関与する遺伝子群 (*Inc* ファミリー) などの有無を解析しました。その結果、ルッコラやコリアンダーから分離されたテトラサイクリン耐性大腸菌からは、*incF*、*incl1*、*incN*、*incH11*、*incU*、*incX1* などの遺伝子が乗ったプラスミドが、ミックスサラダから分離したテトラサイクリン耐性大腸菌からは、*incF*、*incl1*、*incP-1β* などの遺伝子が乗ったプラスミドが、それぞれ検出されました。中でも、*incF* 及び *incl1* を持つプラスミドが最も高頻度に検出されました。さらに、分離した大腸菌の耐性遺伝子を持ったプラスミドが他の大腸菌に伝達されることも確認しました。以上のことから、生野菜を汚染する大腸菌は高頻度に薬剤耐性遺伝子を保有し、これがヒトの腸管内で他の細菌に伝達される可能性があることがわかりました。野菜を汚染する細菌の病原性は低くても、腸管内で病原性の高い細菌へ耐性遺伝子が伝達される可能性があるとして、著者たちは注意喚起しています。

なお、これらの遺伝子は、生野菜から直接抽出した DNA では検出できず、増菌培養することにより検出できるようになったようで、培養せずに直接遺伝子を検出する方法では感度が十分ではないこともわかりました。

◎ 洗浄せずにそのまま食べられるようカット・包装されたサラダ用野菜の細菌汚染が問題になっています。この論文の著者たちは、生野菜を汚染する細菌が食中毒の原因となるだけでなく、薬剤耐性遺伝子の拡散にも関与している可能性を示しました。生食用野菜の生産・流通段階でのリスク管理の参考にすべき情報でしょう。(宮崎 茂)

人為的な影響を受けた環境中の薬剤耐性遺伝子存在量は糞便の汚染と関連している

Fecal pollution can explain antibiotic resistance gene abundances in anthropogenically impacted environments.

A. Karkman, et al.

Nature Communications, <https://www.nature.com/articles/s41467-018-07992-3>, (2019)

薬剤耐性菌の増加はヒトの健康に大きな影響を及ぼす問題で、世界中で解決のための取り組みが行われています。最近、環境が耐性菌の発生や拡散に強く関与していることが指摘されています。処理された排水や汚泥の施用によって、ヒトや動物に投与されて尿中や糞便中へ排泄された抗菌剤が、腸管微生物とともに環境中に放出されます。環境中の薬剤耐性菌増加の原因として、環境中へ放出された抗菌剤による環境中

での耐性菌選択と、単に糞便中の耐性菌の流入の二つの可能性が指摘されていますが、明確にはわかっていませんでした。

この論文の著者たちは、上記のどちらが環境中薬剤耐性菌増加の原因なのか明らかにするため、環境中の薬剤耐性遺伝子量と糞便汚染量に関するメタゲノムデータを使い、ヒト腸内細菌に特異的なバクテリオファージcrAssphageの遺伝子配列を糞便汚染マーカーとした解析を行いました。その結果、環境中のヒトの糞便に特異的なバクテリオファージcrAssphageの遺伝子量と薬剤耐性関連遺伝子量には、高い相関があることが確認できました。一方、環境中へ放出された抗菌剤による環境中での耐性菌選択が確認できたのは、抗菌剤製造工場周辺の抗菌剤濃度が極めて高い場所のみでした。今回の検討結果は環境の糞便汚染対策の重要性を示していますが、環境中での耐性菌選択が完全に否定されたわけではありません。比較的低い抗菌剤濃度でも、耐性菌の選択が起こる可能性は否定できません。この論文の著者たちも、更なる研究が必要だと考察しています。

◎この論文は、ヒト腸内細菌に特異的なバクテリオファージをマーカーにしていますが、ヒトだけでなく家畜糞便中の薬剤耐性菌も、環境中への薬剤耐性遺伝子流入に大きな役割を果たしていることが予想できます。(宮崎 茂)

環境影響

多様な医薬品が河川や水辺の食物網を汚染している

A diverse suite of pharmaceuticals contaminates stream and riparian food webs.

Richmond, E.K. et al.

Nature Communications, doi: 10.1038/s41467-018-06822-w, (2018)

私たちは、医療、公衆衛生、獣医療、化粧品などの目的で、様々な医薬品やパーソナルケア製品を使っていますが、これらの有機化合物は排水として環境へ放出されます。環境へ放出された医薬品などの有機化合物の環境への影響について、多くの研究が行われていますが、水生生物の食物網におけるこれらの化学物質の動態についてはあまりよくわかっていません。

この論文の著者たちは、オーストラリアのメルボルン近郊地域を研究フィールドとして、6つの水系で190種以上の水生無脊椎動物の幼虫とこれらを捕食する水辺の生物を採取し、医薬品の蓄積量を分析しました。対象となった6つの水系は、排水流入量の多いところから少ないところまで、幅広く選択しました。採取したサンプルの分析の結果、23のカテゴリーの医薬品69種が検出されました。水生無脊椎動物幼虫中の医薬

品濃度は、排水処理場に隣接した2つのサイトで採取したサンプルで最も高く、排水が流入していないサイトで採取したサンプルからはほとんど検出されませんでした。水生無脊椎動物幼虫から検出された医薬品のトップ5は、アルツハイマー治療薬のメマンチン、鎮痛・鎮咳剤コデイン、抗真菌薬フルコナゾール及びクロトリマゾール、そして抗うつ薬のミアンセリンでした。羽化した昆虫を捕食する動物からは、66種の医薬品が、幼虫中の濃度より1から2オーダー高いレベルで検出されました。この結果は、これらの医薬品が生物濃縮されていることを示しています。昆虫の捕食者から検出された医薬品のトップ5は、オピオイド系鎮痛薬のトラマドール、コデイン、フルコナゾール、アドレナリンβ遮断薬メトプロロール、そして抗うつ薬のクロミプラミンでした。オーストラリアの水辺に住む代表的な捕食者であるカモノハシとブラウントラウトから検出された医薬品の濃度を解析したところ、排水処理場に隣接した水系に住むカモノハシは、ヒトの1日あたりの処方量のおよそ半分の抗うつ剤を昆虫から摂取していることが明らかになりました。また、ブラウントラウトもヒトの1日あたりの処方量のおよそ4分の1の抗うつ剤を摂取しているの見積もることができました。

今回の調査から、排水処理場近辺の水系では、水生昆虫の捕食者が非常に多様でかつ高レベルの医薬品を摂取していることが明らかになりました。著者らは、これが生態系に与える影響について、詳しく解析する必要があると指摘しています。

◎ 私たちが医療或いは健康維持目的で使用している多くの化学物質が、生態系に大きな影響を及ぼしていることを明らかにした研究です。医薬品だけでなく、私たちが環境中へ排出している多くの化学物質の生態系への影響について、改めて考えてみる必要があります。
(宮崎 茂)

その他

犬血漿中アンモニア濃度測定における卓上型ドライケミストリー分析装置の臨床評価
Clinical evaluation of a benchtop dry chemistry analyzer for measurement of ammonium concentrations in canine plasma samples.

S. Funes, et al.

J. Am. Vet. Med. Assoc., **253**(1), 61-65 (2018)

[目的]

犬血漿中アンモニア濃度を卓上型ドライケミストリー分析装置と参照標準試験法で測定・比較し、卓上型ドライケミストリー分析装置が臨床現場で血漿アンモニア濃度測定に使用可能かどうかを評価する。

[材料及び方法]

30頭の犬（肝疾患が疑われる16頭及び健康な14頭）の頸静脈より32検体の血液試料を採取し、直ちにヘパリンリチウム処理して血漿を分離した。卓上型ドライケミストリー分析装置は専用のアンモニア測定用スライドを使用し、参照標準試験法として酵素法（GLDH法）を用いて測定した。本研究の評価は、測定結果から差分値プロット（Bland-Altman Plot）、相関係数及び相対標準偏差等から総合的に行った。

[結果及び考察]

Bland-Altman Plotによる評価では、卓上型ドライケミストリー分析装置で得られた測定値は、ほとんどの試料で参照標準試験法の結果よりも低値を示した。2つの方法の測定差の平均は28.875 µg/dL（範囲：4～95 µg/dL）で、アンモニア濃度が低いときに比べ、アンモニア濃度が高いところでの測定値の差が大きく、すなわち扇形の分布を示し比例誤差が認められた。

参照標準試験法は60 µg/dL以上を、卓上型ドライケミストリー分析装置は66 µg/dLを正常と考えられる値の上限のカットオフ値とみなし解析した結果、卓上型ドライケミストリー分析装置で正常なアンモニウム濃度を有すると誤って分類された試料は1検体だけで、その他（32検体のうち31検体、97%）のすべての試料が正しく分類された。

この2つの方法の測定結果には非常に高い相関（ $r^2 = 0.989$ ）があり、また卓上型ドライケミストリー分析装置による測定値の相対標準偏差は、2.74%（ $n = 20$ ）で良好であった。

これらの結果から、この研究で使用した卓上型ドライケミストリー分析装置による血漿アンモニア濃度の測定値と参照標準試験法による測定値の間には一定の系統誤差（比例誤差）が認められたが、臨床現場で犬血漿中アンモニア濃度が正常であるのか高値であるのかを判断するための性能を有していることが確認され、肝胆道疾患の疑いのある犬の診断の補助や犬の肝性脳症の診断に有用であると考えられる。

◎ 現在、ドライ式の卓上型臨床化学分析装置は、使い易さと結果の迅速さのために、多くの獣医病院で一般的に普及してきているが、本研究のようにドライ式は標準法と比較して、しばしば測定値に差がみられることがある。このことから再現性や相関性の有無を確認することは、臨床現場で診断の精度を向上させることに役立つことを示した論文である。

（吉田 知生）

2050年までに100億人分の持続可能な食料を確保する方法

How to Sustainably Feed 10 Billion People by 2050.

J. Ranganathan, et al.

World Resources Institute.

<https://www.wri.org/blog/2018/12/how-sustainably-feed-10-billion-people-2050-21-charts>
(2018)

2050年には地球上の人口が100億人に達すると予想されていますが、適切な対策を取らないと、これらの人々へ食糧を供給するために、貧困の激化、森林伐採の増加、及び温室効果ガス排出量の増加は避けておれない状況です。

アメリカのシンクタンクである世界資源研究所（World Resources Institute, WRI）は、世界銀行、国連環境計画（UNEP）、国連開発計画（UNDP）、フランス国際農業開発研究局（CIRAD）及びフランス国立農学研究所（INRA）との共同で作成した、持続可能な手段で100億人分の食料を確保する方法を主題にしたレポートを発表しました。

このレポートによると、100億人分の食料を供給するためには、食料全体の生産量を50%、畜産物生産量は70%増やす必要があり、これによって農業活動による温室効果ガス排出量が全体の4分の1にまで達するそうです。言うまでもないことですが、このような状況を一発逆転する特効薬（silver bullet）は無く、レポートでは22の現実的なオプションを提案しています。

耕作面積や温室効果ガス排出を増やさずに100億人分の食料を供給するための対策として、

- (1) 食品ロスをなくし、牛肉や羊肉の摂取量を減らし、穀物のバイオ燃料生産への利用をやめ、人口置換水準を確保して人口増を抑制すること。
- (2) 作物や家畜の生産性をこれまで以上に向上させ、耕作面積の増加を抑制すること。
- (3) 自然の景観を保全するため、森林伐採をやめ、泥炭地や荒廃地の利用性を高めること。
- (4) 水産においては、養殖技術を向上させるとともに、天然資源の管理を効率的に行うこと。
- (5) 農業活動による温室効果ガス排出抑制のための革新的技術の応用。

の5つを挙げています。

◎WRIの示した、耕作面積や温室効果ガス排出を増やさずに100億人分の食料を供給するための対策は特に目新しいものではなく、かえってこの問題を解決することがいかに困難であるかを示しているように思います。個人レベルもすぐにできることは、食品ロスをなくすことと牛肉を食べるのを控えることでしょうか。（宮崎 茂）

食事の多様性：成人の肥満予防との関連

Dietary Diversity: Implications for Obesity Prevention in Adult Populations.

M. C. de Oliveira, et al.

Circulation, doi: 10.1161/CIR.0000000000000595, (2018)

私たちの健康を維持し、十分な栄養を確保して、生活習慣病を防ぐためには、特定の食品に偏らず、いろいろなものを食べることが重要だという助言を、よくお聞きになると思います。このアドバイスはもちろん基本的に正しいのですが、アメリカ心臓協会（American Heart Association）の研究グループは、食事の多様性が場合によっては逆効果になることがあるという論文を発表しました。

この論文の著者たちは、食事の多様性と食事の質や体重との関連に関する観察研究や、食事の多様性が肥満に及ぼす影響を解析した介入研究の報告をレビューし、取りまとめました。観察研究に関する報告のレビューから、食事の多様性が調理済み加工食品、精白穀物、砂糖の多い飲み物などの過剰摂取につながっていることが明らかになりました。また、成人に対して多様な食品を摂取できるように条件設定した介入研究でも、多様な食品の提示が満腹感の低下や食品摂取量の増加につながることが明らかになりました。このように、食事の多様性を強調すると好ましくない食事パターンになってしまう可能性があり、これがエネルギー摂取量や体重の増加につながることが明らかになりました。

著者たちは、単に食品の多様性を助言するだけでなく、植物性の食品、良質なタンパク質、低脂肪乳製品、植物油、ナッツなどを十分に摂り、スイーツ、砂糖を多く使った飲み物、赤身肉などの摂取を控えた、健康的な食事パターンについての助言が必要だと強調しています。

◎いろいろなものを食べましょうと助言すると、いわゆるジャンクフードの摂取量が増えてしまうということでしょうか。ヒトの食欲を理性でコントロールするのは難しいですね。
（宮崎 茂）

トピックス**BMIは結局のところ健康のよい指標：新しい研究が確認**

BMI is a good measure of health after all, new study finds.

EurekaAlert!, 2018年12月11日付け情報

https://www.eurekaalert.org/pub_releases/2018-12/uob-bia121118.php

ボディマス指数（Body Mass Index, BMI）は、体重と身長から計算する肥満の指標となる数値で、簡単に計算できることが利点ですが、脂肪がどこに蓄積しているかは考慮していないなどの限界があり、批判的にもなっています。

イギリス、ブリストル大学の研究者たちは、1990年代に行われたブリストルに住む10歳から18歳の若者2840人のCTスキャン結果に基づく脂肪蓄積部位情報を用い、血清コレステロール濃度や血圧など、230に及ぶ循環器系へのリスク指標との関連を解析するとともに、BMI値との比較も行いました。その結果、10歳時と18歳時に総脂肪量の多い人は、18歳時に、循環器系疾患の指標である血圧、コレステロール値や炎症マーカーが高値を示すことが明らかになりました。また、体幹だけでなく脚部への脂肪蓄積も循環器系疾患リスクと関連することが明らかになりました。さらに、BMIと循環器疾患リスクとの関連も改めて確認できました。

この研究結果から、BMIの高値は、もっと効果的な循環器系疾患リスクマーカーである体幹の脂肪量の高値と同様の診断的意味があることが再確認できました。BMIを計算するコストはほぼゼロですから、この研究の成果は大きなインパクトがあると著者らは強調しています。

◎お金と手間をかければより精密な情報が得られるでしょうが、この問題にかぎらず、コストとベネフィットをきちんと評価した対応が重要でしょう。（宮崎 茂）

鉄と亜鉛を多く含むキャッサバが西アフリカの人々の食事や健康を改善する

Cassava high in iron and zinc could improve diets and health in West Africa.

EurekaAlert!, 2019年1月28日付け情報

https://eurekaalert.org/pub_releases/2019-01/ddps-chi012819.php

一部の人たちは遺伝子組換え作物をあたから拒否していますが、安全性が確認された組換え作物が私たちに様々な形で恩恵をもたらしてくれることは言うまでもありません。

微量栄養素の不足は隠れた飢餓（hidden hunger）とも呼ばれ、特にアフリカの人たちの健康に大きな影響を与えています。西アフリカのナイジェリアでは、就学前の児童の75%及び妊婦の67%が鉄欠乏性貧血で、5歳以下の子供の20%が亜鉛欠乏症だそうです。一方、西アフリカではキャッサバを主食としていることから、これらのミネラル不足を解決するために、鉄や亜鉛を多く蓄積するキャッサバの育種が進められていました。アメリカ Donald Danforth Plant Science Center の研究者たちは、遺伝子組み換え技術を利用して、2価鉄トランスポーターの遺伝子（IRT1）と鉄結合性タンパク質の一種であるフェリチンの遺伝子（FER1）を過剰発現するキャッサバを作出しました。この2つの遺伝子を過剰発現させることにより、キャッサバのイモに多量の鉄と亜鉛を蓄積させることに成功したそうです。また、このキャッサバを用いて西アフリカで一般的な料理である gari や huhu を調理し、鉄や亜鉛量の変動を確認したところ、切り刻んで水につけたり、発酵させたり、絞ったり、焼いたりしても、鉄や亜鉛は吸収できる形で残っていたそうです。彼らは、今回作出した栄養成分強化キャッサバを使えば、西アフリカの人たちが必要としている鉄の40%~50%、亜鉛の60%~70%を摂取できると見積もっています。

◎強硬な遺伝子組換え作物反対論者たちからは強い反発が出るのでしょうか、この技術が実用化されれば西アフリカの人たちには大きな福音となるでしょう。遺伝子組換え作物反対論者たちは、先進国の比較的裕福な人たちです。開発途上国の人たちのビタミンA不足解消のために開発されたゴールデンライスも、いまだに実用化されていません。食に不自由のない人たちの、感情に基づいたしかし影響力のある行動には困ったものです。
(宮崎 茂)

芋虫とかびが共謀して果物やナッツに被害を与えることが明らかになった

Caterpillar, fungus in cahoots to threaten fruit, nut crops, study finds.

EurekAlert!, 2018年11月5日付け情報

https://www.eurekalert.org/pub_releases/2018-11/uoia-cfi110518.php

Aspergillus flavus というかびは、穀物やナッツに寄生してアフラトキシンという強い発がん性を持つかび毒（マイコトキシン）を産生します。また、*Amyelois transitella* というメイガの幼虫も、ナッツ類を食害します。イリノイ大学の研究者たちは、このかびと芋虫が協力して、植物の生体防御機能や農薬に対抗していることを明らかにしました。メイガの幼虫がアーモンドやピスタチオなどのナッツを食べ、傷をつけることで、かびが侵入しやすくなります。さらに、この幼虫は *A. flavus* が作るアフラトキシンを代謝し、自身に対して無毒化できるそうです。研究者たちは、幼虫に植物の自

己防御物質であるキサントトキシンを感作させても、かびが共存していると、共存していない時の2倍の速度で幼虫が成長できることを見出しました。幼虫に農薬を感作させた時も、かびが共存しているとその影響が軽減しました。また、*A. flavus* と殺虫用農薬ビフェントリンをあらかじめインキュベートすると幼虫に対する毒性が低下したことから、*A. flavus* がビフェントリンを代謝無毒化している可能性が高いことも明らかになりました。

◎生物の複雑な共生関係に改めて驚かされるとともに、私たちが環境に与えるインパクトを正確に評価することの難しさを、改めて思い知らされた研究成果です。

(宮崎 茂)

理性のない判断をする消費者：事実ではなく感覚による意思決定

The irrational consumer: Decision making based on feelings rather than facts.

EurekaAlert!、2018年12月3日付け情報

https://www.eurekaalert.org/pub_releases/2018-12/sfra-tic111918.php

新しい技術を人々が受け入れ、それを購入或いは使用すると判断できるかどうかは、消費者がその技術のリスクとベネフィットを正しく認識できているかどうか重要なポイントになります。しかし、判断のための情報が限られている場合、人々の認識は一定のバイアスのかかった情報や、信頼或いは感情などといったファクターで形成されてしまいます。

科学が発展するまで、人々は「直感的な毒性学」と呼ばれるようにリスクの検出を感覚に頼っていましたが、現在では、毒性物質のリスクを科学的に評価・管理するためにリスク分析（risk analysis）手法が導入され、食品添加物等のリスクは科学的に評価されています。しかし、その過程は複雑で評価に時間がかかり、また判断基準となる科学的知見に一定の不確実性が存在することから、しばしば、人々の認識がネット上にあふれている誤った情報を基に形成されてしまいがちです。スイス連邦工科大学チューリッヒ校の研究者は、消費者の食品の評価や食べるという判断に対する、認知的評価と感情的評価の役割について解析しました。認知的評価とは、食品の栄養価や安全性に基づく判断で、感情的評価とは、倫理観、切望、嫌悪感などに基づく評価です。彼らの解析によると、人々は、たとえその食品の栄養価が高くないとわかっているにもかかわらず、ポジティブな表現での評価を信じやすく、栄養価が高く安全であるという証拠があっても、ネガティブな表現があるとその食品を避ける傾向があることがわかりました。

◎ 科学には不確実性がつきものであること、またその不確実性の要因を明らかにしていくことも科学であることを一般の方々に理解してもらうことは、リスク分析を機能させるための重要な課題です。 (宮崎 茂)

研究者たちがあなたの家の空気をきれいにする新しい植物を開発した

Researchers develop a new houseplant that can clean your home's air

EurekAlert!、2018年12月19日付け情報

https://www.eurekalert.org/pub_releases/2018-12/uow-rda121418.php

私たちは部屋の空気をできるだけきれいにしたいと思い、アレルギーとなる微粒子を除去するために、場合によっては、ヘパフィルターまで使うなどの努力をしています。しかし、ベンゼンやクロロホルムなどの低分子化合物は、ヘパフィルターでは除去できません。そこで、ワシントン大学の研究者たちは、室内空気を清浄化するために身近な植物の遺伝子組換え体を作製してその効果を確認しました。

ヒトをはじめとする哺乳類は、肝臓に薬物代謝酵素であるシトクロム P450 の 2E1 という分子種 (CYP2E1) を持っており、この酵素はベンゼンをフェノールに、クロロホルムを二酸化炭素に分解することができます。彼らは、身近な観葉植物であるポトスに、ウサギの CYP2E1 遺伝子を導入した組換えポトスを作成しました。そして、組換えポトスをベンゼン或いはクロロホルムガス存在下の閉鎖空間で栽培したところ、空気中のベンゼン或いはクロロホルム濃度が大きく減少したそうです。彼らは、この組換え植物を緑の肝臓 (green liver) と呼んでいます。実際の使用では、室内の空気を適度に循環させる必要があります。一方、ポトスは温帯地域では花をつけないため、組換え植物が花粉を介して拡散することがないという利点があります。また、CYP2E1 によるベンゼンやクロロホルムの無毒化で生じる二酸化炭素やフェノールは、植物に有効に利用されます。

研究者たちは、ホルムアルデヒドなど他の有害ガスを無毒化できる遺伝子組換え植物の作出も検討しているそうです。

◎ この組換え植物が実際の居住環境でどの程度の効果を示すかわかりませんが、植物の癒し効果に加え、有害物質の除去が可能になり、さらに分解産物が植物の栄養にもなるとすると、一石二鳥以上の有用性がありますね。 (宮崎 茂)

編集後記

ノバルティスファーマが開発したキメラ抗原受容体 T 細胞 (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) 療法であるキムリア (Kymriah) を、再発又は難治性の CD19 陽性 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病 (B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL) 及び再発又は難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) を適用症例として承認することが、厚生労働省薬食審再生医療等製品・生物由来技術部会です承されました。完治が難しい疾病に対する新しい治療法の開発はもちろん必要ですが、日本の公的医療保険制度を維持していくためには、最新の高度医療にかかる経費の問題をどう解決するのも大きな課題です。キムリアについては、日本での正式承認後にどのような薬価で保険収載されるかまだわかりませんが、アメリカでは約 5,000 万円の治療費がかかるそうです。限りある医療費をどのように使っていくのか、デリケートな問題を多く含みますが、議論を深めていく必要があるでしょう。

編集委員長 宮崎 茂

新動薬情報 2018 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、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