

新動薬情報

○●2019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】**

若齢犬の狂犬病に対する初期免疫獲得に影響を及ぼす因子・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

【薬剤耐性】

ヒトの抗菌剤使用を減らすための政府の政策的介入：系統的レビューと既存研究の調査報告・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2

【環境影響】

概念実証研究で環境汚染レベルのカルバマゼピンが鶏胚発生の初期段階を損なうことを確認・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3

【その他】

セイヨウミツバチでの免疫誘導因子の腸管から下咽頭腺への運搬におけるビテロゲニンの役割・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4

飼い猫は自分の名前を他の言葉と聞き分けている・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5

1日1個のリンゴ：私たちはオーガニック或いは慣行栽培リンゴからどんなバクテリアを食べているのでしょうか・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 6

友人か敵か？ 生物毒素の新たな影響・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7

夜間シフト労働の発がん性評価・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9

トピックス

ウシ型結核菌 - スコットランドの猫、ペットフードが原因・・・・・・・・・・・・・・・・ 10

小麦に関する神話が否定された・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10

生分解性の食品容器は環境中にPFASを放出する可能性がある・・・・・・・・・・・・ 11

アーモンドのゲノムは、甘くて食べられるアーモンドがどのようにしてできたのかを示している・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 12

栄養失調の子供達のための新しい治療食は腸内微生物の増殖によって健全な発育を促進する・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 13

編集後記

題字：野田 篤（執行役員）

文献抄訳

感染症

若齢犬の狂犬病に対する初期免疫獲得に影響を及ぼす因子

Factors influencing the outcome of primary immunization against rabies in young dogs.

K. E. Tasioudia, et al.

Vet. Microbiol., 213, 1-4 (2018)

狂犬病フリーの状態が25年間続いていたギリシャにおいて、2012年から2014年に動物の狂犬病が48例発生した。こういった事例を受けて、近年犬の狂犬病予防接種、特に若齢犬の初期免疫プログラムに関する議論が多く展開されている。

本研究は、ギリシャにおいて犬の狂犬病ワクチンの効果に影響すると考えられる様々な因子と抗体価上昇との関連を調べている。最終ワクチン接種が12カ月齢以内、或いは12カ月齢以上でもブースター未接種の若齢犬662頭を対象とした。抗体価は0.5 IU/mLを基準値とし、それ未満をワクチン不全とした。調査した662頭のうち13.5%がワクチン不全であり、同時期に調査した全年齢での不全率7.3%に対して、若齢犬では不全率が高かった。

初期のワクチン接種回数（1年後のブースター接種は除く）との関連では、1回接種の不全率が16.1%なのに対し、2回接種では0.9%と低かった。今回の調査では、2回接種群における抗体価とワクチン接種間隔との関連は不明であるが、2010年に「7～10日間隔が有効」とする報告があることから、数週間空けた2回のワクチン接種は初期免疫プログラムとして有効であると考えられる。また最終ワクチン接種から採血日までの期間は0.14～64週であり、4～6週後で最も抗体価の上昇が認められた。それ以後は長くなるほどワクチン不全率が上昇した。最終ワクチン接種時の月齢別にみると3カ月齢以前の不全率は31%、3～6カ月齢は19%、6～9カ月齢は7%、9～12カ月齢は8%であったことから、3カ月以降であれば概ね抗体価は上昇し、6カ月齢以降でより安定することがわかった。しかし生後3カ月齢以内の接種であっても、高リスク地域では集団免疫強化のためのワクチン接種は有効であると考えられる。ワクチンの種類別では単価ワクチンでの不全率が9%であるのに対し、多価ワクチンでは46%と高かった。この傾向はワクチンの反復投与により改善されるが、初期免疫においては単価ワクチンがより効果的であると考えられる。また犬の血統に関しては、混血種は純血種よりも抗体価が高い傾向があった。一方、今回検討した項目のうち、犬の性別、体重による差異は認められなかった。またワクチンのメーカー別による差異も認められなかった。

これらの結果を総合すると、初期免疫においては2回かつ3カ月齢以降のワクチン接種、そして単価ワクチンの使用がより有効であると考えられた。

◎狂犬病のコントロールには、人への主な感染源である犬の予防接種が重要となる。しかし現在のワクチンプログラムでは十分に抗体価が上昇しない個体も散見される。そこで暴露前免疫をより確実にするため、さらに有効性の高いワクチンプログラムを検討する必要があると感じた。 (小林 淳也)

薬剤耐性

ヒトの抗菌剤使用を減らすための政府の政策的介入：系統的レビューと既存研究の調査報告

Government policy interventions to reduce human antimicrobial use: A systematic review and evidence map.

S. R. V. Katwyk, et al.

PLoS Med., doi:10.1371/journal.pmed.1002819, (2019)

2015年にWHOで薬剤耐性に関する国際行動計画が採択され、これを受けて日本では2016年に薬剤耐性（AMR）対策アクションプランが決定された。畜産分野では、農林水産省により抗菌性物質の適正使用の確保のためのリスク管理措置の徹底や、薬剤耐性菌のモニタリング調査が行われており、昨年には飼料添加物としての硫酸コリスチンの使用が禁止となっている。一方、海外では、抗菌剤耐性の低減と抗菌剤の有効性の保護に対する世界的な取り組みが求められているにもかかわらず、ほとんどの国で抗菌剤の乱用を減らすための政策的介入を実施していないとされている。公衆衛生の改善において、広範な関係者に対して基準を遵守させる必要があるような場合に政府の介入は有用であるが、AMRに関する対策は、広範囲の集団への介入を通じて抗菌剤使用の大規模な削減を目指すのではなく、主に個々の医師の処方行動を変えることに焦点を当てるものが多かった。

本報告では、これまでに実施されてきたヒトの抗菌剤使用削減を目的とした政府の政策的介入について、情報収集及び評価を実施し、証拠に基づいた政府レベルでのAMRに関する行動を支援するための、系統的なエビデンスマップを作成した。7つの学術データベースを検索した結果、13,635件の抄録から69件の政策的介入を確認した。政策の範囲は国レベルのものから地方自治体レベルまであり、政策の多くは規制（27件）や指針（18件）といった手法で、立法や財政措置によるものはそれぞれ3件であった。また、この69件には、ヒトへの抗菌剤使用削減について評価された17種の政策の選択肢があり、一般的なものは、AMRと抗菌剤の乱用について医療従事者や一般市民に知らせる公衆啓発キャンペーン（17件）や医療従事者に抗菌薬の使用法や感染症の治療法を知らせる抗菌剤ガイドライン（13件）といった情報戦略であった。

一方、7件は処方要件に関する政策の選択肢で、オキシテトラサイクリン販売の制限やガイドラインを満たさないものには、患者へ医療費を返還したり、処方した医師から診療報酬の返還を求めたりするという還付ペナルティを課すといったものであった。処方箋の要求は抗菌剤が店頭販売されているような東アジアや西太平洋では、過剰使用が減少する可能性がある。また、還付ペナルティ政策は乱用をターゲットにした制限的で強制的な財政的メカニズムによる手法で、カナダ、スウェーデン、台湾などの高所得国で採用されている。

これら17種の政策の選択肢の大部分は、特定の状況で一度か二度しか評価されていないので、それらの有効性について明確な結論は出せない。将来の公的資源の浪費を避け、AMRに関するWHOの勧告に従うため、各国政府は、AMR問題への政策的介入の効果について厳密な研究デザインを用いて評価し、その研究結果を公表すべきである。

◎*One Health*の観点から日本のようなリスク評価やリスク管理措置についても記述されていると思ったが特に言及されていなかったのは残念である。しかし、処方箋の還付ペナルティのような有用と思われる方法も記載されており、適切な評価がなされた手法を各国が参照しあうことで、より効率的な対策がなされることが期待される。

(小濱 純)

環境影響

概念実証研究で環境汚染レベルのカルバマゼピンが鶏胚発生の初期段階を損なうことを確認

A proof of concept study demonstrating that environmental levels of carbamazepine impair early stages of chick embryonic development.

A. Kohl, et al.

Environ. Int., 129, 583-594 (2019)

カルバマゼピン (CBZ) はてんかんやその他の疾患に使用される抗けいれん薬である。妊娠中のCBZの処方では先天性奇形のリスクを高める。環境中に排出されたCBZは廃水中で持続して検出される。水資源が不足している地域では、廃水を灌漑用水として再利用するため、廃水中CBZが移行した農産物を介した、ヒトへのCBZの慢性的な曝露が懸念される。そこで、環境汚染レベルのCBZが鶏胚の発生に影響を与えるか、また、どのように影響するか形態学、細胞生物学、及び分子生物学的解析を実施した。初期発生の重要な期間である、ハンバーガー・ハミルトン段階の胚形成期 (st.1HH)、

原腸形成/神経形成期 (st.8HH) 及び器官形成期 (st.15HH) の3つの段階の胚を得るために、受精卵を 5, 25, 45 時間、38°C で培養し、*in vivo* 試験では卵殻に穴を開け、胚の重さ 1 mg に対して 0.02, 0.2, 2, 20, 200 pg を 0, 8, 16 時間の計 3 回に分けて直接胚に投与し、その後さらに 48 時間孵卵した後、免疫蛍光染色及び画像解析を実施した。*Ex vivo* 実験では、同様に孵卵した各段階の胚を寒天/アルブミンプレートに取り出し、CBZ を DMEM/F12 培地で 0.1µg/L の濃度に溶解し、その 200 µL を胚に投与し、38°C、8 時間人工培地上で培養し、再び同量を投与した後、タイムラプスイメージング分析を実施した。また、胚は解剖し、st.1HH では神経前駆細胞の標識として *sox2* を、st.8HH では、F-アクチンの phalloidin、基底膜タンパク質の laminin、アポトーシス誘導に関する Casp 3、細胞周期の変化に起因する PhH3、並びにニューロフィラメント関連抗原の 3A10 及び *sox2* を、st.15HH では、PhH3 及び 3A10 をそれぞれ免疫染色して観察した。さらに、st.8HH と st.15HH の胚を単一細胞に分散し、PhH3 及び Casp 3 を用いて標識し、フローサイトメトリー法により陽性細胞数を測定した。対照区は全て蒸留水を投与した。形態学的変化は各パラメーターを定量化し、対照区と CBZ 処理区のスコアを比較して統計解析を実施した。

その結果、CBZ 処理区では、st.1HH 及び st.8HH で、死亡、発生不良の有意な増加が認められた。形態学的な定量結果では、st.1HH 及び st.8HH の形態学的スコアにおいて有意な減少がみられた。フローサイトメトリー法の結果から、st.8HH では、Casp 3 陽性細胞の増加が見られたが、胚の奇形を起こす細胞死までは見られなかった。PhH3 陽性細胞は減少し、形態学的な結果からも成長遅延が示唆された。一方、st.15HH では CBZ 処理による影響は殆ど認められなかった。免疫蛍光染色、画像解析等の結果から、CBZ の胚に対する作用は、発生段階の初期に特異的であった。本結果から、鶏胚を用いた各分析手法を組み合わせることで、環境中に存在するレベルの CBZ が、用量と発生段階に依存して奇形を起こし得ることが確認された。

◎ 鶏胚の利点を利用した詳細な分析手法で、今後の発展に期待する。 (大原 匡史)

その他

セイヨウミツバチでの免疫誘導因子の腸管から下咽頭腺への運搬におけるビテロゲニンの役割

The role of Vitellogenin in the transfer of immune elicitors from gut to hypopharyngeal glands in honey bees (*Apis mellifera*).

G. Harwood et al.

J. Insect Physiol., **112**, 90-100 (2019)

ヒトをはじめとする脊椎動物は、獲得免疫と自然免疫という 2 つの免疫系を持っています。一方、無脊椎動物は獲得免疫を持っていないために抗体を産生することはできず、自然免疫によって生体を防御しています。自然免疫においては、微生物などの特定分子（免疫誘導因子、immune elicitors）を異物として認識し、抗菌ペプチドの産生などの免疫反応を起こします。また、病原体の攻撃に耐過したメスの昆虫は、trans-generational immune priming（世代間にわたる免疫活性化の予備刺激）と呼ばれる過程で、その病原体に抵抗性を持った子孫を残すことができます。メスが取り込んだ病原体の特定分子（免疫誘導因子）が卵に移行し、この分子が胚の自然免疫反応を誘導するのです。この論文の研究者たちは、セイヨウミツバチにおいて、卵黄タンパク質の前駆体であるビトロゲニンが免疫誘導因子を卵に運び、trans-generational immune priming を促進することを明らかにしてきました。しかし、女王蜂は巣の中にとどまっているので、外部の病原体に接触する機会はありません。一方、若い働き蜂は花粉や蜂蜜を原料として下咽頭腺でローヤルゼリーを作り、女王蜂や幼虫に給餌しますが、ビトロゲニンもローヤルゼリーのアミノ酸源として利用されます。以上のことから、この論文の研究者たちは、若い働き蜂がローヤルゼリーを介して病原体の免疫誘導因子を女王蜂や幼虫に伝達することによって trans-generational immune priming に関わっているのではないかと考え、いくつかの検討を行いました。その結果、若い働き蜂に摂取された大腸菌の免疫誘導因子がローヤルゼリーの生成場所である下咽頭腺に移行するのに対し、ビトロゲニン遺伝子をノックダウンした働き蜂では、大腸菌の免疫誘導因子が下咽頭腺に移行しないことが明らかになりました。今回の検討結果は、ミツバチにおける trans-generational immune priming が、女王蜂と幼虫間だけでなく、コロニーレベルで機能していることを示しています。

◎この論文の著者たちは、ビトロゲニンが細菌のリポ多糖やペプチドグリカンと結合して trans-generational immune priming に関与していることを利用して、アメリカ腐蝕病菌に対する初めての「ワクチン」PrimeBEE を開発し、ヘルシンキ大学ベンチャーとして上市の準備を進めているようです。（宮崎 茂）

飼い猫は自分の名前を他の言葉と聞き分けている

Domestic cats (*Felis catus*) discriminate their names from other words.

A. Saito, et al.

Sci. Rep., doi: 10.1038/s41598-019-40616-4, (2019)

猫は犬とともに最も一般的な伴侶動物であり、現在、世界中で 6 億匹を超える猫がヒトと生活している。猫は約 9,500 年前からヒトとの共同生活を始め、ヒトとコミュニ

ケーションをとる能力を発達させてきた。これまで犬とヒトとのコミュニケーションについては多くの研究がなされてきたが、猫とヒトとのコミュニケーションに関する研究はほとんどされてこなかった。著者らは、先行研究で、飼い猫がヒトの声の質の違いに対して敏感であることを明らかにした。今回は、飼い猫はヒトが呼ぶ自分の名前と他の言葉（一般名詞、同居猫の名前）を聞き分けられるかを、一般家庭と猫カフェで飼われている猫（計78頭）を用いて実験した。

実験では、馴化-脱馴化法が用いられた。馴化-脱馴化法とは、言葉を覚えていない乳児や動物などの知覚や認知を研究するための方法のひとつである。乳幼児や動物に特定の刺激を与え続けると、その刺激に対する反応が減少していく（馴化）。そのような状態で新しい刺激を加え、その刺激に対する反応が確認できれば（脱馴化）、前の刺激と新しい刺激を区別できたと判定する。馴化刺激として、飼い主又は見知らぬ人が発する一般名詞（飼い猫の名前と同じ長さで同じ位置にアクセントがある単語）や同居猫の名前が用いられた。刺激に対する反応は、猫の耳や頭の動きなどで確認した。

実験の結果、一般家庭の飼い猫は、飼い主の呼びかけに対して一般名詞や同居猫の名前と自分の名前を聞き分けていることが分かった。また、見知らぬ人の呼びかけに対しても同様の区別ができることが分かった。

猫カフェで飼われている猫の実験では、見知らぬ人が呼びかけを行った。猫カフェの猫は、自分の名前と一般名詞を区別できたが、同居猫の名前との区別はできなかった。著者らはこの結果の違いについて、一般家庭と比べて猫カフェの猫は、頻繁に同居猫の名前を聞いていることなどが影響していると考察している。

以上の結果から、これまでの研究で明らかにされてきた犬、チンパンジー、イルカ、オウムに加えて猫も、ヒトが発する音声内容の違いを区別できることが明らかになった。

◎ 私たちヒトは、猫の能力を理解することで互いにより快適に共同生活を行うことができるであろう。猫とヒトのコミュニケーションに関して、さらなる研究が期待される。
(鳩澤 永子)

1 日 1 個のリンゴ：私たちはオーガニック或いは慣行栽培リンゴからどんなバクテリアを食べているのでしょうか

An apple a day: Which bacteria do we eat with organic and conventional apples?

B. Wassermann, et al.

Frontiers Microbiol., <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01629>, (2019)

動物でも植物でも、体内には多くの微生物（宿主関連微生物叢、host-associated

microbiota) がいて、その健康に一定の寄与をしていると考えられています。これらの微生物は採食行動などによって相互に行き来していますが、その実態や健康への影響はあまりよくわかっていません。最近、リンゴの宿主関連微生物叢に関して興味ある論文報告がありました。

この論文の著者たちは、16S rRNA 遺伝子解析、定量 PCR 法、及び蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション-共焦点レーザー走査型顕微鏡 (FISH-CLSH) による観察で、オーストリアで栽培されている Arlet という品種のリンゴの微生物叢を解析しました。その結果、果梗、皮、果肉、種子、萼窪 (がくあ) の各部位でそれぞれ独特の微生物叢を持っていることがわかりました。微生物の量 (16S rRNA 遺伝子の数) では、種子の微生物量が最も多かったのですが、その種類は調べた部位の中で最も少なく、多様性が低いことがわかりました。一方、果肉の微生物量は最も少なかったのですが、その多様性はもっとも高かったそうです。彼らは栽培法とリンゴの微生物叢との関連にも着目し、オーガニックのリンゴと慣行栽培のリンゴの微生物叢の違いについても解析しました。その結果、微生物の量では栽培法による違いがなかったのですが、オーガニックの方が微生物の多様性が高いことがわかりました。特に、果肉ではその差が顕著だったということです。また、オーガニックと慣行栽培では、主要な微生物の種類も異なっていました。彼らは特にエンテロバクター目 (Enterobacteriales) の細菌に注目してさらに細かく解析したところ、慣行栽培リンゴの果肉ではオーガニックに比べてエンテロバクター属細菌の数が多かったそうです。この論文の著者たちは、慣行栽培のリンゴの方が腸内細菌科細菌が多かったことから、オーガニック栽培の優位性についても言及しています。

◎ 私たちは非常に多様な微生物と共存しています。その実態を明らかにするための基礎的な研究は、私たちの健康との関連を明らかにするためにも重要です。ただ、私たちの健康と微生物叢との関連は非常に複雑で、断片的な情報からの考察には危険が伴います。この論文の研究者たちは、オーガニックリンゴの優位性に言及していますが、なぜ慣行栽培のリンゴ果肉に腸内細菌科の微生物が多いのか不明ですし、またこれがヒトの健康に影響があるかどうかもわかりません。今後も、冷静な視点でのデータの蓄積が必要でしょう。 (宮崎 茂)

友人か敵か? 生物毒素の新たな影響

Friends or foes? Emerging impacts of biological toxins.

G. C. Clark, et al.

Trends Biochem. Sci., doi: 10.1016/j.tibs.2018.12.004. (2019)

動物、植物、微生物などの様々な生物が、他の生物に対して有毒な物質（毒素）を作ります。これらの毒素は産生生物以外の生物に対して基本的に有害なものですが、低濃度で特異的な薬理作用を示す有毒物質は、ヒトや動物の医療や農業などの様々な分野で、細胞機能の解析などの基礎研究、新規医薬品や農薬の開発など、多方面に有効利用されています。この総説は、このような毒素の「友人」としての一面と、気候変動や食糧供給の国際化によってもたらされてきた毒素の新たな影響について解説しています。

基礎科学の発展への貢献では、フグ毒のテトロドトキシン、フグ毒の成分でもありまた麻痺性貝毒でもあるサキシトキシン、アオブダイなどが蓄積するパリトキシンなどが、イオンチャネルや神経系の研究に役立ってきました。また、細菌などが産生する膜孔形成毒素（pore-forming toxins）は、細胞膜の構造や機能の解析に使われてきました。膜孔形成毒素はミツバチの毒液にも含まれていますし、ヘビやサソリの毒液に含まれる抗微生物ペプチド（antimicrobial peptide）も、膜孔形成毒素の一種です。抗微生物ペプチドは、新しい抗菌薬の候補として注目を浴びていますが、製品化するためには、生体内での安定性やバイオアベイラビリティの問題を解決する必要があるようです。膜孔形成毒素を用いて人工膜にナノメートルレベルの細孔を開けると、この孔を通過する単一分子を識別することが可能で、この技術を応用して非常にコンパクトな DNA シーケンサー（MiniON）が開発されました。極めて特異性の高い生理機能を持つ毒素は、医薬品開発にも利用されています。ヘビの毒液に含まれるペプチド毒素を利用した、レニン・アンジオテンシン系降圧剤のカプトプリル、非オピオイド系重度慢性疼痛治療薬のジコノチドなど、5つの医薬品がFDAの承認を受けています。

一方、気候変動などによりこれまであまり問題にならなかった毒素が深刻な被害を及ぼす事例も増えており、その典型が水系でのアオコの発生です。ミクロシスティス属などの藻類は、ミクロシスチンなどの有毒な環状ペプチドを産生し、魚類の養殖に被害を及ぼすだけでなく、水道水の汚染や観光産業への影響も、各地で問題になっています。また、気温や二酸化炭素濃度の上昇はかびの増殖に好適な地域の拡大につながります。一部のかびはヒトや動物に有害なマイコトキシン（かび毒）を産生するため、EUの北部などこれまで農産物のマイコトキシン汚染が問題にならなかった地域でも、農産物のマイコトキシン汚染の増加が懸念されています。

◎「ナチュラル」なものには多種多様な生理活性物質が含まれており、一部はヒトに極めて強い毒性を示します。ナチュラル＝安全ではないことを理解するとともに、これらの物質の生理機能を利用するなど、天然の生理活性物質とうまく付き合っていくことが重要です。

（宮崎 茂）

夜間シフト労働の発がん性評価

Carcinogenicity of night shift work.

IARC Monographs Vol 124 group.

Lancet Oncol., doi: 10.1016/S1470-2045(19)30455-3., (2019)

医療、製造業、運送業、小売業、サービス業など、夜間に労働をせざるを得ない職業についている人は多く、世界中の労働者の5分の1は夜間労働をしているとも言われています。一方、ヒトを含めた動物、植物、藻類などの多くの生物が、およそ24時間の周期で変動する生理機能を有していて、概日リズム（サーカディアンリズム）と呼ばれています。この概日リズムがかく乱されると、生理機能に多様な影響が出るということが知られています。実験動物では概日リズムのかく乱ががんを誘発する十分な証拠があること、またヒトでも限定的ではありますが乳がんとの関連を示す疫学的知見があったことから、国際がん研究機関（IARC）は2007年に、概日リズムをかく乱するシフト労働（shift work）をヒトに対して「おそらく発がん性がある（probably carcinogenic to humans、グループ2A）」と評価しました。

その後、ヒトにおける疫学研究情報などが蓄積してきたことから、IARCはシフト労働と発がんに関する再評価を行い、モノグラフを公表するとともに、その概要がLancet Oncology誌に掲載されました。

今回公表されたモノグラフでは、IARCのワーキンググループは、ばく露状況を適切に示し、またヒトにおける研究成果を適切に反映するため、「夜間シフト労働」（night shift work）という用語を使っています。ヒトの発がんとの関連で最も情報が蓄積したのは、乳がんです。看護師さんの夜間シフト勤務の頻度（1週間あたりの夜間シフト勤務数）と乳がん発症率の関連など、多くの知見が蓄積してきました。また、前立腺がんにおいても、夜間シフト勤務との関連を示す報告が複数発表されています。さらに、限定的ではありますが、夜間シフト勤務と大腸がんとの関連を示す報告もあります。さらに、実験動物での研究では、概日リズムのかく乱ががんを誘発するメカニズムについての知見も蓄積してきました。以上のことから、IARCのワーキンググループは、ヒトでは限定的であるが発がんに関与するとの情報があり、実験動物では、発がん性に関する十分な証拠と発がんメカニズムに関する強固な証拠があることから、夜間シフト労働をヒトに対して「おそらく発がん性がある（probably carcinogenic to humans、グループ2A）」と評価しました。

◎ IARCの評価は、リスク評価ではなくハザードの同定であることに留意する必要がありますが、概日リズムのかく乱が多様な形で私たちの健康に影響を及ぼしていることを示す、興味ある情報です。 （宮崎 茂）

トピックス**ウシ型結核菌 - スコットランドの猫、ペットフードが原因**

Mycobacterium bovis – UK(02): (Scotland) cat, pet food origin

ProMED, 2019年5月25日情報

<http://www.promedmail.org/direct.php?id=20190525.6487459>

生肉ペットフードの危険性については、新動薬情報の2018年第4号でも取り上げましたが、今回ご紹介するのは、生肉ペットフードが原因で猫がウシ型結核菌 (*Mycobacterium bovis*) に感染したという事例です。

スコットランドのある家庭で飼っていた猫の脚に膿瘍が多発し、獣医を受診しましたがその原因は分からず、破裂した膿瘍の治療を続けていました。その後、飼い主が皮膚科医に診断を依頼し、ウシ型結核菌に感染していることがわかりましたが、残念ながらこの猫は死亡してしまいました。同じ家庭で飼っていた別の猫にも肺水腫が認められ、結核であることが明らかになりました。この猫は現在抗生物質治療を受けているそうです。また、この2匹の前に飼っていた猫も、肺水腫で死亡していたそうですが、結核の検査はしていないので、死因は不明だそうです。

牛に結核を起こす *M. bovis* は、ヒトにも感染して結核を引き起こす人獣共通感染症病原体です。飼い主家族も結核検査を受けましたが、幸いなことに、全員陰性でした。

飼い主が Natural Instinct pet food という会社の生肉ペットフードを猫に食べさせていたことから、Food Standard Scotland と Food Standard Agency in England は、今回の事例と生肉ペットフードの関連を調べているそうです。また、同社は同一ロットの製品を自主的にリコールしたそうです。Food Standard Scotland は、生肉ペットフードによる猫の結核感染事例を、これまでに2例確認しているそうです。

◎ 一部の人は、野生に近い状態で飼うことがペットにとって良いことだと信じているようで、欧州や米国では生肉のペットフードがかなり流通しているようです。しかし、生肉は生きた病原体に汚染している可能性が高いため、安易にペットに与えるべきではありません。
(宮崎 茂)

小麦に関する神話が否定された

Wheat myth debunked.

EurekAlert!, 2019年6月17日情報

https://www.eurekalert.org/pub_releases/2019-06/uoq-wmd061419.php

様々な作物が、生産性や食味の向上などの目的で品種改良されてきました。一方、品種改良を受けた現在の小麦の品種は弱く、農薬や肥料に依存しているという「神話」がありました。世界で最も重要な食用作物である小麦についても、高度に品種改良された品種は、最新の栽培技術で栽培すれば高収量ですが、抵抗性が低く農薬や肥料をより必要とすると考えられていました。しかし、最近 Nature Plants に発表された論文によってこの神話が否定されたようです。研究者たちは、ここ 50 年間西欧で栽培されてきた小麦 200 品種を、肥料や農薬の使用量を 3 段階に変えた条件で栽培し、発育の状況を比較しました。その結果、改良された小麦は、最適な栽培条件でも、肥料、抗かび剤や水が少ない条件でも、古い品種よりよく育つことが確認されたそうです。さらに、これらの小麦品種の遺伝子解析を行ったところ、最新の小麦品種の遺伝子の多様性は高く、収量をさらに 20% 以上高める改良が可能になりました。

この論文の研究者たちは、さらに小麦の改良を進めることにより、より収量が高くまた干ばつなど過酷な条件でも栽培可能な品種を作ることができると考えています。またこのための品種の交配については、AI を使った品種の組み合わせ選択が可能になるだろうと予測しています。

◎農作物でも家畜でも、品種改良の効果は実際に栽培や飼育をして判定するので、改良形質だけではなく抗病性や悪条件での発育など形質も同時に選択されているのではないかという、素朴な疑問を持っていましたが、この報告は、私の長年の疑問に答えてくれました。(宮崎 茂)

生分解性の食品容器は環境中に PFAS を放出する可能性がある

Compostable food containers could release PFAS into environment.

EurekaAlert!, 2019年5月29日情報

https://www.eurekaalert.org/pub_releases/2019-05/acs-cfc052419.php

プラスチック廃棄物問題への解決策の一つとして、微生物で分解できる食品容器が利用されています。これらの容器は、微生物で分解されて肥料として利用できることから、環境に優しい食品容器と考えられています。しかし、これらの生分解性食品容器の多くが、ペルフルオロオクタン酸 (PFOA) やペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) などのペルフルオロアルキル化合物 (PFAS) の汚染源になるという米国の研究グループの論文が、Environmental Science & Technology 誌に発表されました。

多くの生分解性食品容器は、水や油の浸透を防ぐために PFAS がコーティングされています。長鎖の PFAS である PFOA や PFOS は、撥水剤や難燃剤として広く用いられてきましたが、ヒトや環境への影響が懸念されることからその生産量が減少し、代わり

に短鎖の PFAS が用いられるようになってきましたが、その健康影響はあまりよくわかっていません。

この論文の著者たちは、米国の 5 つの州の 10 の堆肥化施設からサンプルを採取し、PFAS の微生物分解で生じるペルフルオロアルキル酸 (PFAAs) 濃度を測定しました。その結果、生分解性食品容器を受け入れている 7 つの施設由来サンプル中の PFAAs 濃度は、生分解性食品容器を受け入れていない 3 つの施設由来サンプル中の濃度より高いことが明らかになりました。検出された PFAAs は、一部で未だ使われている PFOA や PFOS 由来のものもありましたが、多くは短鎖の PFAS 由来であることも明らかになりました。

◎ プラスチックに限らず、身の回りで広く使われているものの問題点が明らかになれば、当然のことながらこれに代わるものを探します。ただ、代替物に切り替える前には、代替物のネガティブな面について十分確認する必要があることを改めて認識させてくれた情報です。
(宮崎 茂)

アーモンドのゲノムは、甘くて食べられるアーモンドがどのようにしてできたのかを示している

Almond genome reveals how edible, sweet almonds arose.

EurekAlert!, 2019年6月13日情報

https://www.eurekalert.org/pub_releases/2019-06/aaft-agr061019.php

私たちが食べている身近な植物が有毒な物質を含んでいることはあまり知られていません。例えば、アミグダリンという青酸配糖体は、ウメ、モモ、アンズなど、バラ科サクラ属植物の未熟種子に含まれていて、分解するとシアン化水素（青酸）になります。アーモンドもバラ科サクラ属植物で、ウメやモモは果肉を食用にしますが、アーモンドは種子（仁）が食用にされています。しかし、原種のアーモンドは種子に青酸配糖体を含んでいるため、たくさん食べると青酸中毒を起こします。一方、食用に用いられているアーモンドは、青酸配糖体をほとんど含まず、スウィートアーモンドと呼ばれている品種です。スウィートアーモンドへの最初の順化は、完新世（最後の氷河期の終わりから現在まで）の前半に近東で行われ、その後世界中に広がったと考えられています。しかし、アーモンドが広く食用にされているにも関わらず、スウィートアーモンドへの順化の遺伝学的な背景についてはほとんど分かっていませんでした。最近、ある遺伝子の点突然変異によってアーモンドが甘くて食べられるようになったという論文が Science 誌に発表されました。この論文の著者たちは、原種のアーモンドとスウィートアーモンドの全遺伝子の比較を行い、甘い仁に関与する転写因子クラスターを発

見しました。このうち、bHLH2 という遺伝子が、アミグダリンの生合成に関与していることがわかりました。bHLH2 遺伝子の変異によってアミグダリンを生成しないアーモンドが、順化の過程で選抜されてきたようです。

◎bHLH2 はアントシアニンの生合成に関与している遺伝子として知られています。アントシアニンは多くの植物に存在する色素で、アントシアニンと糖が結合した配糖体です。bHLH2 遺伝子は、アントシアニンだけでなく他の配糖体の生合成にも関与しているようです。
(宮崎 茂)

栄養失調の子供達のための新しい治療食は腸内微生物の増殖によって健全な発育を促進する

For malnourished children, new therapeutic food boosts gut microbes, healthy development.

EurekAlert!, 2019年7月11日情報

https://www.eurekalert.org/pub_releases/2019-07/wuso-fmc070819.php

腸内細菌叢が私たちの健康に深く関与していることは多くの報告からも明らかですが、栄養失調の子供達を健全な状態に回復させるためにも、重要な役割を持っているようです。米国・ワシントン大学とバングラデシュにある国際下痢症研究センター (International Centre for Diarrhoeal Disease Research) の研究グループは、多くの国で問題になっている子供達の栄養失調に、新しいアプローチで取り組んでいます。栄養失調の子供達のために用いられてきた治療食は、栄養成分的には完全ですが、発育不良、免疫不全、認知機能の低下などの回復には十分な効果がありませんでした。彼らは、栄養失調の子供達の腸内細菌叢が未発達であること、またこれまでの治療食では、この未発達な腸内細菌叢を回復することができないことを見出していました。そこで、この研究グループは、安価で手に入りやすく、また文化的にも受け入れられる食品を利用して、子供達の健全な発育に必要な腸内細菌を増殖させる方法の開発をすすめています。彼らは、離乳して固形食を食べるようになった時の食品が腸内細菌叢の発達に重要だと考え、候補となる食材を選択しました。研究者たちは、これらの食材を用いた3種の治療食或いは現在用いられている治療食を栄養失調の子供たちに食べてもらい、その効果を解析しました。骨、脳機能、免疫機能等の発達に関連する血液中の1,300あまりのタンパク質の変動を解析したところ、3種の候補治療食のうちの一つが、高い改善効果を示しました。また、この候補食を食べた子供たちの腸内細菌叢は、その地域の健康な子供たちの腸内細菌叢とほぼ同様な状態に回復したということです。この候補治療食の材料は、ひよこ豆、大豆、バナナ、ピーナッツという、バングラデシュで身近な食品です。

◎腸内細菌叢の改善という短絡的にプロバイオティクスの利用を考えそうですが、
どんな食品を食べるかが重要であることを示した、興味ある成果だと思えます。

(宮崎 茂)

編集後記

今号では、生肉ペットフードの問題を取り上げましたが、この背景にある「ペットを野生に近い状態で飼育する」ことは、ペットの幸福につながらないばかりか、ヒトの健康や生物多様性へ悪影響をもたらす懸念があります。猫を外で飼育すると感染症にかかる可能性が高く、またヒトの人獣共通感染症リスクも高まることから、多くの獣医学或いは公衆衛生学の専門家が、猫は室内で飼育するよう呼びかけています。また、屋外で飼育されている猫は鳥類やげっ歯類の動物を殺し、生物多様性にも悪影響があるようです。最近の Science 誌の書評欄に「致命的なオーストラリアの猫 (Deadly cats down under)」と題して、オーストラリアでの猫による野生動物、特に鳥の被害に関する 2 冊の単行書が紹介されていました (<https://science.sciencemag.org/content/365/6451/328>)。一方的な思い込みを戒める事例の一つでしょう。

編集委員長 宮崎 茂

新動薬情報 2019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、永根 麻子、
中村 佳子、布目 真梨、丹治 希望、伴瀬 恭平