

新動薬情報

○●2019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】**

乳幼児の唾液によるインフルエンザ A ウイルスの不活化 1

【その他】

溶解型マイクロニードルを用いた組換えブドウ球菌エンテロトキシン B の経皮免疫は致死量のエンテロトキシン攻撃を確実に防御する 2

ウイルスクリアランスのモデリング:陰イオン交換クロマトグラフィー法の評価ツールとしてのマウス微小ウイルスに対する非感染性サロゲートの使用について 3

オーストラリアン・ラブラドルレトリバーの毛色と行動の関係 5

ゲノム編集で作出した無角雄牛由来子牛の遺伝子及び表現形解析 6

バイオマスの炭素全てを二酸化炭素から賄うための大腸菌の変換 7

トピックス

老化細胞は周りの細胞を食べる 8

今後の気候や土壌に関する予想ではコメの収量が減少してひ素濃度が上昇する 9

FDA は家畜と馬に使われる駆虫薬に対する耐性問題に今後も引き続き取り組む 10

麻疹が他の感染症に対する免疫「記憶」を消去する 11

最近の研究である種のネオニコチノイドはマルハナバチにとって有益なことが明らかになった 12

圃場の耕起を減らすことが土壌を保護し収量を上げる 13

編集後記

題字：野田 篤（執行役員）

文献抄訳

感染症

乳幼児の唾液によるインフルエンザAウイルスの不活化

Inhibition of influenza A virus by human infant saliva.

B. Gilbertson, et al.

Viruses, **11**(8), 766 (2019)

自然免疫はインフルエンザ A ウイルス (IAV) 感染の初期ステージにおいてウイルス拡大を抑制する。多様な自然免疫因子が初期 IAV 抑制に関わっており、唾液中にも多数の因子が発見されているが、獲得免疫成立前の乳幼児における唾液の抗ウイルス作用を調べた研究はこれまでない。そこで本研究では過去にインフルエンザ曝露歴のない乳幼児の唾液の抗 IAV 作用を調べた。

7～51.9 週齢 (中央値 : 28.7 週) 19 人の乳幼児から唾液を採取した。IAV は季節性株である Udorn 株及びマウスに高病原性を示す PR8 株の 2 種を用いた。唾液で処理した IAV の力価をプラークアッセイで測定し、唾液のウイルス不活化能を評価した。被験者全体の傾向として、乳幼児の唾液は Udorn 株、PR8 株ともに不活化したが、IAV の受容体であるシアル酸の分解処理をした唾液ではこの不活化能が低下した。このことから乳幼児唾液中の主な抗 IAV 因子は、シアル酸を有する IAV 誘引リガンド関連分子と考えられる。しかし被験者ごとにシアル酸分解の影響を見ると、分解の影響なく不活化能を維持した群、両株の不活化能が低下した群、及び PR8 に対してのみ不活化能が低下した群の 3 群に分けられ、多様な個人差があった。この差はシアル酸依存性因子非存在下での両株の不活化に異なる因子が働いている可能性を示唆している。例えば Udorn 株の不活化因子はウイルス HA 糖鎖に結合し細胞表面受容体へのアクセスを阻害したのに対し、PR8 株は HA 先端に糖鎖が乏しいことから、ノイラミニダーゼ阻害因子等が働いたといったことが考えられる。

唾液の抗 IAV 作用について被験者の月齢を追って解析したところ、4 カ月齢以上では両株に対してシアル酸依存性の不活化であったが、4 カ月齢以下ではシアル酸に依存しない不活化であった。したがって、4 カ月齢以下の乳幼児の唾液はシアル酸依存性因子を欠くか少ないと考えられる。この結果は、シアル酸依存性のインフルエンザ抑制因子の一つである MUC5B の動態と類似し、その発現レベルは出生 5 カ月までは低く、1 歳に向けて増加するという報告と一致している。

結論として、乳幼児唾液の抗 IAV 活性は生後 1 年の間に上昇し、主にシアル酸依存的因子が働くがシアル酸非依存的因子も存在した。すなわち乳幼児の唾液には複数の抗 IAV 因子が存在し、これらの活性パターンが乳幼児個人間で異なることが、感染早

期のウイルスへの反応の違いに反映されるものと考えられる。

◎唾液によるウイルス感染防御効果はインフルエンザウイルス以外にも確認されており、これを生かした簡便な予防法の開発が期待される。また自然免疫がより重要となる乳幼児において、移行抗体との関連も含めて研究が進めば、乳幼児のインフルエンザ重症化の抑制に寄与するのではないか。 (小林 淳也)

その他

溶解型マイクロニードルを用いた組換えブドウ球菌エンテロトキシン B の経皮免疫は致死量のエンテロトキシン攻撃を確実に防御する

Transcutaneous immunization of recombinant Staphylococcal enterotoxin B protein using a dissolving microneedle provided potent protection against lethal enterotoxin challenge.

S. Liu, et al.

Vaccine, 37(29), 3810-3819 (2019)

現在人体用ワクチンで主流となっている筋肉内接種は、低コストで迅速かつ直接的に抗原を体内に届けることができる一方で、疼痛や医師の関与が伴う。本論文で紹介する溶解型マイクロニードルは低侵襲で医療廃棄物の削減も可能である。また、上皮には樹状細胞をはじめとする抗原提示細胞が多量に存在するため確実な免疫が可能であり、必要抗原量も少ない。よって経皮免疫は今後注目すべきワクチン接種法である。

本研究では組換え黄色ブドウ球菌エンテロトキシン B (rSEB) を充填した溶解型マイクロニードル (MNs) を用いて溶解過程、分子サイズ、侵襲深度、皮膚への刺激性、抗原の生体内滞留時間、及び SEB 攻撃試験における有効性を評価している。

硫酸コンドロイチン及びトレハロースからなる長さ 570 nm の MNs が 196 本並ぶ約 1cm 角のワクチンパッチは 1 パッチに約 13 μ g の抗原が充填可能である。色素標識による蛍光分析では、充填した抗原が各 MNs の先端部を中心に表面部分に存在していることが確認できた。

マウス皮膚へ MNs を接種したところ、接種 30 秒後には MNs の溶解がはじまり、5 分後にはほぼすべてが溶解し皮膚内へ浸透した。また、rSEB は MN 充填後も凝集や変性を起こしていなかった。蛍光色素標識抗原を用いた侵襲深度の測定では、約 1,300 μ m 四方、深さ 320 nm の皮膚内に抗原が浸透することが確認できた。皮膚の刺激性試験では MNs の 2 分間の接種後に接種部位にわずかに紅斑が見られたが、この紅斑は接種 4 時間後には消失し、24 時間後には接種前と同じ状態まで回復した。

色素標識抗原の筋肉内投与では、接種部位から3日で抗原が認められなくなったが、経皮投与では7日間抗原の存在が確認できた。色素量の計測においても、筋肉内投与では接種4時間後をピークに2日後には色素量が検出限界以下となるが、経皮投与では4時間後にピークに達した後、5日間かけて色素量が減少しており、抗原提示時間が筋肉内投与よりも長かった。接種後の抗体価は、MN_s接種群では筋肉内投与による免疫群より有意に高く、致死量のエンテロトキシン攻撃試験でも、MN_sを用いた経皮免疫群は生存率100%で、抗原量を半分に減らしても60%のマウスが生存した。一方、筋肉内投与による免疫群は全てのマウスが死亡した。

本試験からMN_sを用いた経皮免疫は筋肉内投与による免疫よりも低侵襲性でありながら高い免疫原性、有効性を有するワクチン接種法であることが分かった。MN_sは経皮免疫の手法として将来性があるだろう。

◎ 経皮投与は人体用医薬品の分野でオピオイド鎮痛剤の投与経路として浸透しつつある。本文献によって、MN_sを用いることで短時間のワクチンパッチ貼付で十分な免疫が得られることが判明したため、動物用医薬品の分野においても被毛の薄い部分への接種等検討の余地があると考えられる。 (永根 麻子)

ウイルスクリアランスのモデリング:陰イオン交換クロマトグラフィー法の評価ツールとしてのマウス微小ウイルスに対する非感染性サロゲートの使用について

Modeling Virus Clearance: Use of a Noninfectious Surrogate of Mouse Minute Virus As a Tool for Evaluating an Anion-Exchange Chromatography Method.

K. Herbig, et al.

BioProcess International, 2019年5月17日情報

<https://bioprocessintl.com/downstream-processing/viral-clearance/modeling-virus-clearance-use-of-a-noninfectious-surrogate-of-mouse-minute-virus-as-a-tool-for-evaluating-an-anion-exchange-chromatography-method/>

バイオ医薬品の製造において、下流プロセスにおけるウイルス除去効果を検証することは、臨床試験・販売承認を得る際の要求項目である。しかし、これを検証するためのウイルスクリアランス試験では、特定のモデルウイルスをスパイクするため、モデルウイルスのバイオセーフティレベルに応じた実験室等が必要で、試験費用は100,000米ドルをはるかに超え、多くの企業のハードルになっている。

本研究では、陰イオン交換クロマトグラフィーによるマウス微小ウイルス(MVM)のクリアランスを予測するため、スパイクウイルスのサロゲートとして、MVMモックウイルス粒子(ウイルスのカプシドのみでゲノムを含まない非感染性粒子、MVM-MVP)

を作製し、その有用性を確認した。また、この非感染性サロゲートを使用して、実験計画に基づき、プロセスデザインスペースを作図した。

具体的には、MVM-MVP は、MVM の主要なカプシドタンパク質（VP2）の組換え発現によって作製し、ネガティブ染色透過電子顕微鏡を用いて力価を決定して MVM-MVP のストック溶液を調製した。これを、イオン交換樹脂カラム（Q-SFF）を用いて処理し、処理後のサンプルについて定量を行い、ウイルス対数減少値（LRV）を算出した。これに並行して、感染性 MVM を用いて同様に LRV を算出し、クリアランス効果を比較した。Q-SFF 後の MVM-MVP の定量は、MVM-MVP のモノクローナル抗体を用いたイムノ qPCR（I-qPCR）アッセイ法で、感染性 MVM の定量は、標準的な 50%組織培養感染量（TCID₅₀）アッセイ法で実施した。

その結果、pH 7.0 及び電気伝導度 3.0 mS/cm でのクロマトでは、MVM-MVP 及び感染性 MVM の両方で、LRV4.0 以上が達成された。電気伝導度が 13.0 mS/cm に増加すると、いずれも大幅にクリアランス効果が低下した。pH 7.5 及び電気伝導度 8.0mS/cm では、両者は完全に除去された。これにより、MVM-MVP は MVM のクリアランスを正確に予測できることが実証された。

以上の結果をもとに、プロセスデザインスペースを作図したところ、pH 8 では、電気伝導度は 3~13 mS/cm の範囲ではクリアランスにほとんど影響を及ぼさず、pH 7 では、電気伝導度はクリアランスに大きな影響を与えていた。電気伝導度が高く、pH 値が低いほど、MVM-MVP に対するクリアランス効果が低下し、MVM を用いた場合のクリアランスの結果に一致した。

本研究により、MVM-MVP は、感染ウイルスの代替として、ウイルスクリアランス評価に利用できることが示唆された。また、MVM-MVP の技術は、バイオ医薬開発において、費用削減かつ迅速な手段として実現可能なことがわかった。

◎ 製剤開発ガイドライン ICH Q8 に、「デザインスペース」の定義が記載されている。この中にあるように、デザインスペース内での運用は、工程の変更とはみなされないため、より確かなデザインスペース作成は重要となる。このためにも、コストと時間の削減が可能な MVM-MVP のような非感染性サロゲートの使用は、今後、ウイルス安全性評価試験で要求されていくだろう。 （小河 千文）

オーストラリアン・ラブラドルレトリバーの毛色と行動の関係

Association between coat colour and the behaviour of Australian Labrador retrievers.

Diane van Rooy and Claire M. Wade

Canine Genet Epidemiol. 6:10. doi: 10.1186/s40575-019-0078-z, (2019)

人々は犬の性格や知能について、身体的な外見に基づいて意識的又は無意識的に先入観を持ってしまう傾向がある。今回は、ラブラドル・レトリバー（以下：ラブラドル）の毛色と行動の関係について解析した論文を紹介する。

イギリスでは経験的にチョコレート色の毛色のラブラドルは、黒や黄色の毛色のラブラドルよりもしつけにくく、活動的及び攻撃的であると言われている。しかし、この考えを裏付ける科学的証拠はない。そこで、ラブラドルの飼い主から報告された行動特性と毛色及び遺伝子型（*TYRP1*、*MC1R* 遺伝子の遺伝子型）との関連性を調査した。

オーストラリアの一般家庭で飼育されている 225 頭のラブラドル（黒：92 頭、黄：99 頭、チョコレート：34 頭）を対象として、その飼い主へのアンケートにより 21 の行動特性のスコアリングをして、これらのスコアが毛色によって違いがあるか解析した。21 の行動特性のうち、攻撃性のみに毛色間で差があり、黄色のラブラドルがチョコレートと比べて攻撃性が高いことが分かった。しつけやすさについては、毛色間でスコアの差はなかった。

遺伝子型と行動特性の関係では、*MC1R* 或いは *TYRP1* の遺伝子型と攻撃性とは関連がみられなかった。一方、しつけのしやすさについては、*TYRP1* の遺伝子型において劣性褐色遺伝子（b）の数が増加すると、犬のしつけのしやすさのスコアが低下し、毛色がチョコレート色となる劣性褐色遺伝子ホモ接合（bb）のラブラドルは、劣性褐色遺伝子（b）を持たないラブラドルよりもしつけにくいことがわかった。

本研究の結果では、イギリスで経験的に言われている、チョコレート色のラブラドルが黒及び黄色のラブラドルよりも活動的及び攻撃的であることと異なる結果となった。しつけのしやすさは *TYRP1* の遺伝子型によって異なっていたが、アンケート結果では毛色とは関連性は認められなかった。ラブラドルの毛色と行動の関連については、サンプル数を増やしてさらなる検証が必要である。

◎最近ではヒトでも遺伝子検査キットにより手軽に遺伝子検査を行うことができる。しかし、本研究からも明らかのように、行動特性のように複雑な形質は、単純に数個の遺伝子型で決定するわけではない。今まで感覚的に言われてきた動物の行動の特性について、行動学的及び遺伝学的な面から検証して明らかにしていくことはヒトと動物の関係づくりの一助となるだろう。 (鳩澤 永子)

ゲノム編集で作出した無角雄牛由来子牛の遺伝子及び表現形解析

Genomic and phenotypic analyses of six offspring of a genome-edited hornless bull.

A. M. Young, et al.

Nature Biotechnology, doi: 10.1038/s41587-019-0266-0. (2019)

牛の除角は、作業者の安全だけでなく、他の牛の怪我を防ぐためにも重要な作業ですが、動物に痛みや出血を伴うことから実施者にとっては嫌な作業であり、また動物福祉上の懸念もあります。ゲノム編集技術を使った家畜の品種改良について新動薬情報でも取り上げてきましたが、今回ご紹介するのは、ゲノム編集技術の無角牛作出への応用に関する論文です。ミネソタ大学の研究者たちは、2016年にゲノム編集技術を応用して角を持たない遺伝子をホモに持つ雄牛を作出していました。この牛は、自然発生で生じた無角遺伝子とゲノム編集により作製した無角遺伝子をヘテロに持つ雄牛です。ゲノム編集で細菌のプラスミドを挿入して無角遺伝子を作っているため、この雄牛は遺伝子組換え動物です。そこで、カリフォルニア大学デイビス校の研究者たちは、ゲノム編集により遺伝子を導入した組換え動物の規制についての基礎情報を得るため、FDAとの協力のもと、この雄牛と角を持つ雌とを交配して作出した6頭の無角の子牛の性状を解析しました。ゲノム編集で作出した無角の雄牛の精液を5頭の有角の雌牛及び1頭の自然発生無角雌牛に人工授精し、6頭の無角の子牛を得ました。すべての子牛は健康で、外見上の異常も見られませんでした。生後8カ月及び12カ月の観察でも異常は認められませんでした。6頭の子孫のうち5頭は雄でしたが、そのうちの4頭は生後15カ月に実施した繁殖能力検査に問題はありませんでした。1頭は潜伏精巣で繁殖には不適でした。次世代シーケンサを使って全ゲノム解析を行ったところ、6頭は全て無角遺伝子をヘテロで持っていて、これによって子牛が無角であることが確認できました。また、非意図的なゲノムの変化は確認できませんでした。

この論文の著者たちは、この研究の成果が、研究者とリスク管理機関とがゲノム編集によって作出した家畜の安全性について議論を進めていく上で、有用な情報になるとしています。

◎新しい技術を安全に活用するためには、この事例のように科学的知見を蓄積し、全てのステークホルダーが議論を深めていくことが重要です。 (宮崎 茂)

バイオマスの炭素全てを二酸化炭素から賄うための大腸菌の変換Conversion of *Escherichia coli* to generate all biomass carbon from CO₂.

S. Gleizer et al.

Cell, 179(6), 1255-1263 (2019)

化石燃料に代わる次世代のエネルギー源候補のうち、食糧生産と競合せずなおかつカーボンニュートラルなものとして、光合成により二酸化炭素から有機炭素化合物を生成できる独立栄養細菌のシアノバクテリア（藍藻類）が注目を浴びています。しかし、シアノバクテリアはその能力向上のための遺伝子改変が困難で、実用化を阻害する要因となっています。最近、遺伝子操作が容易なだけでなく増殖も早い大腸菌で、二酸化炭素を唯一の炭素源としてバイオマスを生産できる株を作ることができたという論文報告がありました。この論文の著者たちは、二酸化炭素を炭素源として増殖する大腸菌を2016年に作出していました。しかし、この株が利用できる二酸化炭素は増殖に必要な炭素のごく一部に過ぎず、ピルビン酸などの有機炭素化合物も必要でした。そこで彼らは、光合成における炭酸固定反応であるカルビン-ベンソン回路の酵素 Rubisco とホスホリブロキナーゼの遺伝子を大腸菌に導入しました。また、植物やシアノバクテリアはこの変換反応のエネルギー源として光を利用しますが、大腸菌は光をエネルギー源とすることができないので、ギ酸をエネルギー源として利用するために必要なギ酸脱水素酵素遺伝子も同時に導入しました。さらに、ごくわずかの糖と大気中の250倍の高濃度の二酸化炭素でこの遺伝子導入株の培養を300日間繰り返すことで、生成するバイオマスの炭素を二酸化炭素のみから調達できる独立栄養の大腸菌株を選択することに成功しました。しかし、彼らが得た大腸菌株は糖も利用し、また大気中と同じ二酸化炭素濃度では、糖なしで増殖することはできませんでした。したがって、大気中の同程度の二酸化炭素のみで増殖する大腸菌を得るためには、さらなる改良が必要です。今回の検討では、たった11の遺伝子を導入することで、大腸菌で独立栄養へのスイッチが入りました。そのメカニズムを詳しく解析することが、より低レベルの二酸化炭素で生育できる大腸菌作出につながると考え、研究を続けているそうです。

◎かつて光合成ができる家畜が作れないかと空想したことがありますが、独立栄養微生物での効率的なバイオマス生産が現実味を帯びてきているようです。（宮崎 茂）

トピックス

老化細胞は周りの細胞を食べる

Senescent cells feed on their neighbours.

Nature, News and views, 2019年10月28日情報

<https://www.nature.com/articles/d41586-019-03271-3>

私たちヒトを含め多細胞生物では、構成する多数の細胞が生命を維持するために協調して活動することが重要です。何らかの損傷を受けた細胞や機能不全に陥った細胞は、細胞死という形で除去されたり、「老化」と呼ばれる不可逆的な活動停止状態の細胞になったりします。がん研究会がん研究所の高橋暁子さんの研究グループは、がん遺伝子の活性化や各種のストレスで細胞が老化状態になり、細胞老化ががんに抑制的に働く一方、老化細胞が SASP (Senescence-associated secretory phenotype、細胞老化関連分泌形質) を起こして炎症性タンパク質を分泌し、がんに促進的な作用を示すことなどを明らかにしてきました。がんの化学療法もがん細胞の老化を誘導します。米国・チューレン大学の研究者たちが、マウスの乳がん細胞に化学療法薬ドキソルビシンを作用させてその影響を顕微鏡で観察していたところ、非常に面白い現象を発見しました。老化した細胞が周囲の生きている細胞を食べていたのです。緑色或いは赤色の蛍光タンパク質を発現するようにしたがん組織の細胞を用いた実験で、緑色或いは赤色の蛍光を発する細胞が、隣接する他の色の蛍光を発する細胞を取り込むことが確認できました。老化細胞に飲み込まれた細胞に細胞死の兆候は見られず、細胞死を阻害する物質存在下でも細胞の飲み込みが観察されたことから、生きた細胞が飲み込まれていたと彼らは結論づけました。興味あることに、隣接する細胞を飲み込んだ老化細胞は、細胞を飲み込まなかった老化細胞より長生きでした。飲み込まれた細胞はリソソームで消化されます。リソソームで消化された代謝産物が、細胞の生存促進に役立っているのかもしれませんが。

◎今回発見された「細胞の共食い」現象は、老化細胞ががん抑制とがん促進の両方に関わっているというこれまでの知見とは別個の極めて興味ある知見で、これががんの予防や治療への新しいアプローチにつながるかもしれません。 (宮崎 茂)

今後の気候や土壌に関する予想ではコメの収量が減少してひ素濃度が上昇する

Rice yields plummet and arsenic rises in future climate-soil scenarios.

EurekAlert, 2019年11月1日情報

https://www.eurekalert.org/pub_releases/2019-11/ssoe-ryp103119.php

コメは、日本をはじめとする多くの国々にとって重要な穀物で、世界の総人口の半数以上が主食にしています。一方水稲では、湛水によって土壌が還元状態になることから、土壌に含まれる5価のヒ酸が3価の亜ヒ酸に還元され、植物中に吸収されやすくなり、コメにひ素が蓄積してしまいます。また、地球温暖化により気温が上昇すると、米の収量や品質が低下すると言われています。最近の Nature Communications 誌に掲載された米国・スタンフォード大学の研究者たちの研究では、このまま気候変動が継続すると、2100年までにコメの収量が40%減少するとともに、コメのひ素濃度が上昇すると報告しています。彼らは、温室で気温、二酸化炭素濃度及び土壌中ひ素濃度の上昇等を再現した実験から、温度ストレスによるコメ収量の低下を確認しました。さらに、気温上昇による土壌微生物叢の変化などによってひ素が植物に吸収されやすい形に変化し、稲に多くのひ素が吸収されること、また稲に吸収されたひ素が稲の生育を阻害することも確認しました。彼らの研究成果は、地球温暖化による温度ストレスと稲中ひ素濃度の上昇によりコメの収量が低下するとともに、コメ中のひ素濃度も上昇することを示しています。彼らの予想では、このまま気候変動が継続すると、上述のように2100年までにコメの収量が40%減少するそうです。しかし彼らは将来に対してそれほど悲観的ではなく、この研究を警鐘として、気候変動に対応した稲の品種改良や、リモートセンシング技術等を活用して稲栽培法の改良を進めれば、問題を十分解決できるとしています。

◎日本では、コメに含まれるひ素だけではなくカドミウムも大きな問題です。本文中で述べたように、湛水によって土壌が還元状態になるとひ素が植物に吸収されやすい形に変化することから、米のひ素濃度を下げるためには土壌を比較的乾燥させて酸化状態にする必要があります。一方、土壌が乾燥して酸化した状態では、土壌中のカドミウムが溶出して植物に吸収されやすくなってしまいます。そこで、コメのひ素とカドミウム濃度を同時に低下させるため、水田の湛水と落水を定期的に繰り返す栽培法が検討されているようです。また、コメのひ素濃度に関与する遺伝子も同定されており、これが稲の品種改良につながるかもしれません。 (宮崎 茂)

FDA は家畜と馬に使われる駆虫薬に対する耐性問題に今後も引き続き取り組む

FDA Continues to Address Antiparasitic Resistance in Livestock and Horses.

FDA, 2019年12月20日情報

<https://www.fda.gov/animal-veterinary/cvm-updates/fda-continues-address-antiparasitic-resistance-livestock-and-horses>

薬剤耐性菌問題については世界的な取り組みが行われていますが、医療及び獣医療分野で使用されている薬剤に対する耐性が問題になるのは細菌だけではありません。2018年度第1号の新動薬情報では、抗真菌薬耐性かびの問題を取り上げました。今回ご紹介するのは、駆虫薬耐性寄生虫の問題です。牛、豚などの家畜や馬はいろいろな寄生虫に感染するので、衛生対策上、これらの寄生虫に対して有効な駆虫薬が不可欠です。ところが、これまで有効だった駆虫薬に対して耐性を持つ寄生虫が増加しており、動物に駆虫薬を処方しても耐性寄生虫が生残り、耐性遺伝子を子孫に伝えてしまいます。このような状況の中、FDA は家畜及び馬に使用する駆虫薬の耐性問題に対処するため、ステークホルダーとの協力関係を継続しているようで、FDA のウェブサイトにもその取り組みが紹介されています。具体的には、駆虫薬耐性に関する2種の動画を作成して公開するとともに、米国獣医師団体の駆虫薬の使用法に関する調査結果を公表しました。また、動物医薬品企業に対して、駆虫薬のラベルに耐性に関する情報を記載するよう依頼しています。

駆虫薬を使用し続ける限り、これに耐性を示す寄生虫の出現を防ぐことはできません。FDA の駆虫薬耐性問題に対する戦略は、駆虫剤を継続的に使用するため、獣医療現場での駆虫剤の適切な使用を促進し、耐性寄生虫の出現を遅らせることだと説明しています。

◎ 抗菌剤に対する耐性菌の問題は、ヒトの健康に直接関係することからその対策に全世界レベルでの取り組みが進められていますが、抗真菌剤、駆虫薬、植物防疫剤などに対する耐性も大きな問題です。これらの物質は、ヒトや家畜の健康や農作物の効率的な生産に必須の資材であり、耐性の発現を最小限にするため、科学的知見の蓄積とこれに基づいた慎重使用が重要です。 (宮崎 茂)

麻疹が他の感染症に対する免疫「記憶」を消去する

Measles erases immune ‘memory’ for other diseases.

Nature News, 2019年10月31日情報

<https://www.nature.com/articles/d41586-019-03324-7>

世界的な麻疹（はしか）の流行の背景として、ワクチンへの根拠のない不信感による麻疹ワクチン接種率の低下があることは、2018年度第4号の新動薬情報で取り上げました。麻疹の流行予防には、集団としての免疫率を上げることが重要で、そのためにはワクチンの接種率を高める必要があります。ところで最近、麻疹の危険性に関する興味ある研究成果が Science 誌(*Science* 366, 599–606 (2019))に発表されました。私たちが病原体に感染すると、私たちが持つ免疫機構により抗体を産生してこれに対抗します。その後感染症が回復しても免疫記憶細胞に病原体が記憶され、再感染したときにはこの病原体に対する免疫反応が速やかに発動します。しかし、Science 誌に発表された論文によると、麻疹ウイルス感染により、他の病原体に対する免疫記憶が消失するというのです。彼らは、麻疹ワクチンを接種していなかったオランダの児童 77 人の、2013 年の麻疹流行前後の血液サンプルを解析し、麻疹感染後に他の細菌やウイルスに対する抗体価が大きく減少していたことを見出しました。麻疹、流行性耳下腺炎（ムンプス、おたふくかぜ）、風疹 3 種混合ワクチン（MMR ワクチン）を接種していた児童では、このような麻疹以外の病原体に対する抗体価の低下は見られなかったそうです。さらに、サルを用いた感染実験でも、麻疹ウイルス感染により他の病原体に対する抗体価が低下することを確認しました。この現象のメカニズムとして、麻疹ウイルスが免疫記憶に重要な骨髄の長期生存形質細胞を破壊する可能性を指摘しています。さらに、別のグループによるこの論文と同様の成果がほぼ同時に Science Immunology 誌に掲載されました(*Sci. Immunol.* 4, eaay6125 (2019))。

◎ 彼らの発見は、麻疹ワクチンを接種して麻疹を予防することが他の感染症の予防にもつながることを示しています。この発見が、麻疹ワクチンの接種をためらっている人たちへの有力な説得材料になるかもしれません。 (宮崎 茂)

最近の研究である種のネオニコチノイドはマルハナバチにとって有益なことが明らかになった

The use of certain neonicotinoids could benefit, new study finds.

EurekaAlert !, 2019年11月27日情報

https://www.eurekaalert.org/pub_releases/2019-11/lu-tuo112719.php

EUでは、ミツバチに有害であるとして、クロチアニジン、イミダクロプリド、チアメトキサムの3種のネオニコチノイド農薬の顕花作物への屋外での使用を禁止しています。しかし、ネオニコチノイドの代替となる農薬がなく、農業生産への影響が出ています。

最近、EUでの使用が認められているネオニコチノイド農薬であるチアクロプリドのマルハナバチへの影響を調べた論文を、スウェーデンの研究者たちが発表しました。彼らは、アカツメクサ圃場にチアクロプリドを施用し、作物とマルハナバチへの影響を調べました。その結果、チアクロプリドによってアカツメクサの害虫は効果的に駆除でき、一方、マルハナバチへの有害作用は検出できなかったということです。そればかりでなく、チアクロプリドを施用したアカツメクサ圃場に多くのマルハナバチが訪れ、授粉に役立っていたそうです。彼らは、チアクロプリドを施用したアカツメクサ圃場近くのマルハナバチは、アカツメクサの無い地区のマルハナバチより大きく成長するという見出しをしています。彼らの観察は、適切な量のチアクロプリド施用はマルハナバチに有害ではなく、むしろ顕花作物の害虫を駆除することによって、マルハナバチへ豊富な蜜と花粉を提供することにつながり、マルハナバチにとっても利益になることを示しています。

この論文の著者たちは、ネオニコチノイド農薬といってもその影響は同一では無いことに留意する必要があると主張しています。チアクロプリドは、内分泌かく乱作用が疑われることから、EUでの登録が2020年4月に失効してしまいます。しかし、彼らの研究は、内分泌かく乱作用の懸念がなく、かつマルハナバチへの直接影響もないネオニコチノイドが見つかる可能性を示しています。

◎ネオニコチノイドは毒性の低い優れた農薬です。ヒトへの毒性がより低く、また環境影響も少ないネオニコチノイド農薬の開発が待たれます。 (宮崎 茂)

圃場の耕起を減らすことが土壌を保護し収量を上げる

Reduced soil tilling helps both soils and yields.

EurekaAlert !, 2019年12月6日情報

https://www.eurekaalert.org/pub_releases/2019-12/su-rst120419.php

現代の集約的農業では、雑草の発生を防ぎ、栄養素を均一にし、固まった土を砕くために表土の耕起を行います。短期的には、これが作物の収量を増やすのですが、長期間続けると表土が失われてしまいます。この典型例が、1930年代に米国中部で起こった砂嵐（Dust Bowl）で、これによって米国中部の大草原地帯（グレートプレーンズ）の農業が崩壊してしまいました。スタインベックの「怒りの葡萄」は、砂嵐が原因で生活に窮した農家一族の物語です。FAOの2015年のレポートでは、過去40年の間に農耕地の3分の1で表土が失われたと報告しています。

最近、スタンフォード大学の研究者たちが、Dust Bowlに対応した単純な農作業法がこの問題の解決策になるかもしれないという論文を発表しました。中西部の農民たちは、圃場の耕起を減らすことによって、トウモロコシや大豆の収量を増やし、同時に土壌を健全にするとともに生産コストも下げています。この、保全耕耘（conservation tillage）とも呼ばれる耕起を減らした耕作法は、土壌の侵食や流出を防止し、土壌の保水性と排水性を高めます。この耕作法は、南北アメリカやオセアニアのおよそ1億5千万ヘクタールで取り入れられていますが、多くの農業者はこれによる収量の低下を恐れています。

そこで彼らは、耕起の減少と作物の収量との関連を明らかにするため、人工衛星画像データベースと、コンピュータによるモデル解析技術を駆使し、耕起を減らした事による影響を定量化しました。その結果、長期にわたって保全耕耘を実施している9つの州で、トウモロコシの収量が3.3%、大豆の収量が0.74%増加していることを明らかにしました。これを世界での生産量15位までの国の収穫量に当てはめると、トウモロコシでは1,100万トン、大豆では80万トンの増産に相当します。保全耕耘による収量の向上には、土壌中の水分量や季節による気温の変動が最も大きい変動要因でした。彼らは、保全耕耘が効果的に機能する時と場所を明らかにしていく必要があるとしています。また、彼らの計算では、保全耕耘の効果が出るまでにはおよそ11年かかるそうです。しかし彼らは、保全耕耘は将来にわたって肥沃な土壌を保全し、労働力、燃料、農業機械を節約できる農法だと主張しています。

◎ 耕起をせずに前作残渣が土壌表面に残っていると、麦やトウモロコシの病原体である赤かびの胞子が残渣に形成され、翌年の病害発生につながるといわれています。したがって、著者らのいうとおり保全耕耘が増収につながるのか疑問もありますが、先入観に囚われずに、耕種法を総合的に検討していくことが必要でしょう。（宮崎 茂）

編集後記

今号では、ある種のネオニコチノイドはマルハナバチにとって有益だという論文を紹介しました。科学の世界では、これまでの知見と異なる現象が発見されることは珍しくありません。最近のEurekAlert!に” Double-checking the science” という記事が掲載されていました (https://www.eurekalert.org/pub_releases/2020-01/uom-dts010720.php)。この記事によると、過去10年ほどの間に、気候変動の影響による海水の酸性化によってサンゴ礁に住む魚が悪影響を受けているという論文が、主要な科学雑誌にいくつか発表されてきたそうです。ところが最近そのような現象は見られなかったという論文がNature誌に掲載されました。この論文の著者たちも、実験結果には驚いているそうです。しかし、これは科学においてはよくあることで、論文が発表されればその検証が行われ、ある論文はこれに耐えるかもしれませんが、別の論文の発見は覆るかもしれません。科学において重要なのは根拠の蓄積だと、この記事は強調しています。ひとつの論文だけで断定的な判断をすることの危険性について、十分留意する必要があります。ネオニコチノイドの環境への影響についても、今後も幅広い視点で検討を続ける必要があります。

編集委員長 宮崎 茂

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