

新動藥情報

○●2021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】**

| | |
|--|---|
| 産卵鶏農場におけるワクモまん延予防法としてのフルラネル施用の評価と、鶏の福祉及び生産性の改善に寄与する可能性について | 1 |
| 日本の野生動物における重症熱性血小板減少症候群ウイルスの血清有病率に関する後ろ向き調査 | 2 |
| SARS-CoV-2 ワクチンのネットワークメタ解析 | 3 |

【環境影響】

| | |
|---|---|
| 若齢雌ニホンウズラ (<i>Coturnix japonica</i>) の卵巣に対する慢性鉛ばく露の影響：発育遅延、病理組織学的変化、ホルモン分泌障害及び遺伝子発現障害について | 5 |
| 環境中マイクロプラスチックに吸着された化学物質は水生生物の初期生活段階に毒性を示す | 6 |

【その他】

| | |
|--|---|
| <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> B21 の増殖及びバクテリオシン産生に影響を及ぼす要因 | 7 |
| フィンランドで実験ビーグルをリホームした最初の例：社会適応トレーニングからフォローアップまでの完全なプロセス | 8 |

トピックス

| | |
|---|----|
| 栄養学の研究者が実験動物の飼料設計の更新を求めている | 10 |
| NIH は強力な統計解析によって動物実験をより厳密にするための予備実験を進めるべきだと専門家が指摘 | 11 |
| 従順な牛ほど脳が小さい | 12 |
| 科学者はミツバチの致死的な寄生虫と戦うために真菌を改良 | 13 |
| 遺伝子改変蚊が米国で初めて野外放出された | 14 |

編集後記

題字：野田 篤（執行役員）

文献抄訳

感染症

産卵鶏農場におけるワクモまん延予防法としてのフルララネル施用の評価と、鶏の福祉及び生産性の改善に寄与する可能性について

Assessment of fluralaner as a treatment in controlling *Dermanyssus gallinae* infestation on commercial layer farms and the potential for resulting benefits of improved bird welfare and productivity.

I. Petersen, et al.

Parasit Vectors. doi: 10.1186/s13071-021-04685-7. (2021)

ワクモは鶏に寄生する外部寄生虫で、産卵鶏の生産性の低下だけでなく、引っかき等による傷やストレス行動など動物福祉の低下も引き起こします。さらに、重度の寄生では貧血を起こすため、ヨーロッパにおけるワクモによる産卵鶏の経済的損失は、1億 3,000 万ユーロとも推定されています。ワクモ防除のための殺ダニ剤使用にあたっては、殺ダニ剤耐性ダニの出現を防ぎつつ、鶏、飼養者及び環境への安全性の確保や、可食部への残留を考慮する必要があります。

フルララネルは、ヨーロッパにおいてワクモ駆除剤として承認されているイソキサゾリン系殺ダニ剤であり、7日間隔で2回の飲水投与、休薬期間は2週間で使用されます。本報告では、放し飼いの農場（ドイツ）と多段式平飼いの農場（フランス）で、フルララネルを投与し、ワクモの数、鶏のストレス関連行動、生理学的・血液学的検査、生産性への影響について調査しました。

ワクモの数は、フルララネル投与前に比べて、多段式平飼い農場 ($p < 0.0001$) と放し飼い農場 ($p = 0.0014$) いずれにおいても、投与直後から有意に減少しました。ストレス関連行動については、投与前に比べて、初回投与から1週目時点で、多段式平飼い農場では夜間の休息割合が増加 ($p < 0.001$) し、振戦、翼振り、頭搔き、首振り、羽繕いが有意に減少 ($p < 0.05$) しました。放し飼い農場でも夜間の休息割合が増加 ($p < 0.05$) し、頭搔き、首振り、羽繕いが有意に減少 ($p < 0.05$) しました。生理学的指標では、放し飼い農場において、ストレスマーカーである卵黄中コルチコステロン濃度は投与前と初回投与から6週目で有意な差はありませんでした。多段式平飼い農場では卵黄に加えて卵白と血漿のコルチコステロン濃度を測定しており、初回投与1週間前と比較して、初回投与から6週目で、いずれにおいても有意な増加が認められました。また、初回投与時と初回投与から6週目の間で血液中のストレス指標であるコルチコステロンや偽好酸球：リンパ球比の有意な増加が認められましたが、これらは鶏がハンドリングトレーニングを受けていないため、保定や採血がストレスになったことが原

因である可能性がある」と結論付けています。生産性については、多段式平飼い農場では明確な差が得られていませんが、放し飼い農場では、産卵率が維持されることや卵重が増加するなど一定の効果がありました。

以上から、フルラネルの投与によるワクモの減少と、それに伴うストレス行動の減少が明らかにされました。ワクモが減少することで、鶏の福祉は確実に改善され、作業者であるヒトのストレスも軽減されると考えられます。本試験で生産性については明確な有意性は得られませんでした。放し飼いで利点が示唆されたことから、改善効果が期待できます。

◎ワクモについて、大規模な鶏舎で鶏の福祉を定量的に評価している論文です。ワクモは鶏に特異的に吸血する外部寄生虫ですが、他の動物、例えばヒトにも刺咬することが知られており、飼養者にとってもストレスとなります。鶏舎のワクモが激減するという結果はとても興味深く、鶏にとってもヒトにとっても快適な環境を整えたいと感じています。また、今回の血液学的検査では、ワクモの減少に伴う変化が見られていませんが、ワクモは病原体を媒介することも知られているため、ワクモ由来の抗原や免疫の応答が定量できれば、ワクモの減少効果を定量する術の一つになるのではないかと思います。 (井上 貴裕)

日本の野生動物における重症熱性血小板減少症候群ウイルスの血清有病率に関する後ろ向き調査

A retrospective survey of the seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in wild animals in Japan.

A. Okada, et al.

Vet Med Sci.2021 Mar; 7(2):600-605.doi: 10.1002/vms3.400.Epub 2020 Nov 29.

重症熱性血小板減少症候群（SFTS）は、SFTS ウイルス（SFTSV）によって引き起こされる感染症で、発熱と消化器症状（食欲低下、嘔気、嘔吐、下痢、腹痛）を呈し、重症化して死亡することもある。SFTS は 2011 年に中国で報告されたダニ媒介性のウイルス感染症であるが、2005 年から 2012 年の間に日本で採取されたヒト血清検体が抗 SFTSV 抗体陽性だったことから、2011 年の中国での報告以前に、日本に SFTSV が存在していた可能性がある。しかし、2005 年以前に日本に本ウイルスが存在していたかどうかは不明である。

主な感染経路としては、ウイルスを保有しているフタトゲチマダニ等のマダニに直接咬まれることであるが、マダニに咬まれて感染した動物（野生、屋外で飼育されている動物）の体液を介して感染することもある。近年、狩猟動物の数が徐々に増加してい

るため、狩猟した野生動物を取り扱うヒトの SFTSV 感染リスクを検証する必要があり、そのためには、日本で SFTSV が最初に報告された時期や、感染流行地の西日本以外で SFTSV に感染した野生動物がいたかを実証することが重要である。主に 2006 年から 2015 年の間に採取した検体の後ろ向き調査では、野生動物における SFTSV 感染の血清学的証拠が明らかになっているが、2006 年以前の罹患率は不明である。

本研究では、1980 年から 2000 年の間に、中部及び東日本の 11 県から採取した 9 種の野生動物の血清計 521 検体での抗 SFTSV 抗体の有無について調べた。

その結果、すべての検体で抗 SFTSV 抗体は検出されず、1980 年から 2000 年の間に血清が採取された 9 種の野生動物すべてが SFTSV に感染していなかったことが判明した。

1992 年から 2012 年にかけて、長崎県のニホンイノシシが SFTSV に感染し、2010 年には和歌山県に広がった可能性があるが、和歌山県近県のイノシシ 30 検体からは、抗 SFTSV 抗体が検出されなかった。また、ツキノワグマ、カモシカ、ヌートリアからは、抗 SFTSV 抗体について報告されていないため、SFTSV に対する感受性がほとんどないか、感染後、急死していた可能性がある。これらのことから、野生動物を扱ったヒトが、野生動物から SFTSV に感染するリスクは低かった可能性がある。

抗 SFTSV 抗体が西日本で 2010 年に初めて検出され、2007 年から 2015 年の間に東日本で検出されたと報告がある。いつ野生動物が SFTSV に感染したか、正確な時系列を決めるためには、野生動物から採取した古い血清検体のさらなる調査が必要である。

◎自然界に SFTSV が存在することから、これからも流行し続けることが予想される。感染の時系列や経路を知ること、予防法確立につながることを期待したい。

(宮永 千文)

SARS-CoV-2 ワクチンのネットワークメタ解析

SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies: A Network Meta-Analysis across Vaccines.

P. Rogliani, et al.

Vaccines, doi: 10.3390/vaccines9030227 (2021)

新型コロナウイルス (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 ; SARS-CoV-2) 感染症の世界的流行に対し、ワクチンによるその拡大抑制が期待されており、既に複数のワクチンが実用化に至っている。しかし、これらのワクチンの効果を比較した研究は存在しない。そこで本研究では、各ワクチンの臨床試験における抗 SARS-CoV-2 中和抗体の誘導レベルをメタ解析で比較検討した。

対象ワクチンは、不活化ワクチン 3 種 : ①BBIBP-CorV (Sinopharm)、②New Crown

COVID-19 (Sinopharm)、③CoronaVac (Sinovac)、アデノウイルスベクターワクチン 4 種：④AZD1222 (AstraZeneca)、⑤Sputnik V (Gamaleya Research Institute)、⑥Ad5-nCoV (CanSino Biological Inc.)、⑦Ad26.COV2.S (Janssen Pharmaceutical Companies)、mRNA ワクチン 2 種：⑧BNT162b2 (Pfizer)、⑨mRNA-1273 (Moderna)、組換えスパイクタンパク質ワクチン 1 種⑩NVX-CoV2373 (Novavax)、植物由来ウイルス様粒子ワクチン 1 種：⑪CoVLP (GlaxoSmithKline) の計 11 種である。

11 報の研究結果から健康な成人被験者計 836 人のデータを収集し、各ワクチンの誘導する中和抗体のピーク時の値を比較した。その際、研究間の測定基準や方法の違いを補正するため、それぞれの結果を標準化平均差 (standardized mean difference ; SMD) という統計学的指標に変換して解析した。その結果、全被験者において有意な中和抗体上昇が認められた。具体的には、BBIBP-CorV、AZD1222、BNT162b2、New Crown COVID-19、Sputnik V では誘導された中和抗体価は非常に高値であり、その中でも特に AZD1222 と BBIBP-CorV が好成績であった。次いで CoVLP、CoronaVac、NVX-CoV2373、Ad5-nCoV も比較的高値を示し、Ad26.COV2.S は中程度であった。

また別の評価方法として、累積順位曲線下面積 (surface under the cumulative ranking curve analysis ; SUCRA) という指標を使用し、同じく中和抗体ピーク値の相対的な順位付けを行った。その結果、上位から BBIBP-CorV、AZD1222、BNT162b2、New Crown COVID-19、Sputnik V、CoVLP、CoronaVac、NVX-CoV2373、mRNA-1273、Ad5-nCoV、Ad26.COV2.S となり、特に BBIBP-CorV、AZD1222、BNT162b2 が好成績であった。また年齢による差を検討するため、60 歳以下の結果のみで SUCRA による順位付けを行ったところ、上位から AZD1222、BBIBP-CorV、mRNA-1237 が好成績となり、BNT162b2 は 5 位となった。年齢により順位が変動したことから、ワクチンごとに年齢依存的な特性がある可能性が示唆された。

これらの結果を総合すると BBIBP-CorV、AZD1222 は特に中和抗体誘導レベルが高く、60 歳以下に限っては mRNA-1237 も同等の効果があると考えられた。

◎ 実用化されている様々なワクチンの有効性が確認され、感染拡大の抑制に期待したい。しかし各ワクチンの誘導する中和抗体価レベルが、臨床試験による発症予防率と比例していない点は興味深い。また変異株に対して、不活化ワクチンは有効性がどのように変化するか注意が必要だが、その点 mRNA ワクチンは、配列を変更するだけで即座に変異株に対応できる点で優位性があるのではないか。 (小林 淳也)

環境影響

若齢雌ニホンウズラ (*Coturnix japonica*) の卵巣に対する慢性鉛ばく露の影響：発育遅延、病理組織学的変化、ホルモン分泌障害及び遺伝子発現障害について

The effects of chronic lead exposure on the ovaries of female juvenile Japanese quails (*Coturnix japonica*): Developmental delay, histopathological alterations, hormone release disruption and gene expression disorder.

Y. He, et al.

Ecotoxicol. Environ. Saf., doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111338 (2020)

鉛 (Pb) は、合金成分、鉛蓄電池、銃弾等に広く使用されていて、環境中に様々なレベルで拡散している。既に Pb へのばく露によって、鳥類の繁殖機能が影響を受けることが分かっている。本研究は、Pb の鳥類への繁殖影響をさらに詳細に解析するため、1 週齢雌ニホンウズラの卵巣の発育及び、甲状腺ホルモン制御機構に対する Pb の長期毒性を調べた。

実験では、50 ppm、500 ppm 及び 1000 ppm の 3 用量の Pb 投与群と対照群を設定し、対照群が産卵を始めるまで (約 36 日間) 飲水投与した。ウズラへの影響については、卵巣中 Pb 濃度、性腺指数 ($GSI = [\text{卵巣重量}/\text{体重}] \times 100$)、卵巣及び甲状腺の病理組織学的評価、卵巣におけるアポトーシス、血漿中エストラジオール (E2) 及び甲状腺ホルモン (チロキシン (T4)、及びトリヨードチロニン (T3)) 濃度について評価した。

その結果、卵巣は Pb 蓄積の主要な器官ではないが卵巣中 Pb 濃度は Pb ばく露量と正の相関が認められた。Pb ばく露群では対照群と比較して、飼料及び水の摂取量は有意に減少した。また、Pb へのばく露にも拘わらず、いずれの群でも体重は増加したが、1,000 ppm ばく露群では対照群に比べて増体量が有意に低下し、その他のばく露量でも低下傾向にあり、Pb 投与が発育阻害を引き起こしたと考えられた。さらに、500 ppm と 1,000 ppm ばく露群では、卵巣の矮小化及び発育不全を引き起こした。血漿中 T3、T4、E2 濃度は低下し、卵巣におけるステロイド産生及び甲状腺ホルモンの脱ヨウ素化に関与する遺伝子の発現量も低下していた。また病理組織学的所見では、卵巣での顆粒膜細胞の崩壊や甲状腺での濾胞の変形、萎縮などが見られ、卵巣におけるアポトーシス細胞は増加していた。

これらのことから、鳥類に対する Pb ばく露は、甲状腺ホルモンと E2 の分泌阻害、及び卵巣のステロイド生成の破綻を誘発することにより、卵巣の発育不全と機能不全を引き起こしたことが示唆された。

筆者らの過去の研究では、甲状腺ホルモン以外に卵巣の発達において重要な役割を果たしている視床下部-下垂体-卵巣軸についても、Pb が黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、プロゲステロンなどの分泌を減少させる可能性があるという結果を得てい

る。

◎鳥の繁殖における毒性作用の評価手法として、蓄積性、遺伝子発現、アポトーシス等を組み合わせて評価していて、大変興味深いと感じました。 (大原 匡史)

環境中マイクロプラスチックに吸着された化学物質は水生生物の初期生活段階に毒性を示す

Chemicals sorbed to environmental microplastics are toxic to early life stages of aquatic organisms.

B. Cormier, et al.

Ecotoxicol. Environ., doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111665 (2021)

プラスチックの大量生産に伴い、世界中から排出される膨大なプラスチックごみの一部は海洋に流出している。環境中のプラスチックは化学的、物理的又は生物的に分解されることでより小さな粒子に断片化し、直径 5 mm 以下のマイクロプラスチック (MP) となる。海岸は MP 蓄積のホットスポットであり、世界中の数多くの沿岸地域で MP の存在が報告されている。MP は、粒子そのものの物理的影響、ビスフェノール A のような製造段階での添加物、MP に吸着する金属やポリ塩化ビフェニル (PCB) のような残留性有機汚染物質などによる影響が懸念されている。2017 年にスイスのローザンヌに拠点を置く環境保全団体 Race for Water Foundation による世界規模のサンプリングキャンペーンが実施され、水面から底質まで区分けした水、潮下帯 (干潮時でも海水中の部分) の堆積物、海岸及び生物から MP のサンプリングを行った。カリブ海にあるグアドループ諸島は北大西洋海流に近いことからこの取組みに選ばれた。本研究では、MP に吸着する汚染化学物質による影響の解析を目的とし、グアドループ諸島の 2 つの島の海岸で MP サンプルを採取し、MP のポリマー組成及び MP に吸着している汚染化学物質を調査した。そして、汚染化学物質を吸着した MP が水生生物に及ぼす影響を調べるため、MP と人工海水或いは E3 胚培地を混和して浸出液を調製し、これらのウニ、クラゲ及びゼブラフィッシュの初期生活段階 (幼少期) に対する生態毒性評価を行った。

調査対象の 2 海岸から採取された MP は 75%~80% のポリエチレンと 20%~25% のポリプロピレンからなる断片がほとんどであり、両海岸における MP のポリマー組成は類似していた。MP に吸着していた化学物質は、有機物質では、臭素系難燃剤、PCB、塩素系農薬などのハロゲン化合物やフタル酸エステル類などが検出され、金属では、銅、鉛、亜鉛、カドミウム、クロムなど様々な物質が検出された。両海岸では汚染化学物質の種類や量に差があったが、工業地帯や港に近いなどの周囲環境が原因であるこ

とが推察された。

調製した MP 浸出液のウニ、クラゲ及びゼブラフィッシュの初期生活段階に対する影響解析の結果、3 生物とも、死亡率や不動性といった生存率の点における毒性は認められなかったものの、ウニの胚の発育及びクラゲの拍動性行動には亜致死影響が認められた。一方でゼブラフィッシュの幼生には発育異常、成長遅延、行動障害は認められなかった。このことより、ウニやクラゲなどの無脊椎動物の初期生活段階が MP 浸出液に対して特に敏感であることが示唆された。

ウニとクラゲの毒性試験結果より 2 海岸の MP 浸出液の毒性を比較すると、毒性がより高かった海岸の MP からは吸着汚染物質として銅及び亜鉛が非常に多く、多種の炭化水素が検出されていた。また毒性の高かった海岸では水生生物に高い毒性を示すクロルデコン（殺虫剤として使用されていた有機塩素化合物）が検出されているという報告もあり、それらの成分が毒性に寄与した可能性があるかもしれない。一方、毒性の低かった海岸の MP からは、鉛、カドミウム、クロム及びハロゲン化合物が多く、フタル酸エステル類も検出された。

著者はプラスチック分解途中における汚染化学物質の吸着及び脱着の速度や様々な水生生物の毒性など今後更なる研究が必要であると述べている。

◎ マイクロプラスチックは一度海洋に出てしまうと回収が不可能であり、漂流しながら吸着性の汚染物質を運んであらゆる場所に移動していくため、世界全体レベルで早急に取り組むべき環境問題であることを再認識した。 （長谷川 彩子）

その他

Lactiplantibacillus plantarum B21 の増殖及びバクテリオシン産生に影響を及ぼす要因

Factors that influence growth and bacteriocin production in *Lactiplantibacillus plantarum* B21.
E. Parlindungan, et al.
Process Biochem., **107**(8), 18-26 (2021).

保存料は食品の腐敗を防ぐために用いられる食品添加物で、フードロスや食中毒を防ぐために有効利用されています。保存料をはじめとする食品添加物は、科学的に安全性が確認されたもののみ使用が認められています（我が国では厚生労働省による食品添加物の指定）が、一部の人は工業的に合成された食品添加物を好まない傾向があります。そこで、「ナチュラル」な保存料を探す研究も行われており、今回は細菌が産生する抗菌物質の有効利用に関する論文をご紹介します。

ある種の細菌は抗菌作用を有するペプチド（バクテリオシン）を産生します。ベトナムでは、ネムチュア（nem chua）という発酵生豚肉ソーセージが食べられていますが、加熱処理しないにも関わらず腐敗しません。このソーセージから分離された乳酸菌の一種である *Lactiplantibacillus plantarum* B21 は、環状のバクテリオシンである plantacyclin B21AG を産生することが知られており、この物質が生ソーセージの腐敗を防いでいると考えられています。このバクテリオシンは、広範囲の pH や高温でも安定で、リステリアやクロストリジウムを含め広い抗菌スペクトルを持っているそうです。そこで、この論文の著者たちはこのバクテリオシンを「ナチュラル」な保存料として利用するため、産生菌である *L. plantarum* B21 の増殖やバクテリオシン産生に及ぼす因子を解析しました。その結果、*L. plantarum* B21 の増殖には、炭素源としてはグルコース或いはマルトースを、窒素源としてはイーストエクストラクト、プロテオースペプトン、ビーフエクストラクトを組み合わせ、tween 80 を添加した培地を用い、37 °C で好氣的に静置培養することが効果的であることがわかりました。一方、plantacyclin B21AG の産生には糖は必須ではなく、炭水化物無添加培地の方が生菌数あたりのバクテリオシン産生量が多くなることもわかりました。

◎ 私たちに役立つ物質のオプションを増やしておくことは重要です。「ナチュラル」だから良いということではありませんが、自然界はある意味宝の山だと言えるでしょう。
(宮崎 茂)

フィンランドで実験ビーグルをリホーミングした最初の例：社会適応トレーニングからフォローアップまでの完全なプロセス

The First Rehoming of Laboratory Beagles in Finland: The Complete Process from Socialization Training to Follow-up.

L. Hänninen, et al.

Altern. Lab. Anim., doi: 10.1177/0261192920942135 (2020)

EU 指令 2010/63/EU は実験動物の保護を目的として作成され、本指令の採択を受けてフィンランドでは 2013 年に国の法令を定めている (Act497/2013)。EU 指令において実験終了後に特定の条件を満たす動物は、リホーミング（家庭等の新たな引き取り先で動物を引き取ること）が可能という定めがある。特定の条件とは具体的に、健康状態に問題がなく、動物の健康、環境や公衆衛生に危険を及ぼすことがないこと、動物のウェルビーイングに係る適切な措置を取ることを条件としている。EU では「指令」として加盟国に対してこのような目的のための具体的行動を求めているものの、フィンランドを始め EU 域内における実験動物のリホーミングに関する統計がなく、犬や他の

実験動物がどの程度安楽死されているか、或いはリホーミングされたかは明らかではない。そこで、ヘルシンキ大学の研究者は実験用ビーグル犬を新たな飼い主に引き取ってもらい、その効果を評価した。

犬は全てヘルシンキ大学が所有する実験用ビーグルで、認知研究や血液のサンプリングのために飼われていた16頭（2歳の若齢犬8頭、8歳の老齢犬8頭）を用いた。これらの犬に対して、ペットとしての新しい環境に対応できるよう、社会適応プログラムを実施した。このプログラムは、リードを付けた2匹以上の犬を同時に歩かせて、屋外での排泄を促すというもので、飼育員、研究者、動物保護団体のスタッフや犬のトレーナーが参加し、犬にとって刺激が大きい出来事に直面する際に不安を与えないように注意して行った。老齢犬に対してはこのプログラムを6か月以上行ったが、若齢犬は時間に制約があったため、プログラムは4か月程度で、パドックでの遊びや休息もとりにれた。リホーミング先はヘルシンキ大学と動物保護団体が協力して見つけ、候補者には事前にアンケート調査を行った。さらに、リホーミングから1か月後、6か月～1年後、4年後の3回にわたり飼い主へのアンケート調査を行った。

社会適応プログラム中やリホーミング後、犬たちが人に危害を加えることはなかった。飼い主たちは犬の健康状態、家庭でのしつけ全般や犬を飼い主から離すことに少々問題があると報告したが、家庭でのしつけ中における深刻な問題は報告されなかった。なお、リホーミング後のフォローアップ期間中、4匹の老齢犬が健康上の理由により、1匹の若齢犬が行動上の理由により、それぞれ安楽死された。

本研究に関わった飼育員、動物保護団体、研究者、飼い主は今回の研究を通じて、動物を安楽死させる代わりにリホーミングを推奨している。

◎ 実験動物が家庭でどのように振る舞うかに興味があったが、本論文を読んでよく分かった。さらに情報を集めて、実験動物のリホーミング後の行動や振る舞いを調べたいと思う。

(小川 友香)

トピックス

栄養学の研究者が実験動物の飼料設計の更新を求めている

Nutrition researchers urge update to lab animal diets.

Science, News , 2021年6月17日情報

<https://www.sciencemag.org/news/2021/06/nutrition-researchers-urge-update-lab-animal-diets>

実験動物に給与する飼料は実験結果に大きく影響します。例えば、飼料に多量の穀物が含まれていると、植物エストロゲンにより実験動物の生殖機能が影響を受ける可能性があります。

1960年代以前には実験用げっ歯類の栄養学的な知見はほとんどありませんでしたが、1970年代になって米国国立栄養研究所（National Institute of Nutrition）の委員会が、ラット及びマウス用精製飼料基礎配合（AIN-76）を作成しました。この配合は、当時のげっ歯類の栄養に関する知見をもとに、糖類と乳タンパク質を基本とした飼料にビタミン、ミネラル、アミノ酸等を添加したものでした。その後、1990年代に改良され（AIN-93）、この配合が現在も使われています。しかし、AIN-93のような消化しやすい精製原料からなる非自然食では、脂肪の蓄積、腸管フローラの異常、腸管の縮小など、げっ歯類の本来の姿ではない状況を作り出してしまいう可能性があります。

このような状況の中、栄養学の研究者たちが米国栄養学会（American Society of Nutrition）のオンライン会議で、実験動物の健康を維持し、実験で起こりうる交絡因子を減らすため、実験動物用飼料の改善について議論しました。AIN-93の作成から30年ほど経ち、げっ歯類の栄養学上の知見も蓄積していることから、多くの研究者がAIN-93を改定する必要があることに同意し、食物繊維、クロム、カルシウム、タンパク質などの量を変更する提案もあったそうです。一方、多くの研究者が標準化された飼料の重要性を認識せず、乾燥した牛肉、豚肉、魚などの非精製原料を用いた安価な代替飼料を使っているようで、コンセンサスを得るには時間がかかりそうです。

◎実験動物に給与する飼料が実験結果に大きな影響を及ぼす可能性があることは言うまでもありません。いろいろな障害があるのかもしれませんが、最新の知見に基づいた精製飼料基礎配合の改訂が必要です。 （宮崎 茂）

NIH は強力な統計解析によって動物実験をより厳密にするための予備実験を進めるべきだと専門家が指摘

NIH should boost rigor of animal studies with stronger statistics, pilot studies, experts say.

Science, News , 2021年6月16日情報

<https://www.sciencemag.org/news/2021/06/nih-should-boost-rigor-animal-studies-stronger-statistics-pilot-studies-experts-say>

動物実験を適切に計画し、得られたデータを正しく解析することが、実験動物数の削減や結果の正しい解釈につながります。しかし、現実には杜撰な動物実験が多く行われているようで、新動薬情報 2015 年 4 号でもご紹介しました。この問題を解決するため、米国国立衛生研究所（National Institute of Health）に助言する連邦政府及び学会有識者グループが会合を開き、NIH が資金提供する研究で行われる動物実験を、より厳密で、透明性高く、ヒトへ外挿できるデータを得られるものにするための助言をまとめたそうです。

この助言では、NIH への研究資金応募書類に動物実験の詳細を記載するページを追加し、これをもとに統計学の専門家が評価することを提案しています。また、研究者に対する統計学トレーニングへの資金提供、大動物を用いた試験への支援強化、動物実験の結果に影響する温度、照明などの飼養条件の記録を研究者に対して奨励すること、などを提言しています。さらに、動物実験への事前登録制（preregistration）の導入についても提言しています。これにより、ヒトの臨床研究で提供されているデータベース ClinicalTrials.gov と同様に、研究者が都合の良いデータが出るように動物実験計画を変更することや、不都合なデータを隠すことを防げると指摘しています。

しかし、このシステムには、基礎研究の独創性を阻害し、研究のアイデアを他者に盗まれる可能性があり、また動物を保護すると主張する活動家に研究者を晒してしまうことになる、などの反対意見もあります。助言グループでは、事前登録制の導入前に、その概念を教育する予備実験を実施すべきだと提言しています。

◎動物実験の透明性を高め、必要に応じてアドバイスすることは動物福祉上重要だとは思いますが、研究のオリジナリティー確保とどのように両立させるか、悩ましいところでは。今後も議論を続ける必要があるでしょう。 （宮崎 茂）

従順な牛ほど脳が小さい

The tamer the cow, the smaller the brain.

Science, News , 2021年6月8日情報

<https://www.sciencemag.org/news/2021/06/tamer-cow-smaller-brain>

家畜化された動物と原種の野生動物の形質の相違点の一つとして、羊、豚、犬、猫等の家畜化された動物では、野生種より脳が小さいということが知られています。一部の研究者はこれを「飼い慣らし症候群 (domestication syndrome)」と呼んでいるそうです。

それでは牛ではどうなのか、スイス・チューリッヒ大学の研究者が大規模な調査を行ったそうです。牛はおよそ1万年前の中東でオーロックス (aurochs, *Bos primigenius*) から家畜化されました。研究者たちは、ヨーロッパの博物館のコレクションから13のオーロックスの頭蓋骨を探し出し、コンピュータ断層撮影でスキャンしました。また同様に、博物館に所蔵されている雌牛と雄牛の頭蓋骨もスキャンして、体の大きさに対する脳の大きさを計算して比較しました。その結果、家畜化された牛の脳は祖先より25%ほど小さいことがわかりました。研究者たちは、さらに現在の牛を野生、闘牛、公園 (牧野でペットとして飼育されている牛)、肉用牛、乳用牛と用途別に分類し、脳の大きさを比較しました。その結果、ヒトとの接触がほとんどない闘牛種の脳は野生のオーロックスとほとんど同じ大きさで、ヒトとあまり接触しない公園の牛の脳も比較的大きいことがわかりました。一方、肉用牛の脳は比較的小さく、飼養者と最も頻繁に接触する乳用牛の脳が最も小さいことがわかりました。研究者たちは、ヒトとの接触の多い肉用牛や乳用牛の育種の過程では、恐怖、不安、攻撃性などに関わる脳の部位を小さくする遺伝子が選択されているのではないかと考察しています。

◎この論文は単に頭蓋骨或いは脳の大きさを観察していますが、家畜化の過程で選択された形質或いは表現形にどのような遺伝子が関与しているのか、その解明が待たれます。
(宮崎 茂)

科学者はミツバチの致命的な寄生虫と戦うために真菌を改良

Scientists evolve a fungus to battle deadly honey bee parasite

Science, News , 2021年6月4日情報

<https://www.sciencemag.org/news/2021/06/scientists-evolve-fungus-battle-deadly-honey-bee-parasite>

ミツバチヘギイタダニ (*Varroa destructor*) はミツバチにバロア症を起こす寄生虫で、主に蜂児に寄生して体液を吸い、発育障害を起こします。また、急性麻痺ウイルス (Acute bee paralysis virus) などのウイルスを媒介することも知られています。ミツバチヘギイタダニの駆除には、ピレスロイド系のフルバリネートなどの殺虫剤が用いられますが、殺虫剤耐性ダニの出現が問題になっています。そこで、既存の殺虫剤に代わるダニ駆除法が研究されていますが、その一つとして生物農薬の利用が考えられています。イナゴに対しては、土壌真菌の *Metarhizium acridum* が既に使われています。米国農務省 (USDA) の研究者たちは、ミツバチヘギイタダニを殺す真菌の研究を 20 年以上続けてきました。上記真菌と同属の *M. anisopliae* という真菌はミツバチヘギイタダニに付着すると発芽し、細い管がダニの外骨格を貫通して体内に入り込んで成長して、ダニを殺します (この記事の Web ページには、この様子が確認できる動画が貼り付けてありますので、ぜひご覧ください)。しかしこの真菌には、35 °C にも達するミツバチの巣の中では増殖できないという欠点がありました。そこで研究者たちはこの真菌に飢餓や過酸化水素処理などのストレスを与え、耐熱性の変異株を選択しました。しかし、一般的に微生物は継代を繰り返すとその毒性が弱くなってしまいます。実際、得られた耐熱性株では、ミツバチヘギイタダニの死亡率は 4 % ならずでした。そこで彼らは、4 % の死んだダニから耐熱性でかつダニ毒性の強い *M. anisopliae* を分離しました。彼らが作出した菌株は、ミツバチヘギイタダニに対してシュウ酸処理と同等の効果があつたということです。

◎ ミツバチヘギイタダニ駆除法のオプションが増えるのは好ましいことですが、実用化に向けては量産とコストの問題を解決する必要があるでしょう。 (宮崎 茂)

遺伝子改変蚊が米国で初めて野外放出された

First genetically modified mosquitoes released in the United States.

Nature, News, 2021年5月3日情報

<https://www.nature.com/articles/d41586-021-01186-6>

いろいろな感染症の病原体を媒介する蚊に関する話題は、これまでも新動薬情報でご紹介してきました。今回ご紹介するのは、ジカ熱やデング熱を媒介するネッタイシマカの数をコントロールするため、遺伝子改変された蚊が米国で初めて野外放出されたと言う情報です。

イギリスの Oxitec という企業は、選択的スプライシングを巧みに利用して、雌が死亡する遺伝子改変ネッタイシマカを作出しました。選択的スプライシングとは、DNAからの転写の際に特定のエクソンを飛ばしてスプライシングを行う現象です。蚊では、性を決定する遺伝子からの2種類の選択的スプライシング産物が、性分化を制御します。Oxitec の研究者たちは、テトラサイクリン系抗生物質が無い条件では致死を招くタンパク質を大量発現する遺伝子をこの2種類の選択的スプライシング部位に挿入した遺伝子改変ネッタイシマカを作出しました。選択的スプライシングによって雌ではこの導入遺伝子が正常に機能するため、テトラサイクリンが無い野外では死亡し、雄ではこの遺伝子が機能しないので、テトラサイクリンが無くても死亡しません。生き残った雄は交尾できるので、その子孫のうち雌は死亡し、世代を経るに従って蚊の数が減少します。Oxitec はこの遺伝子改変蚊の雄を放出する野外試験を、ブラジル、パナマ、マレーシアなどで実施してきましたが、これらの国と同様にネッタイシマカが問題となっている米国のフロリダ州では、当局の規制と住民の反対により、野外試験ができませんでした。しかし、ネッタイシマカはフロリダで生息している蚊のおよそ4%に過ぎず、これが絶滅しても生態系に影響がないこと、また、放出した雄の蚊も世代を経るに従って減少していくため、環境への影響はほとんどないと考えられることから、米国環境保護庁（EPA）はフロリダでの野外試験を許可しました。

◎この野外試験の結果がどうなるか興味深いですが、いずれにしても、科学的根拠に基づいて新しい技術に対応する事が重要です。 (宮崎 茂)

編集後記

新動薬情報、2021年度第1号をお届けします。

COVID-19については、我が国でもやっとワクチンの接種が本格化してきましたが、一方では、ワクチンにより誘導された中和抗体をすり抜ける可能性のある変異株の出現など、まだまだ予断を許さない状況にあります。

このため、多くの方々と同様、私も居酒屋から1年半近く遠ざかっており、この間にウェブ飲み会は経験したものの、やはり対面の飲み会が恋しくなってきました。ところで、アルコールで酔っ払うと他の人との物理的距離が短くなるという論文が、最近発表されました (<https://www.pnas.org/content/118/20/e2101937118>)。この論文によると、酩酊すると初対面の人同士でも物理的距離が短くなるそうです。そりゃそうだろうという現象ですが、これが初めて科学的に確認されたようです。やはり、「物理的」距離を保ちながらの対面の飲み会は難しいのでしょうか。ワクチンによる予防だけではなく、抗ウイルス剤をはじめとする治療法が実用化して、COVID-19が「普通の風邪」になる日が1日でも早く来るよう、期待しています。

編集委員長 宮崎 茂

新動薬情報 2021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 丸山 賀子、小濱 純、阿部 素子、永根 麻子、中村 佳子、
伴瀬 恭平、水谷 恵子、丹治 希望、長谷川 彩子