

新動薬情報

○●2021年度 第2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】**

シンメンタール牛の潜在性及び臨床型乳房炎における乳汁及び血清プロテオーム	1
2020 年にタイの馬農場で発生したアフリカ馬疫ウイルス血清型 1 の特性	2
老人ホームにおけるクラスター発生後のセラピーキャットからの SARS-CoV-2 RNA の 長期排出	4
トキソプラズマ・ゴンディの脅威は過小評価されている?	5
広範なサルベコウイルスを中和するヒトモノクローナル抗体	6

【残留性・分析法】

カナダの消費者が入手可能な食用昆虫の微生物学的及び化学的ハザードの分析	7
植物中のヌクレオシドとヌクレオチドの分析: サンプル前処理と LC-MS 技術の最新情報 .	8

【薬剤耐性】

日本のハチミツ中に存在する抗菌剤耐性遺伝子が、将来アメリカ腐蛆病菌にマクロライ ド系及びリンコサマイド系抗生物質への耐性を与える可能性について	9
オゾンナノバブル処理は淡水中の魚の病原菌を効果的に減少させナイルティラピアに 対して安全であった	11

【その他】

英国の動物実験施設における実験動物のリホーミングの半構造化アンケート調査	12
2004 年から 2018 年間の食品安全に対するリスク認識の変化	13
植物由来代替肉とグラスフェッド牛由来肉では同じ栄養成分表示にかかわらずメタボロ ーム解析では大きな違いを示した	14

トピックス

動物を使わずに本物のチーズ-消費者の 70 %以上が革新的なチーズを望んでいる	16
犬のインドスピシン中毒	17
クルクミンを使った光線力学療法はリーシュマニア症に有効	18
薬剤耐性菌が深く暗い森の奥まで広がっていることを熊の歯が証明	19
細胞外の疾病関連分子を狙うタンパク質分解物質	20
獣医師及び小売業者への CVM レター: 動物用イベルメクチンのヒト COVID-19 予防或いは 治療への誤用を防ぐために協力をお願いします	21

編集後記

題字：野田 篤（執行役員）

文献抄訳

感染症

シンメンタール牛の潜在性及び臨床型乳房炎における乳汁及び血清プロテオーム

Milk and serum proteomes in subclinical and clinical mastitis in Simmental cows.

R. Turk, et al.

J. Proteomics., doi: 10.1016/j.jprot.2021.104277. (2021)

乳房炎は農家に経済的損失をもたらすだけでなく、治療に使用する抗生物質に対する耐性菌の出現や、牛由来の *E.coli*、*Salmonella* spp.、*Listeria* spp. 等によるヒトの食品由来感染症にもつながる可能性があり、One-health の観点からも見逃すことのできない問題である。

臨床型乳房炎の診断はその徴候から比較的簡単であるが、潜在性乳房炎は視認できる徴候がないため診断が困難であり、体細胞数（SCC）の増加が畜産現場のほぼ唯一の指標といえる。乳房炎の病態形成、特に全身及び乳腺における自然免疫応答や特異的免疫応答について理解することが、乳房炎の早期診断のためのバイオマーカーの同定には不可欠である。乳房炎においては、乳汁中のハプトグロビン（HP）や血清アミロイド A（SAA）等が大きく変動すると報告されているが、近年、プロテオミクスを用いたさらに詳細な研究も実施されている。一方、乳房炎の血中タンパク質への影響について検討した研究はほとんどない。今回、自然発生乳房炎における乳汁及び血清中タンパク質量の変化について、プロテオミクスを用いその特徴を明らかにした。

この研究では、クロアチアのザグレブ郡で飼育されていた 32 頭のシンメンタール種泌乳牛から、血清及び乳汁を採取した。このうち SCC < 400,000/mL かつ California Mastitis Test（CMT）が陰性である 10 頭を健常、SCC > 400,000/mL かつ CMT 陽性で臨床徴候の見られない 12 頭を潜在性乳房炎、乳汁の肉眼的異常、乳房の炎症、一般状態の異常が認められる 10 頭を臨床型乳房炎とした。

プロテオミクスの結果を用いて生体内の反応経路について解析したところ、PPAR シグナル経路、コレステロール代謝及び、補体及び凝固カスケード等、乳汁と血清で同様のパスウェイに乳房炎による影響がみられ、このことは宿主の免疫応答と防御反応が局所及び全身で起きていることを示している。

一方、血清と乳汁のプロテオームの関連については、これまでの報告と比較し、より少量のタンパク質における変化も認められ、乳房炎における宿主反応に対する新たな知見が得られた。

11 種のタンパク質では乳汁及び血清において増加がみられ、これには HP や SAA、 $\alpha 1$ 酸性糖タンパク等の急性相タンパクや、トランスフェリン、Ig δ や Ig γ の重鎖等を含

む生体防御因子が含まれる。8種のタンパク質は乳汁及び血清で減少した。その内、Ig 軽鎖や $\beta 2$ ミクログロブリンは宿主反応に関連し、その生体防御機能のために消費され、合成により十分に補完されていないと考えられた。 β カゼインや α -S1カゼイン等の乳腺で合成されるタンパク質については、合成の低下とそれに付随する血中への移行量の減少によるものと考えられた。

著者らが特に注目したのは、乳汁中で増加し、血清中で減少した17種のタンパク質である。これには $\alpha 1$ ミクログロブリン/ビクニン前駆物質タンパク質や $\alpha 1$ マクログロブリン等の生体防御に関わるものやアポリポタンパク質A-IIやアポリポタンパク質F、レチノール結合タンパク質等の輸送に関わるものが含まれる。これらのタンパク質は、乳房炎原因菌に対する宿主反応のために血中から乳腺に移行するため、乳汁中で増加し、合成により十分に補完できず血中で減少すると考えられた。これらのタンパク量の変化と存在量のパターン調整は、乳房内感染に対する生体反応のバイオマーカーとして機能するかもしれない。もしこれらが生体防御に寄与しているならば、さらなる研究によって、そのタンパク質の機能を補う新たな治療法の考案につながる可能性がある。

◎ 泌乳牛の乳房炎における、血中及び乳汁中のタンパク質量の変化に対する新しい知見である。少々気になる点としては潜在型乳房炎の判断基準が $> 400,000/mL$ とされ、CMTと合わせて評価していることである。日本国内では、良好に管理されている農場での乳汁中体細胞数は一般に $100,000/mL$ 以下ともいわれる。また、CMTは体細胞数とpHをモニターするための検査であるため、同一項目を用いた評価となってしまう。ただ、農場の衛生管理や電気伝導度測定器の普及に関しては地域による差が大きいことも推測される。他の国や地域における同様の研究の積み重ねによって、今後より精度の高い情報が得られることを期待する。(丹治 希望)

2020年にタイの馬農場で発生したアフリカ馬疫ウイルス血清型1の特性

African Horse Sickness Virus Serotype 1 on Horse Farm, Thailand, 2020.

N. Bunpapong, et al.

Emerg. Infect. Dis., 27(8), 2208-2211(2021)

アフリカ馬疫(AHS)ウイルス(AHSV)は、レオウイルス科オルビウイルス属のRNAウイルスであり、ウイルスカプシドタンパク質VP2により9つの血清型に分類されている。血清型1から8はサブサハラアフリカの特定の地域に分布し、血清型9はさらにまん延し、アフリカ以外で流行を引き起こしている。AHSVは馬の接触では感染せず、主にヌカカなどの節足動物が感染を媒介する。本文献は2020年3月にタイ北東部

で発生した AHS についての報告である。

発症した馬は、沈鬱、発熱、呼吸困難、皮下浮腫等の重篤な臨床症状を示し、その後 48 時間以内に突然死した。臨床症状を示し死亡した馬 (CU-1) から血液サンプルを採取し、別の馬 2 頭 (CU-2 及び CU-3) の剖検を行い、組織サンプルを収集した。剖検で浮腫、心内膜下出血等を認め、病理組織学的検査で脾臓、肝臓、リンパ節及び肺のうっ血を認め、AHS に特徴的な所見を示した。発生は 3 週間続き、30 頭の馬が AHS 症状を示した。生存馬には多価の弱毒生 AHSV ワクチンを接種するとともに、防虫対策を実施したところ、その後に臨床症状を示した馬はいなかった。

本ウイルスの特徴を調べるため、CU-1、CU-2 及び CU-3 から採材した血液及び組織サンプルに対して、VP2 遺伝子特異的 RT-PCR を実施し、AHSV 血清型 1 (AHSV-1) に属することが分かった。CU-3 の脾臓由来ウイルスの全ゲノム塩基配列を決定して分子疫学解析を行った。また、CU-1 及び CU-2 から検出された 2 つのウイルスは VP2 及び非構造遺伝子 (NS) 3 遺伝子の解析を行った。CU-3 の全ゲノムは参照タイ AHSV-1 に対して高い相同性を示した。また、今回解析した 3 頭由来の VP2 遺伝子は互いに相同性が高く、また AHSV-1 に対しても高い相同性を示した。NS3 遺伝子はクレードガンマの参照南アフリカ AHSV に最も高い相同性を示した。VP2 遺伝子の系統樹解析では、タイの AHSV は AHSV 血清型 1 に属し、NS3 遺伝子では、タイの AHSV は参照 AHSV-1 及び AHSV-2 と同様にガンマクレード内にグループ化された。2020 年にタイで発生を調査したすべての報告で確認した AHSV は、95 番目に V、166 番目に S 及び 660 番目に I という固有のアミノ酸を含んでおり、同じ AHSV の祖先からのタイへの単一の侵入を示唆した。

AHSV 血清型 1 は、不顕性感染した輸入動物がアフリカから輸入され、タイ国内に広がった可能性があるとして推測され、政府は感染拡大を防ぐため、移動制限、検疫、消毒、ベクター制御等の管理措置を実施し、弱毒生 AHSV ワクチンによる馬の集団予防接種を実施した。

©2020 年にタイで初めて発生したアフリカ馬疫の報告であり、本疾病は感染動物を吸血したヌカカが媒介しており、馬同士の接触では感染は伝播しない。アフリカでの発生が主であるが、東南アジアで発生が確認されたことから、日本でも注意する必要がある。本文献では防虫対策及びワクチン接種により発生、感染拡大を抑えられることが示されており、防疫対策の重要性を考えたい。 (水谷 恵子)

老人ホームにおけるクラスター発生後のセラピーキャットからの SARS-CoV-2 RNA の長期排出

Prolonged SARS-CoV-2 RNA Shedding from Therapy Cat after Cluster Outbreak in Retirement Home.

Claudia Schulz , et al.

Emerg. Infect. Dis., 27(7), 1974-1976 (2021)

ペットの重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) 感染の病態生理学及び疫学的影響を明らかにするために、クラスターが発生したドイツの老人ホームでヒト・猫間の SARS-CoV-2 感染について調査した。

ドイツの老人ホームにおいて 21 人が SARS-CoV-2 に感染した。最初の発生は 2020 年 3 月末で、介護者から感染したと思われる 1 階の入居者 1 人が 4 月 12 日に死亡した。また、4 月末に 1 階の入居者が典型的な COVID-19 の症状を示した。4 月 29 日 (調査 1 日目とする) にセラピーキャットとして同居する猫 3 頭を検査したところ、最初の死亡者と密に接触していた 1 頭 (K8) が、PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性であった。ホーム内での感染の拡がりや K8 との関連を調べるため、K8 を BSL3 施設に隔離して調査を続けたところ、調査開始後 21 日目まで PCR 検査は陽性で、その後 28 日目から 73 日目までは PCR 陰性であった。また、K8 は SARS-CoV-2 に対する中和抗体価が陽性で、ELISA による抗受容体結合部位抗体検査も調査終了時まで陽性であった。K8 及びヒト症例のウイルスゲノムを解析したところ、3 つの部位での変異が疑われ、K8 由来ウイルスは準種 (RNA ウイルスは変異の頻度が高く、同じ環境下で増殖しても異なる特徴を示すウイルス集団が存在する) と考えられた。一方、2 回目の発生に関与していたウイルスには明確な変異が確認された。以上のことから、1 回目の発生時にヒトから猫への感染が起こったことが確認できた。しかし、2 回目の発生に猫からヒトへの感染はなかったと判断できる。

本研究ではクラスターにおけるヒトから猫への SARS-CoV-2 感染、さらに感染猫からの SARS-CoV-2 RNA の長期排出が示された。この猫が調査前のどの時点で感染していたかは不明だが、少なくとも 21 日間より長い期間にわたって排出されていたと考えられる。3 頭の猫のその他のウイルスへの感染について検査したところ、K8 はほかの 2 頭と異なり、ネコ免疫不全ウイルス (FIV) 特異的抗体が陽性であった。また、他の 2 頭は猫コロナウイルス特異抗体陽性であったが、K8 は抗体陰性であった。

これまでの報告では、自然感染猫からの SARS-CoV-2 RNA の排出期間は 11 日間であり、本研究の感染猫の方がより長期間ウイルスを排出していた。この原因として、個体差、重複感染、或いは免疫抑制状態の影響が考えられた。本研究での SARS-CoV-2 ゲノム配列データは、猫からヒトへの感染を示唆しなかった。しかし、猫における再感染、ウイルス複製の長期継続、猫間での感染は否定できず、種間での感染性が高まった変

異ウイルスや免疫系を逃れる変異ウイルスが出現する可能性も無視できない。従って、猫の SARS-CoV-2 感染の調査及び管理措置が考慮されるべきである。

◎SARS-CoV-2 に対する様々な研究が行われ、まん延防止の取り組みがなされている。伴侶動物として同居する動物も感染コントロールの範囲内に含めることは、まん延防止において重要であり、今後、他の伴侶動物も含めたさらなる研究が必要である。

(菊川 愛美)

トキソプラズマ・ゴンディの脅威は過小評価されている？

Toxoplasma gondii: An Underestimated Threat?

G. Milne, et al.

Trends Parasitol., doi: 10.1016/j.pt.2020.08.005 (2020)

トキソプラズマ・ゴンディ (*Toxoplasma gondii*、トキソプラズマ) はネコ科動物を終宿主とする原虫であり、土壌や水、加熱不十分の豚肉を介してヒトにも感染する(トキソプラズマ症)。ヒトでは全人類の 1/3 が感染していると言われていたが、国、地域や年齢によって感染率は異なる。通常は感染しても無症状であることが多いが、感染者は生涯にわたって保虫者となる。免疫不全者や妊娠中の女性が感染すると重篤な症状や疾病を引き起こす可能性がある。トキソプラズマ症は HIV 患者での発症が最も多く、HIV 患者数約 3,600 万人のうち約 36 %がトキソプラズマ症と推定されている。また、妊娠中の女性が感染した場合、その子供が先天性トキソプラズマ症や統合失調症等を発症する可能性がある。

上記の一般的症状に加え、トキソプラズマ感染による人格の変化や、統合失調症及びうつ病等の精神疾患への影響があるとされており、研究が進められている。例えば、トキソプラズマには感染者の恐怖心を弱めるという特徴があり、感染者は交通事故に遭いやすくなるといわれている。最近の研究でトキソプラズマ感染による交通事故は全体の約 17 %を占めると推定されている。世界保健機関では年間の交通事故が 2,000 万件~5,000 万件と推定しており、中央値を 3,500 万件とすると、トキソプラズマは年間約 600 万件の交通事故に関与している可能性があることになる。だが、トキソプラズマ感染が脳神経系に与える影響は不明であり、神経・精神疾患の発症や行動異常に至るメカニズムも解明されていない。しかし、筆者はメタ解析から統合失調症例の 21.4 %がトキソプラズマに起因する可能性があることや、トキソプラズマに関連する統合失調症は、トキソプラズマとは無関係の統合失調症よりも重篤で長期間であるとも報告されていることを挙げ、トキソプラズマ感染による明らかな症状は氷山の一角である可能性を指摘している。

トキソプラズマとさまざまな神経精神障害との関連について疫学的なエビデンスを強化するためには、より多くの研究が必要である。

◎ 上述のようにトキソプラズマに感染することで恐怖心が弱まるようで、これにより「勇敢に」なり起業する方がいると聞いたことがある。しかし、トキソプラズマ症はリスクの方が非常に多く恐ろしい感染症だと思う。 (小川 友香)

広範なサルベコウイルスを中和するヒトモノクローナル抗体

Broad sarbecovirus neutralization by a human monoclonal antibody.

M. A. Tortorici, et al.

Nature, doi: 10.1038/s41586-021-03817-4 (2021).

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の原因ウイルスである Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) に限らず、RNA ウイルスは遺伝子の変異が高頻度に起こります。このような変異が無作為に繰り返されて蓄積し、ウイルスの抗原性が変化することを、抗原連続変異 (抗原ドリフト) と呼んでいます。抗原連続変異によって変異株に対するワクチンの効果が減弱する可能性があり、SARS-CoV-2 でも、変異株に対するワクチン効果の喪失が懸念されているのはご承知のとおりです。これに対応する手段の一つとして、ワクチンに使用した株以外のウイルス株による感染も防御できる抗体 (広域中和抗体) の開発があります。今回ご紹介するのは、SARS-CoV-2 が属するオルトコロナウイルス亜科ベータコロナウイルス属サルベコウイルス亜属のウイルスを幅広く中和するモノクローナル抗体を開発したという報告です。

スイスを中心とした国際的な研究グループは、COVID-19 から回復したヒトのメモリーB 細胞からのモノクローナル抗体作出を試みしました。彼らが作出したモノクローナル抗体のうち、S2X259 と名付けたモノクローナル抗体の性状を解析したところ、サルベコウイルス亜属の全てのクレードを代表するスパイクタンパク質 (S タンパク質) 26 種のうち 25 種と交差反応し、12 種の受容体結合ドメイン (RBD) と強固に結合すること、サルベコウイルス亜属のウイルス全般を中和できることなどが分かりました。さらに、ハスムターを用いた *in vivo* 実験で、この抗体が SARS-CoV-2 原株及びベータ株 (B.1.351) のチャレンジを防御できることも確認できました。また、この抗体のエピトープは RBD の高度に保存されている部位であることも明らかになりました。本研究の成果から、広域中和抗体の標的となる抗原部位が特定できたので、SARS-CoV-2 のみならず、全てのサルベコウイルス亜属ウイルスに有効なワクチンの設計のための重要な情報が得られたと、著者らは考察しています。

◎最近、感染回復者やワクチン接種者の血清は南米由来のミュー株をほとんど中和できないという、東大グループからの報告がありました (<https://doi.org/10.1101/2021.09.06.459005>)。これからも次々と出現するであろう SARS-CoV-2 変異株にも有効なワクチンの1日も早い開発を期待します。(宮崎 茂)

残留性・分析法

カナダの消費者が入手可能な食用昆虫の微生物学的及び化学的ハザードの分析

Analysis of Microbiological and Chemical Hazards in Edible Insects Available to Canadian Consumers.

B. M. Kolakowski, et al.

J. Food Prot., **84**(9), 1575-1581 (2021)

食用昆虫は、高タンパク質・低脂肪であり、また養殖のしやすさ・環境影響の少なさから、多くの国で新しいタイプの食料となっている。しかし、食用昆虫の普及のためにはその安全性を確保する必要がある。今回紹介する文献は、カナダで市販されている食用昆虫の微生物及び化学物質汚染状況を調査した報告である。

小売店又はインターネットで購入した 51 種類の乾燥昆虫又は昆虫粉末について、食品生産過程の全体的な衛生状態の指標となる大腸菌及びサルモネラの検出を試みた。51 サンプルの内 18 サンプルは国産で 33 サンプルは輸入品であった。どのサンプルからも大腸菌とサルモネラは検出されなかった。多くの論文で、未加工の昆虫から生肉より多くの菌が確認されたと報告されているが、加熱処理が殺菌に有効であることもわかっている。今回調査したサンプルは、加熱処理を含め良好な衛生管理下で加工されていたと考えられる。

化学物質については、コオロギ由来の 43 サンプル（プロテインバー、粉末、小麦粉或いは未加工）と未加工のカイコ 4 サンプルを小売店又はインターネットで購入し、511 種の残留農薬を分析した。コオロギサンプルの 89 %とカイコの 50 %から農薬が検出された。39 サンプルからは 1~4 種類（グリホサート及びその代謝物であるアミノメチルスルホン酸（AMPA）、クロルフェナピル、エトキシキンなど）の残留農薬及び代謝物が検出された。そのうち 34 サンプルはカナダの基準値以下であったが、5 サンプルは基準値を超過していた。今回の調査では、7 種類の農薬と 1 種類の代謝物が検出され、そのうちグリホサート及びその代謝物である AMPA が最も頻繁に検出された。検出濃度はいずれも低レベルであることから、飼育中に散布されたものではなく、飼料に残留していたもの由来であると考えられた。イナゴやハエ幼虫についての調査でも、数種の農薬が検出されたと報告されているが、いずれもヒトの健康に影響を及ぼす濃

度ではなかった。

さらにコオロギ由来の 15 サンプル及びカイコ由来の 4 サンプル、計 19 サンプルについて金属の一斉分析を行ったところ、毒性の高いヒ素、カドミウム、鉛及び水銀が検出された。検出率及び検出範囲はそれぞれ 100 %、79 %、58 %、74 %及び 0.030 mg/kg から 0.34 mg/kg、0.031 mg/kg から 0.23 mg/kg、0.019 mg/kg から 0.059 mg/kg、0.00094 mg/kg から 0.028 mg/kg であった。カナダには昆虫加工品における有害金属の基準値はないが、既存の毒性情報から判断して、今回調査したサンプル中の有害金属濃度は、ヒトへの健康影響を及ぼさないレベルと考えられた。

◎日本国内でも食用昆虫(コオロギなど)のスナック菓子が普通に売られるようになった。グリホサートの毒性は非常に低く、食品中に含まれていたとしても大きな問題になるとは思えないが、日本国内でも多く使用されているので、国内産のものがあれば調べたら興味深い結果が得られるのではないかと思う。(宇野 明子)

植物中のヌクレオシドとヌクレオチドの分析：サンプル前処理と LC-MS 技術の最新情報

Analysis of Nucleosides and Nucleotides in Plants: An Update on Sample Preparation and LC-MS Techniques.

H. Sraube, et al.

Cells, doi: 10.3390/cells10030689 (2021)

ヌクレオチド(NT)種は、親水性の高い高極性化合物であり、高精度な分析方法は未だ紹介されていない。親水性化合物の分析法開発においては、分離や保持の面で苦戦を強いられているのではないか。ここでは、NTとヌクレオシド(N)を例とし、親水性化合物の液体クロマトグラフ(LC)での最新の分離法を中心に報告する。

LCの分離カラムには、C8又はC18などアルキル基を固定相とした担体を用いるのが一般的であるが、極性化合物を保持できず分離が不可能である。そのため、イオンペア試薬を使い、脂溶性を高めて分離する手法が使われている。しかし、イオンペア試薬は揮発性に乏しく、質量分析計(MS)のイオン源の汚染の要因となり、イオン化の抑制による感度の低下に繋がる。最近では、揮発性イオンペア試薬が開発され、NTなどのLC-MSによる分析などにも応用されている。

極性及び荷電物質の分離に有用な担体として、多孔質黒鉛化炭素(PGC)が挙げられるが、保持時間の不安定さが欠点である。しかし、最近の研究では、NT及びNの分析において、固相抽出による精製で保持時間の不安定さが解消されたという報告があ

る。さらに、PGCはNT及びNの重合体の分離も可能であり、強力な分析ツールとして挙げられる。

アミノプロピル基などを固定相とした担体と、水系の移動相を組み合わせ高極性の物質を分離する親水性相互作用クロマトグラフィー(HILIC)は、多くの極性化合物の分析で使用されている。HILICの利点として、塩への高い耐性、保持時間・ピーク形状の高い再現性及び広範囲のpHでの安定性が挙げられる。HILICでは、分析対象物質とカラムや配管の金属表面との相互作用により、高いノイズ、ピークのテーリングが観察されることがあるが、不活性化添加剤、高pHバッファー、ポリエーテルエーテルケトン処理を施したカラムや機器の使用で改善できる。

イオンクロマトグラフィー(IC)は、pHによる有効表面荷電の変動を利用して、反対の荷電を持つ担体に分析対象物質を結合或いは解離させる手法であるが、溶離液に一般的に使用されるリン酸塩は、MSによる検出には使えない。しかし、流路で電気分解により水酸化カリウムを生成して溶離液とし、クロマトグラフィーで分離後のイオンを抑制することで、ICの再現性を高め、かつMSでの検出も可能になる。一方、ICに用いる弱イオン交換カラムは酢酸塩でのグラジエント条件で使用するため、カラムの耐久性低く、使用は限定的である。

◎ サンプルからの抽出、固相抽出、誘導体化などの試料処理の方法とともに、クロマトグラフィーでの分離作業の大切さと難しさを改めて感じ、各々においての利点などとても興味深く今後の研究にも活かせる内容であった。 (伴瀬 恭平)

薬剤耐性

日本のハチミツ中に存在する抗菌剤耐性遺伝子が、将来アメリカ腐蛆病菌にマクロライド系及びリンコサマイド系抗生物質への耐性を与える可能性について

Antimicrobial resistance genes in bacteria isolated from Japanese honey, and their potential for conferring macrolide and lincosamide resistance in the American foulbrood pathogen *Paenibacillus larvae*.

M. Okamoto, et al.

Front. Microbiol., doi: 10.3389/fmicb.2021.667096 (2021)

アメリカ腐蛆病 (AFB) の病原菌である *Paenibacillus larvae* は、セイヨウミツバチに感染する病原微生物の中で最も深刻な被害を養蜂業にもたらしています。*P. larvae* は芽胞を形成するグラム陽性桿菌で、幼虫の餌であるワーカーゼリーを通じて孵化後1から2日の幼虫に感染します。*P. larvae* は幼虫中腸内で発芽した後は旺盛に増殖し

て、血体腔内に進入して幼虫を死に至らしめます。死んだ幼虫は多量の芽胞を含む乾燥した暗色薄片となり、さらに感染を広げます。芽胞は熱や消毒薬に大変強く、幼虫死体薄片中や養蜂器具上で何年も生き延びることができます。

P. larvae がこのような性質を持つため、AFBに対する最も効果的な対処法は感染蜂群及び汚染された養蜂器具を焼却処分することです。しかし国によっては、代替対処法として抗生物質の使用が認められています。これまでテトラサイクリンやオキシテトラサイクリン（OTC）がこの目的で多用されてきましたが、アメリカ、カナダやアルゼンチンなどのいくつかの国において、それら抗生物質に対する耐性を持つ *P. larvae* の存在が報告されています（耐性率はアルゼンチンで 40 %、北米で 14 %）。これを受けて FDA は AFB に対して新たにタイロシン（TS）、リンコマイシン（LCM）の使用を認めましたが、その後、米国の AFB 症例から TS、LCM 耐性の *P. larvae* が分離されました。一方、日本では、治療目的での抗生物質の使用は認められていませんが、予防目的でミノサイクリン（MRM、1999 承認、現在は販売終了）及び TS（2017 承認）の使用が認められています。幸い現在はまだ TS 耐性 *P. larvae* は日本で報告されていません。

P. larvae の OTC 耐性獲得は、少なくとも一部はプラスミドによる耐性遺伝子の導入により行われています。最近の報告によると、ハチミツから分離された *Bacillus cereus* が OTC 耐性遺伝子を多数持っていたことから、ハチミツ中の細菌が OTC 耐性遺伝子の供給源となっていることが示唆されています。筆者らは TS 耐性獲得機構も OTC と同様の経路で起こりうると考え、ハチミツ中の TS 耐性遺伝子の存在について調べました。

ハチミツ中の菌を TS 存在下でスクリーニングしたところ、幅広い属に分類される多数の TS 耐性グラム陽性芽胞形成菌の存在を認めました。分離した耐性菌の遺伝子解析結果から、これらの菌は TS 耐性遺伝子を持っており、遺伝子の一部についてはプラスミド上に存在していることが確認されました。プラスミド上に存在する TS 耐性遺伝子を発現ベクターにより *P. larvae* に導入したところ、*P. larvae* に TS 耐性を付与することができ、さらにその導入プラスミドは TS 非存在下でも脱落せず存在しつづけることが示されました。

◎病原菌をコントロールするために抗生物質を使用することは、耐性菌を生み出すことにつながるため推奨されませんが、ハチミツ中の芽胞菌が耐性遺伝子を持っており、それと *P. larvae* が幼虫中腸内で出会うことにより耐性が付与される可能性がここまで明確に示された以上、これまで以上に注意をする必要があると思われました。

（中村 佳子）

オゾンナノバブル処理は淡水中の魚の病原菌を効果的に減少させナイルティラピアに対して安全であった

Ozone nanobubble treatment in freshwater effectively reduced pathogenic fish bacteria and is safe for Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*).

C. Jhunkeaw, et al.

Aquaculture, doi: 10.1016/j.aquaculture.2020.736286 (2021)

水産養殖において、水中の病原性細菌の濃度が高いと細菌性疾患が増加する。これらの疾患のコントロールは、抗菌剤の使用の増加につながり、水産養殖においても、他の食品生産現場と同じく、薬剤耐性が問題となっている。

閉鎖循環系の水中細菌濃度を低下させるため、紫外線 (UV) 又はオゾンによる水処理が行われている。しかし、UV による効率的な殺菌には水が澄んでいる必要があり、アジアで一般的に見られる池での養殖には向いていない。一方、オゾンは水への溶解性が低く、また水中では急速に分解し、さらに魚に致死性である可能性がある。

ガスの溶解度を高めるために、細かい泡状のガスを水に吹き込む技術が使われるが、その中でも 200 nm 以下の非常に細かい気泡として吹き込むナノバブルでは、気泡が浮きも沈みもしない中性浮力を持ち、何日間も水中に残存する。この技術は、水産養殖システムにおいて、水中の酸素やオゾンの供給効率を向上させる効果がある。

筆者らは、オゾンナノバブル (NB-O₃) の殺菌効果に着目し、安全で効果的な使用方法について、検討した。

NB-O₃ の殺菌効果に対する処置時間の影響を調べるためのパイロット試験を行い、その結果を元に、病原性細菌に対する殺菌効果と魚に対する安全性について調べた。

ティラピアに対して病原性がある代表的なグラム陽性及び陰性菌である *Streptococcus agalactiae* と *Aeromonas veronii* を用いて、水道水中での NB-O₃ の殺菌効果を調べたところ、3 回の NB-O₃ 処置で、細菌濃度減少率は 99.93 % ~ 99.99 % であった。また、走査電子顕微鏡による観察で、処置後の細菌細胞の大部分は崩壊していることが確認できた。また、養殖現場に近い条件として、ナイルティラピアの幼魚を養殖しているタンクの水 (5 日間水を交換せず、糞や飼料残渣などの有機物を含む) を用いて NB-O₃ 処置の殺菌効果を調査したところ、NB-O₃ 繰り返し処置後の細菌濃度減少率は 99.29 % であった。

さらに、魚に対する安全性を調べるため、健康なナイルティラピアの幼魚を養殖しているタンクで NB-O₃ 処置を 10 分間 3 回行い、その幼魚への影響を調査したところ、死魚はなかったが、2 回、3 回と繰り返すにつれ、ひれの基部の発赤、不安定な泳ぎ、及び体表面への泡の付着がみられた。鰓標本の検査でも、処置回数に応じて 2 次ラメラの基底部分における基底細胞の凝集、2 次ラメラの減少、赤血球の浸潤がみられた。

今回の研究で、NB-O₃ 処置は養殖淡水の殺菌に一定の効果があり、単回処置では魚に

悪影響を及ぼさなかったことから、淡水養殖での感染症対策として有用な技術であると、この論文の著者等は考察している。

◎NB-O₃ 処置は、抗生物質の使用を減らす有望な代替手段としても期待される技術であるが、フィールドでの使用については、適用する水のボリューム、適用時間、頻度等さらに検討が必要と思われる。
(阿部 素子)

その他

英国の動物実験施設における実験動物のリホーミングの半構造化アンケート調査

A semi-structured questionnaire survey of laboratory animal rehoming practice across 41 UK animal research facilities.

T. Skidmore, et al.

PLoS One, doi: 10.1371/journal.pone.0234922 (2020)

英国では、リホーミング（農場、水族館、動物園や家庭等の新たな引き取り先が実験動物を引き取ること）を「適切な保護を受けている実験動物がある動物実験施設から英国における動物実験の規制の影響を受けない別の施設への移動」と定義しており、内務省への行政手続きを経て、実験動物をリホーミングすることが可能となっている。リホーミングは動物の寿命を延ばし、施設スタッフの道徳的なストレスを軽減させることができるが、その一方で、動物が the Animals in Scientific Procedures Act (1986) や Animals (Scientific Procedures) Act といった英国内の動物実験規制下での動物福祉における保護を受けられなくなってしまうことでもある。したがって、動物実験施設は責任を持ってリホーミングを行わなければならない。これまで実験動物のリホーミングの倫理や実践に関する学術論文は少なく、英国でのリホーミングの状況に関する研究が行われていないことから、サウサンプトン大学がリホーミングに関するアンケート調査を行った（2015年～2017年）。アンケート調査はオンライン方式で行われた。アンケートの質問は施設のリホーミングに係る基準やプロセスといった6つのセクションで構成され、セクションごとに先の質問の回答に関連する質問が回答者に提示されていく半構造化方式が取られた。

アンケート調査の結果、英国内の160の動物実験施設のうち、41の公的機関及び民間施設から回答を得られた。そのうちリホーミングを行ったのは19施設（うち2施設はリホーミングを支援する民間組織に依頼）で、リホーミングされた動物の総数は2,322匹であった。回答した施設の大半がげっ歯類や魚類を用いる施設であり、犬猫、霊長類、馬等を所有する施設は少なかったが、一方でリホーミングされた動物の大部

分は家畜、馬、犬猫、鳥類、両生類であった。リホーミング先は施設スタッフの友人やその家族が多かった。リホーミングを行った19施設のうち、16施設はリホーミング先の選定基準を設定しており、譲渡する動物種の飼育経験があることを判断基準にした施設が最も多かった。リホーミングする動物の適性は、大部分が動物の健康や性格で判断された。犬猫やげっ歯類のリホーミングにあたっては、動物の社会化、新しい環境に入るためのトレーニング、去勢を含む必要な医療措置がプロセスに含まれていた。19施設のうちの半数程度（58%）がリホーミングに際して問題は発生しなかったと回答する一方で、内務省からの承認取得等といったリホーミングのプロセスに時間がかかる、リホーミングのコストが高い、リホーミング先を見つけるのが困難、否定的なメディアの注目を集めてしまったといった回答も見られた。また、リホーミング後、引き取り先で動物福祉が確保されているか、モニタリングすることは難しいという意見もあった。新たな所有者が動物に対して興味を失った場合に動物を捨てる可能性や、新しい環境にうまく適応できない可能性があること懸念を示す動物実験施設もあった。

今後、リホーミングを推進するためには、現在リホーミングを行っている施設の情報やその方法に関して情報発信を行い、リホーミングを行っていない施設がリホーミングに関して理解を深めることが重要である。

◎ 一部の実験施設の例とはいえ、英国内の動物実験施設がどのようにリホーミングを実践しているかを知る手がかりになった。また、英国にリホーミングを支援する組織があり、そういった組織の支援を受けてリホーミングが行われていることに驚いた。

(小川 友香)

2004年から2018年間の食品安全に対するリスク認識の変化

Changes in the Risk Perception of Food Safety between 2004 and 2018.

A. Abe, et al.

Food Safety, 8(4), 90–96 (2020)

日本の食品安全委員会では、委員会が設立された2003年から毎年、食品に関する知識や実践的な経験を持つ470人の食品安全モニターに対し、日常生活における食品安全に関する意見照会を行っている。本研究では、今後のリスクコミュニケーションに必要な対策を検討するため、2004年から2018年までの15年間の食品安全モニターに対するアンケート調査データをもとに、時間の経過に伴うリスク認識の変化を分析した。

アンケート調査では、「食品添加物」、「残留農薬」、動物用抗菌剤による「薬剤耐性菌」、「汚染物質（カドミウム、メチル水銀、ヒ素等）」、有害微生物による「食中毒」、

食品接触材料から溶出した「化学物質」等に分類したハザードについて、調査対象のモニターに対してそれぞれの立場からの懸念度について質問した。また、モニターを食品産業の実務者及び研究者を「食品の専門家」、医療や教育関係者を含め「食品の専門家」以外を「その他」と職歴を分類し、職歴やジェンダーに基づいた分析を行った。

懸念される食品安全のハザードのうち、汚染物質や残留農薬は2004年から2007年までは順位が高かったが、2008年以降順位は下がり、2016年以降は5位以下となった。一方、食中毒は2004年に4位であったが、2008年からは2011年を除き1位となった。2011年は東日本大震災の発生により、放射性物質がモニターの関心を集めたが、その後順位は下がっていった。健康食品は2014年から関心度が高まり、以後は2位か3位となっている。アンケート回答内容を職歴別に比較したところ、2004年と2011年の残留農薬と食品添加物の順位は「その他」の方が高かった。一方、2011年と2018年の健康食品の順位は、「食品の専門家」の方が高かった。さらに、各ハザードに対する懸念度の平均を職歴及びジェンダーごとに比較したところ、食品添加物は残留農薬や汚染物質よりも懸念度が低かった。また、食品添加物についてはジェンダーや職歴で明確な差が見られ、ジェンダーでは「女性」、職歴では「その他」の方が懸念度は高かった。

「食品の専門家」と「その他」の間の食品安全リスクの認識に関するギャップは食品の安全に関する情報の交換を困難にしてしまう。食品安全分野におけるリスクコミュニケーションの質を向上させるためには、食品分野での専門的な経験がない者に対して、適切な科学的知識や情報を提供する必要がある。

◎ 食品の安全についてはその真偽は別として、様々な情報が溢れている。「信頼性の高い情報を入手すること」、「調べること」が非常に重要だと思う。 (小川 友香)

植物由来代替肉とグラスフェッド牛由来肉では同じ栄養成分表示にかかわらずメタボローム解析では大きな違いを示した

A metabolomics comparison of plant-based meat and grass-fed meat indicates large nutritional differences despite comparable Nutrition Facts panels.

S. van Vliet, et al.

Nature Scientific Reports, doi: 10.1038/s41598-021-93100-3 (2021)

FAOは、人為的に排出されている温室効果ガスの14.5%は畜産業に起因していると報告している。一方、国連の報告では世界人口は2050年までに、97億人に増加すると予測されており、地球規模の食料生産はその人口の食料の需要に持続可能な方法で応える必要がある。特に欧米諸国において、持続可能な方法でこの需要を満たすために、食肉生産を減らし、植物由来の食物の生産を増やすことが提唱されている。

赤身肉の味及び栄養成分を模倣した植物由来の代替肉は消費者、マスメディア、そして研究者の注目を集めている。その中で、植物由来の代替肉は、動物性の肉の栄養成分を同等に含有しているか疑問が投げかけられている。そこで、本研究では4 oz (113 g)の全肉重量と0.5 oz (14 g)の脂肪量として一致させた植物由来代替肉18検体とグラスフェッドの牛挽肉18検体についてノンターゲットのメタボローム解析を行い、両者に含まれる代謝物を比較した。

どちらの肉も、脂肪量やタンパク質量などの栄養成分表示は類似しているのにも関わらず、本研究のメタボローム解析では植物由来の代替肉と牛挽肉の代謝物の存在量は190中171物質(90%)で異なった(偽発見率補正後 $p < 0.05$)。190物質中、牛挽肉から検出され、代替肉から全く検出されなかった代謝物の数は22だった。また、牛挽肉では、植物由来の肉と比較すると67の代謝物の存在量が多かった。一方、アスコルピン酸(ビタミンC)、フィトステロール、そしてロガニン、スルフロール、シリング酸、チロソール、バニリン酸などのフェノール系抗酸化物は、植物由来の代替肉にだけ検出された。代替肉と牛肉におけるアミノ酸、ジペプチド、ビタミン、フェノール、トコフェロール、脂肪酸などの代謝物の存在量の差は、バランスの取れた食事をとっている人にとっては、栄養学上の大きな問題とはならないが、ビーガンにとっては、植物由来の肉には含まれていない必須代謝物は、なんらかの形で摂取しなければいけない。今後、植物由来の代替肉が、現在より多く流通し、消費された場合、動物由来肉と比較した際の植物由来肉における代謝物の欠乏が、短期的又は長期的に消費者の健康にどのような影響を与えるかについて、より理解を得るためさらなる研究が必要である。

◎ 今後植物由来代替肉の研究がどのように向かっていくか興味がわく。

(馬場 光太郎)

トピックス**動物を使わずに本物のチーズ – 消費者の70%以上が革新的なチーズを望んでいる**

Real cheese, no animals - More than 70% of consumers want breakthrough cheese.

EurekaAlert!, 2021年6月24日情報

<https://www.eurekaalert.org/news-releases/710401>

環境へのインパクトという観点から畜産業、特に酪農に対する風当たりが強く、動物を使わない代替畜産物の生産に関する研究も数多く行われています。このような取り組みの一つに、微生物に特定の動物性タンパク質を生産させる精密発酵（Precision fermentation）という技術があります。今回ご紹介するのは、組換え微生物で乳タンパク質を生産し、これを使ってチーズを作る研究をしている Formo というドイツのスタートアップ企業が大学と協力し、消費者がこのような技術で生産したチーズを受容するかどうか、調査したという情報です。彼らは、ブラジル、ドイツ、インド、英国、米国の約 5,000 人の消費者を対象に、動物を使わない乳製品に対する意識を調査しました。彼らの調査では、国や年齢を超えて、対象者の 79% が精密発酵によって生産したチーズを試してみたいと回答し、71% の人は動物フリーのチーズを買ってもいいと回答したそうです。最近、植物ベースのミルクのシェアが拡大しているように、準菜食主義者（flexitarian、植物性食品中心で肉や魚も時々食べる）や若者は、これらの製品に高い関心を示しているようです。彼らは、動物を使わない乳製品は、酪農による乳製品生産に比べて温室効果ガスの発生を 85% から 97% 削減できることも、消費者へのアピールポイントだとしています。従って、彼らの作る動物フリーのチーズは、ビーガンチーズ（植物ベースのチーズ類似物）のようなニッチな製品とは異なり、大きな市場になり得ると考えているようです。

◎ 環境負荷を理由に畜産物は食べないという人たちが、畜産物生産よりは環境負荷が小さいと言い訳しつつ、「代替品」を求めることに違和感を覚えているのは私だけでしょうか。例えば大豆ミートでも、「代替品」を生産するには一定の環境負荷があるので、環境保護を声高に叫ぶのであれば、大豆をそのまま食べたほうがいいのではないかと思ってしまう。やはり、畜産物の美味しさを知ってしまうと、その魅力から逃れられないのでしょうか。 (宮崎 茂)

犬のインドスピシン中毒

Indospicine toxicity in dogs.

Agriculture Victoria , 2021年8月17日情報

<https://agriculture.vic.gov.au/biosecurity/animal-diseases/general-livestock-diseases/indospicine-toxicity-in-dogs>

動物種によって薬物代謝機構が異なるため、化学物質に対する感受性が大きく異なることはよく知られています。このため、ヒトが食料としている物でもペットに食べさせると中毒を起こすことがあり、犬ではタマネギ中毒やチョコレート中毒がよく知られています。今回ご紹介するのは、インドスピシンという化学物質による犬の中毒です。インドスピシンは、マメ科コマツナギ (*Indigofera*) 属の植物に含まれている天然の化学物質で、肝毒性があります。コマツナギ属の植物は高タンパク質で牛、馬、ラクダなどの家畜は好んで食べるようです。インドスピシンは体内蓄積性が高く、コマツナギ属の植物を食べた動物に数カ月も残留するそうです。しかし、牛、馬、ラクダなどはインドスピシンに対する感受性が低いため、問題はありません。ところが犬はインドスピシンに対する感受性が非常に高く、コマツナギ属の植物を食べた動物の肉を食べた犬がインドスピシン中毒になることがあります。オーストラリアの熱帯・亜熱帯地域には多種のコマツナギ属植物が自生しているようで、コマツナギ属の植物を食べたラクダや馬の肉による犬のインドスピシン中毒が、1984年と2009年にも報告されていました。さらに、2021年の6月以降8月17日までに、ビクトリア州で少なくとも68頭の犬のインドスピシン中毒が確認されたため、ペットフードとして食べさせる生或いは冷凍肉の由来に注意するよう、州政府から注意喚起がありました。なお、犬はインドスピシンに対する感受性が非常に高いため中毒を起こしますが、ヒトへの健康影響はないとされています。

ちなみに、コマツナギ属の *Indigofera tinctoria* と *I. suffruticosa* は藍染染料（インディゴ）の材料として使われますが、日本の藍染はタデ科の蓼藍を使っており、どちらも藍染ではありますが、染料の原料植物が異なります。

◎動物だけでなく、植物間でも化学物質に対する感受性が大きく異なっており、これをうまく使っているのが除草剤です。一方、海外で牧草地の除草剤として使われていたクロピラリドが輸入の乾草に残留し、これを食べた牛の堆肥をトマトに施肥したところ、トマトの生育に障害が発生してしまった事例もあります。（宮崎 茂）

クルクミンを使った光線力学療法はリーシュマニア症に有効

Curcumin associated with photodynamic therapy proves effective against leishmaniasis.

EurekaAlert!, 2021年8月18日情報

<https://www.eurekaalert.org/news-releases/925787>

日光を浴びた部位に発赤や痒みを伴う発疹が起きる光線過敏症には種々の原因がありますが、その一つが化学物質による光線過敏症です。食物や医薬品に含まれている光感受性物質（光増感物質）に日光（特に紫外線）が当たると、光のエネルギーにより光感受性物質の共役二重結合からラジカルが生成し、これが生体を刺激して光線過敏症を起こします。食事性光線過敏症として有名なのはソバで、ソバに含まれるファゴリピンからラジカルが生じます。また、ニューキノロン系抗菌剤やサルファ剤でも光線過敏症が起こります。

一方、光のエネルギーにより光感受性物質から生成するラジカルを皮膚疾患などの治療に使う光線力学療法（Photodynamic Therapy, PDT）も古くから使われています。今回ご紹介するのは、ターメリック（ウコン）に含まれるクルクミンを使った PDT が、リーシュマニア症の治療に有効ではないかという報告です。リーシュマニア症はリーシュマニア原虫による疾病で、皮膚リーシュマニア症、内臓リーシュマニア症、粘膜皮膚リーシュマニア症の3つの病型があり、最も多く見られるのが皮膚リーシュマニア症です。原虫を媒介するサシチョウバエの刺咬部位から侵入した原虫は、マクロファージに貪食されます。ブラジルの研究者たちの *in vitro* の実験では、ブラジルで多くみられる *Leishmania braziliensis* を感染させたマクロファージの培養にクルクミンを加え、青色 LED で 450 nm の光を照射すると、感染マクロファージのミトコンドリア活性が低下し、内部の原虫数も低下したそうです。彼らによれば、クルクミンは感染マクロファージや原虫に効率よく分布し、クルクミンによる PDT が有効だったようです。しかも、クルクミンは安価に調達できるので、好都合だそうです。現時点では *in vitro* での検討にとどまっていますが、研究者たちはモデル動物による *in vivo* の検討を計画しているそうです。

◎ リーシュマニア症は、WHO が「顧みられない熱帯病」(Neglected Tropical Diseases, NTD) に指定している 17 疾病の一つで、熱帯地域の貧困層を苦しめています。お金のかからない簡便な治療法が開発されれば朗報です。 (宮崎 茂)

薬剤耐性菌が深く暗い森の奥まで広がっていることを熊の歯が証明

Antibiotic resistance has spread to the deep, dark forest, bear teeth reveal.

Science, News, 2021年8月25日情報

<https://www.science.org/content/article/antibiotic-resistance-has-spread-deep-dark-forest-bear-teeth-reveal>

AMR（薬剤耐性）対策に全世界が取り組んでいます、これに関連する興味深い論文をスウェーデンの研究者たちが発表しました。

ハンティングや害獣駆除によって野生動物が絶滅の危機に瀕するのはよく聞く話ですが、スウェーデンの野生の熊もこのために1900年台初頭に激減してしまったそうです。その後の保護活動が突って熊の個体数は徐々に増加してきましたが、この保護活動から思わぬ情報が得られました。研究者たちは、熊の食事や健康状態を解析するため、美術館等に保存されている熊の頭蓋骨を調べ、歯石や歯垢の痕跡に存在する遺伝子の解析を行いました。その結果、熊の口腔微生物叢が明らかになるとともに、抗生物質耐性遺伝子の存在も明らかになりました。ペニシリンが発見されたのは1929年ですが、1950年台に結核の特効薬としてストレプトマイシンが使用されるようになり、抗生物質の生産・使用が世界中で激増しました。これにシンクロして、1951年から1970年の熊の歯石サンプル中の薬剤耐性遺伝子量は、それ以前に比べて倍増していたそうです。人間が抗生物質を使うことによって、森の奥深くに住んでいる熊の微生物叢まで、その影響が出ていたことが明らかになりました。しかし幸いなことに、スウェーデンでヒトと動物に使用する抗生物質の規制が1995年に始まったため、2000年以降の熊サンプル中の薬剤耐性マーカーも減少しているそうです。この研究からも、抗生物質の使用が減れば、耐性菌が減少することが明らかになりました。また、野生動物標本の遺伝子を解析することで、環境の変化や動物の反応を解析できる事も明らかになりました。

◎ 考古遺伝学が、AMRだけでなく様々な環境影響や動物の疾病の解析に有用であることを再認識しました。AMR問題がヒトの生活範囲から遠く離れたところにまで及んでいることに驚きましたが、抗生物質の使用量を減らせばその効果が速やかに表れてくることも確認できたことは、明るい情報です。 (宮崎 茂)

細胞外の疾病関連分子を狙うタンパク質分解物質

Protein-destroying compounds take aim at disease molecules outside cells.

Science, News, 2021 年 9 月 1 日情報

<https://www.science.org/content/article/protein-destroying-compounds-take-aim-disease-molecules-outside-cells>

さまざまな疾病の治療のために、疾病に関連するタンパク質にタグをつけ、細胞内のタンパク質を分解する酵素複合体であるプロテアソームに誘導して分解するという手法の研究が行われています。この手法は、目的タンパク質認識部位とユビキチンリガーゼと結合する部位を持つタンパク質分解誘導キメラ分子（Proteolysis targeting chimera, PROTAC）を使い、目的タンパク質をユビキチン化して、プロテアソームに誘導するというものです。しかし、この手法で分解できるのは細胞内のタンパク質に限られます。今回ご紹介するのは、細胞外の疾病関連タンパク質を細胞内に取り込み、リソソームに誘導して、リソソームのタンパク質分解酵素で分解するという手法の情報です。細胞外タンパク質を細胞内に取り込んで分解する手法として、Lysosome-targeting chimaeras (LYTAC) がすでに 2020 年に論文報告されています。LYTAC は、PROTAC の目的物質認識リガンドを細胞外タンパク質認識抗体に、ユビキチンリガーゼを細胞表面とリソソームの間でシャトルするカチオン非依存性マンノース 6 リン酸受容体アゴニストに置き換え、細胞外の標的タンパク質をリソソームへ誘導して分解するというものです。しかし、PROTAC や LYTAC は全ての組織で機能するため、副作用の懸念があります。これを解決する手法として、肝細胞を標的とした細胞外タンパク質分解に関する論文が、2021 年春に 2 つの研究グループから相次いで発表されました。いずれのグループの成果も、細胞外の目的タンパク質を肝細胞で大量に発現しているアシアロ糖タンパク質受容体へ運び、さらに細胞内のシャトルでリソソームへ送るというものです。また、一方の研究グループは、この新しい手法で炎症を引き起こす抗体分子やサイトカインを選択的に分解できることを、細胞レベルだけでなくマウスでも確認しています。彼らは、この技術が自己免疫疾患やアルツハイマー病の治療に有効だと考えています。

◎細胞が本来持っている機能を使って疾病に関与するタンパク質やペプチドを特異的に分解しようというこの技術は、これまで効果的な治療法がなかった難病の患者さんには朗報でしょう。副作用などを克服して実用化されることを期待します。(宮崎 茂)

**獣医師及び小売業者への CVM レター：動物用イベルメクチンのヒト COVID-19 予防
或いは治療への誤用を防ぐために協力をお願いします**

CVM Letter to Veterinarians and Retailers: Help Stop Misuse of Animal Ivermectin to Prevent or Treat COVID-19 in Humans.

FDA, Center for Veterinary Medicine, 2021年8月30日情報

<https://www.fda.gov/animal-veterinary/animal-health-safety-and-coronavirus-disease-2019-covid-19/cvm-letter-veterinarians-and-retailers-help-stop-misuse-animal-ivermectin-prevent-or-treat-covid-19>

マスコミ報道でもご存知のように、アメリカやカナダでは反ワクチン主義者を中心に、COVID-19の治療目的での動物用イベルメクチン製剤の使用が後をたたず、事故も多発しているようです。このため、米国疾病予防対策センター（CDC）、米国食品医薬品局（FDA）、カナダ保健省（Health Canada）などが、イベルメクチンはCOVID-19の予防や治療に認可されておらず、動物用イベルメクチン製剤のヒトへの使用は、重大な健康問題を引き起こす可能性があるとして注意喚起しています。今回ご紹介するのは、FDAの動物薬センター（Center for Veterinary Medicine, CVM）からの、獣医師や動物用医薬品販売業者向けの注意喚起です。

言うまでもないことですが、例えば有効成分が同じであっても、動物用医薬品とヒト用医薬品では、含有量、剤形、投与方法などが異なり、動物用医薬品のヒトでの安全性や有効性は評価されていません。CVMは、動物用イベルメクチンの誤用を防ぐためには、獣医師や動物用医薬品販売業者の協力が必要だとして、この情報発信を行いました。また、注意喚起用ビラのPDFファイルも提供しています。

さらに、一部の地域では動物用イベルメクチン製剤が入手困難になっており、動物の治療に困難をきたしているようで、CVMはこのことに関する情報提供も求めています。

◎イベルメクチンだけでなく、米国では観賞魚用のクロロキンをCOVID-19予防目的で使用した人が死亡した事例があるようです。また米国の調査では、成人の4%が動物用の抗生物質を使っていると回答したそうです（オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局情報、<https://www.tga.gov.au/blogs/tga-topics/dangers-taking-your-pets-medication>）。

（宮崎 茂）

編集後記

新動薬情報、2021 年度第 2 号をお届けします。

COVID-19 予防のため、テレワークや外出の自粛でお家時間が多くなり、運動不足や肥満を気にしている方も多いと思います。私も、自宅周辺のウォーキングや室内での筋トレに心がけているところです。ところで、肥満解消のために運動をしている方にはちょっと残念な情報がありました。肥満の人が運動でカロリーを消費しようとする、その代償として、安静時のカロリー消費が減ってしまうそうです（” Cruel twist: Exercise reduces calories burned at rest in individuals with obesity.” <https://www.eurekalert.org/news-releases/926541>）。肥満解消のためのエクササイズはあまり効果がないのかもしれませんが。肥満の原因のほとんどは必要以上のカロリー摂取（食べ過ぎ）です。世界的に見れば食料は不足しており、栄養不良状態の方も多い状況です。食べ過ぎたカロリーを運動で消費するということは、ムダにムダを重ねているようなものですから、「食べ過ぎない」ということが重要だということでしょう。何事においても、「対症療法」ではなく根本原因を無くすことが大切です。

編集委員長 宮崎 茂

新動薬情報 2021 年 第 2 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、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