

新動薬情報

○●2022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
---	---

論文紹介

【感染症】

ワクモ刺咬部位に存在するワクモ DNA の解析と診断への活用	1
H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスに対する細胞内抗体と細胞外抗体の併用療法の可能性	2
卵黄抗体を利用した「狂犬病免疫グロブリン」作製の試み	3
検知犬による空港での新型コロナウイルス感染者の判別	5
外部精度管理調査から見えた新型コロナウイルス PCR 検査実施機関における問題点	6
暗所でも抗ウイルス効果を示す光触媒コーティング材の開発	7

【有効性】

虫刺されにワクチンが効く？ 馬の昆虫刺咬過敏症のメカニズムと治療法	8
---	---

【薬剤耐性】

ヒトの健康、馬の健康、環境との関係～ <i>Clostridioides difficile</i> 感染症～	9
---	---

【その他】

唐辛子の辛み成分であるカプサイシンが、ブロイラーの生産における新たな可能性を示す	11
--	----

トピックス

ペットの 5-フルオロウラシル曝露に関する米国 CVM からの注意喚起	13
AMR 対策にはワクチンを－WHO のレポート	14
ペットへの生肉給与にご注意－薬剤耐性菌を拡散する可能性があります	15
ヒトが牛乳を飲めるようになった理由－分子考古学の成果	16
コメから日本酒を作る際のデータも追加－EU が残留農薬加工係数データベースを更新	17

編集後記

題字：野田 篤（執行役員）

論文紹介

感染症

ワクモ刺咬部位に存在するワクモ DNA の解析と診断への活用

ワクモは鳥類に寄生する外部寄生虫で、吸血などにより家禽に甚大な被害を及ぼすことが知られています。雌一匹あたりの産卵数は平均して 4 個程度ですが、産卵後も死亡せず複数回産卵できること、幼ダニから成ダニへ成長するライフサイクルが 7 日から 9 日と短いこと、無吸血でも半年以上生存すること、薬剤耐性が報告されていることなどから、駆除が難しいとされています。ワクモの被害はその深刻さにもかかわらず、刺咬のメカニズムは殆ど解明されていませんでした。

今回ご紹介する論文は、ワクモの刺咬部位から注入されるワクモ由来 DNA について調査した報告です。著者らは、まず初めに刺咬部位から侵入する可能性のあるワクモの遺伝子を探るため、リボソーム内部転写スペーサー (ITS) とシトクロム酸化酵素サブユニット (COI) に対するプライマーを調製しました。前者は転写の際に必要な遺伝子で、後者はミトコンドリアに存在する遺伝子です。ワクモ並びにワクモの寄生がある鶏及び寄生のない鶏の前脛部の皮膚から DNA を抽出し、PCR を実施しました。その結果、ワクモの DNA 抽出液には当然それらの遺伝子が含まれており、ワクモの寄生がある鶏の皮膚も ITS、COI いずれも検出されました。ワクモの寄生がない鶏では、どちらの遺伝子も確認されませんでした。定量的 PCR の結果、ITS はワクモの寄生がある鶏の皮膚から検出されましたが、COI は検出されませんでした。このことは、COI については極微量又は核 DNA に比べて分解されるのが早い可能性を示唆しています。このことを確認するため、ITS と COI について、蛍光標識したプローブを用い、鶏の皮膚で *in situ* ハイブリダイゼーションを行ったところ、ITS は鶏細胞内に散在しているのに対し、COI は核の近くに局所的に存在していました。COI が検出された部位では、ITS も核と隣接、又は重なるように検出されている例が確認されました。これは残存したダニの細胞である可能性があります。鶏体内へ残存する DNA が少ないことから、ワクモの DNA はメロクリン分泌物と共に、細胞の残骸として放出されている可能性があります。

以上のことから、ワクモは吸血の際に微量の DNA を放出することが明らかとなり、それがダニ咬傷の診断に使用できる可能性が明らかになりました。

私の経験では、ワクモは吸血中でもすぐ遊走してしまうため、ワクモが吸血している状態のサンプルを採取することが難しい印象を受けました。本研究によってワクモの刺咬メカニズムの解明が大きく前進し、刺咬そのものを防ぐことや、ワクモに対するワクチン開発にも繋がるのが期待できます。

紹介論文書誌情報

Release of DNA from *Dermanyssus gallinae* during the Biting Process.

N. Pugliese, et al.

Animals (Basel), DOI:10.3390/ani12091084 (2022).

(井上 貴裕)

H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスに対する細胞内抗体と細胞外抗体の併用療法の可能性

H5N1 亜型の高病原性鳥インフルエンザは 2003 年以降、東南アジアを中心に中東・アフリカの一部地域などで報告されています。野鳥から家禽類に広がり、人が感染した場合には重篤な症状となることが多く、半数以上の患者が死に至っています。これまでのところ、ヒトからヒトへの持続的な感染は確認されていませんが、今後の世界的大流行が危惧されています。

インフルエンザウイルスの膜表面にはヘマグルチニン (HA) とノイラミニダーゼ (NA) の 2 つの糖タンパク質が存在します。HA は細胞へ結合して感染に関与し、NA は感染細胞からウイルスを放出させる役割を持っており、ウイルス感染に重要な役割を果たしています。従来のインフルエンザ治療薬は、これら 2 つの糖タンパク質のうち NA を標的としたものが主流ですが、感染細胞からウイルスが出芽するのを阻害するという作用特性上、ウイルスが増殖した感染中期以降での阻害効果が顕著に減弱する事や遺伝子変異した薬剤耐性ウイルスが出現する事が問題点として挙げられています。そこで、既存の抗ウイルス薬とは作用機序が異なる新たな治療薬の開発が急務と考えられます。

抗ウイルス薬に代わるものとして、インフルエンザウイルスに対する抗体医薬の開発が世界中で進められています。特に抗 HA 抗体はウイルス感染・複製プロセスの種々の段階を阻害することが可能であると注目されています。また、Single-Chain variable fragment (scFv) は、IgG 分子の抗原認識の最小単位である H 鎖、L 鎖 (VH、VL) からなる可変領域 (Fv) 部分のみを遺伝子工学的に設計した新しい抗体の一つで、細胞内に発現させて細胞内抗原を特異的に標的することが可能です。2013 年にはヒト 4F5 タンパク質ドメインに対する scFv (scFv4F5) が H5N1 型ウイルスの HA に結合し、立体障害によってウイルスの侵入を防ぐことが報告されました。しかし、scFv は VH と VL の間の相互作用が弱いため、しばしば不安定化や活性の低下を招いてしまい、治療法への応用が制限されると考えられます。

そこで著者らは、scFv4F5 ベースの細胞内抗体を発現させ、更に scFv4F5 を IgG 抗体としてリモデリングし、細胞外抗体として併用することで、ウイルス感染に対する治

療効果を検討しました。IgG 抗体は scFv 抗体と作用が異なり、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 及び補体依存性細胞傷害 (CDC) の効果が期待されます。結果、*in vitro* の検討において、発現した細胞内抗体は H5N1 型ウイルスの増殖を抑制し、IgG 抗体は H5N1 型ウイルスに対して高い特異性とウイルス増殖に対する阻害効果を示しました。また、H5N1 型ウイルスに暴露されたマウスモデルにおいて、これら scFv4F5 抗体の併用療法は、明確にマウスの生存率を向上させ、ウイルス増殖を抑制する効果が確認されました。更に、IFN- γ , IL-6, IL-10 といったサイトカインの分泌やアポトーシス関連タンパク質の発現も増加が認められ、この抗体併用療法が H5N1 型インフルエンザウイルス感染症の治療法として有効であることが示唆されました。

近年、がん細胞やウイルスをターゲットとした抗体医薬の数は増えていますが、細胞内抗体と細胞外抗体の併用療法はこれまでにない新しいアプローチ方法です。インフルエンザウイルスの治療法のみならず、他のウイルス感染症の治療にも応用できる手法のため、今後の研究に期待が持たれます。

紹介論文書誌情報

The protective effect of a combination of human intracellular and extracellular antibodies against the highly pathogenic avian influenza H5N1 virus.

Q. Jin, et al.

Hum. Vaccin. Immunother., DOI: 10.1080/21645515.2022.2035118, (2022)

(惟村 美紅)

卵黄抗体を利用した「狂犬病免疫グロブリン」作製の試み

狂犬病は狂犬病ウイルスによって引き起こされる人獣共通感染症であり、発症した人の致死率は 100% に近く、年間 6 万人以上が狂犬病によって亡くなっていると WHO は推定しています。狂犬病に罹った動物に咬まれるなどウイルスに重度に暴露した場合、速やかに狂犬病免疫グロブリンの全身投与や咬傷部位への局所注入を行うと発症を抑えることができます。しかし、この免疫グロブリンは高価で、その生産量も極めて少ないため、狂犬病ウイルスが常在しているような発展途上国では入手も利用も困難な状況となっています。ですから、狂犬病免疫グロブリンを安価で大量に生産ができれば多くの人命を救うことができます。そこで注目されるのが鶏卵を用いた抗体の大量生産法です。これは、鶏卵の卵黄 (yolk) には親鶏から受け取った免疫グロブリン (卵黄抗体は yolk の頭文字をとって免疫グロブリン Y といい、「IgY」と表記します。) が蓄積することを利用した方法です。免疫親鶏から生まれる卵の数が増えれば、それに応じて得られる免疫グロブリンも増加することとなります。IgY は免疫鶏 1 羽から採

血によって得られる免疫グロブリン量に比べて量的かつ安定的に得られます。

今回紹介する論文は、狂犬病 IgY を作製するための免疫原を、ウイルスやタンパク質ではなく、抗原となるタンパク質を発現する遺伝子を含む組換え DNA を用いています。

筆者らはまず、CVS (Challenge Virus Standard) 株由来の狂犬病ウイルス核タンパク質 (Rabies Virus N Protein、以下 RV-N とする) 遺伝子を組み込んだ、プラスミド DNA (以下 pcDNA-N とする) を作製しました。鶏を 2 羽ずつ非接種群 (対照群) 及び接種群 (グループ 2、3、4) に分け、接種群には 2 週間間隔で 8 回、pcDNA-N を胸部筋肉に接種します。4 週間目からは、1 群にはアジュバントとして完全フロイントアジュバントを用い (グループ 3)、もう 1 群にはアジュバントとして λ -カラギナンを用いています (グループ 4)。鶏卵は毎日回収し、卵黄の抗体価を ELISA により測定しました。

その結果、接種群で RV-N に対する抗体価の上昇が見られました。一般的に、アジュバントのない組換え DNA のみの接種で抗体価の上昇は生じませんが、本試験ではグループ 2 の鶏 2 羽の内、1 羽だけ抗体価の上昇が見られました。一方で、グループ 3 及び 4 については、2 羽とも抗体価の上昇がみられました。グループ 3 の抗体価はグループ 4 より速やかに上昇しましたが、グループ 4 の抗体価のピークはグループ 3 より高くなりました。

続いて、全ての群の卵黄から IgY を精製し、RV-N に対する親和性について、ELISA、ウェスタンブロットティング及びドットブロットティングで評価しています。ELISA の結果ではグループ 4 由来の抗体価が最も高く、一方で、ブロットティングの結果ではグループ 3 由来の IgY が最も高感度に RV-N を検出できることが分かりました。

本論文は、鶏への DNA 免疫による狂犬病 IgY の作製という萌芽的研究です。まだ ELISA やブロットティングで抗体価が評価されている段階で、発症予防における IgY の大量生産や活用までの道のりは長いと思われませんが、これからの研究成果に期待したいところです。

紹介論文書誌情報

Preparation of Anti-Rabies Virus N Protein IgYs by DNA Immunization of Hens Using Different Types of Adjuvants.

N. Kubo, et al.

J. Poult. Sci., **59**, 191-196, (2022)

(谷山 俊之)

検知犬による空港での新型コロナウイルス感染者の判別

新型コロナウイルス感染症(以下 COVID-19)の原因ウイルスの拡散を制限するために、感染者の早期かつ効率的なスクリーニングが必要であり、陽性者の迅速な隔離は重要です。現在実施されている COVID-19 診断検査のほとんどは、鼻咽頭スワブ或いは唾液を対象とした Reverse Transcription PCR(以下、RT-PCR)や、鼻咽頭抗原検査です。RT-PCR 及び抗原検査のための鼻咽頭スワブの採取は侵襲性と不快感を伴うこと、RT-PCR 検査では結果を得るのに時間がかかることが欠点ともいえなくもありません。

今回ご紹介する論文は、ヒトの汗の成分から新型コロナウイルスに感染すると検出できる特定の成分を検知するように訓練した犬(以下、検知犬)が、新型コロナウイルス(以下 SARS-CoV-2)陽性サンプルを高い感度と特異度で判別できるというものです。有症者 143 人と無症状者 192 人の計 335 人の患者から汗、唾液及び鼻咽頭スワブを採取し、検知犬(汗)検査と、RT-PCR 検査(鼻咽頭スワブと唾液)及び抗原検査(鼻咽頭スワブ)との判定結果を比較しています。なお、汗は医療用滅菌外科用圧縮ガーゼを被験者の脇の下に 2 分間挟んで採取しました。

全例(335 例)において鼻咽頭 RT-PCR による陽性判定は、有症者から 78 例、無症状者から 31 例の計 109 例でした。検知犬の感度は、鼻咽頭スワブ RT-PCR と比較して全体で 97 % (95 %CI: 92-99)、無症状者では 100 % (95 % CI: 89-100)に達し、特異度は全体で 91 % (95 %CI: 72-91)であり、無症状者では 94 % (95 %CI: 90-97) に達しました。鼻咽頭抗原検査と比較したところ、感度は高かったものの(抗原検査 84 %CI: 74-90, $p=0.006$)、特異度は低くなりました(抗原検査 97 % CI: 93-99, $p=0.016$)。著者らは、大量検体について迅速に結果を得る必要がある場合の抗原検査と同様に、犬の嗅覚による SARS-CoV-2 感染者の非侵襲的検出が鼻咽頭スワブ RT-PCR に代わる 1 つの選択肢となり得ると考察しています。

国内外の空港で麻薬や不審物の検知犬を見かけることがあります。新型コロナウイルスの空港検疫も、新型コロナウイルス感染者を検知犬が判別してくれると、時間や手間が短縮されることが期待されます。

紹介論文書誌情報

Diagnostic accuracy of non-invasive detection of SARS-CoV-2 infection by canine olfaction.

D. Grandjean, et al.

PLOS ONE, DOI: 10.1371/journal.pone.0268382 (2022).

(銘苅 愛)

外部精度管理調査から見た新型コロナウイルス PCR 検査実施機関における問題点

新型コロナウイルス感染症は未だに収束しておらず、社会経済活動への影響や医療機関のひっ迫などが問題となっています。新型コロナウイルスの PCR 検査を適切に実施することは、早期の正しい診断及び治療が可能となり、感染拡大を防止する上で非常に重要です。しかし、PCR 検査は地方衛生研究所、保健所、検疫所、民間検査機関、大学、医療機関等の多様な施設で行われているため、様々な機械装置や試薬等が用いられていることから、検査結果に何らかの影響を及ぼしているかも知れません。そこで、多様な PCR 検査における測定性能や施設間差の把握と改善を目的として、厚生労働省が「新型コロナウイルス感染症の PCR 検査等にかかる精度管理調査業務」の委託事業を行いました。ここでは、2020 年度の委託事業で実施された各検査機関の実態調査及び外部精度管理調査結果をまとめた論文を紹介します。

外部精度管理調査には公的な検査機関が 128 機関（地方衛生研究所 65 機関、保健所 49 機関、検疫所 14 機関）、医療機関が 310 機関、民間の検査機関が 107 機関（登録検査所 83 機関、臨時検査所 24 機関）、その他が 18 機関（研究所など）の計 563 機関が参加しました。精度管理調査用試料は増幅検出プロセスのみ及び核酸抽出・増幅検出の全プロセスを評価する 2 種類、各 3 濃度の計 6 試料とし、各施設で実施している PCR 検査の方法により使用する精度管理調査用試料や実施方法が指示されました。また、精度管理調査用試料の測定及び実態調査アンケートは 2020 年 11 月に実施されました。その結果、外部精度管理調査用試料の PCR 検査に対して、増幅検出プロセス試料で 99.3%、全プロセス試料で 98.0%であり、参加した 563 機関のうち 530 機関が全ての試料において正しい PCR 検査結果を報告しました。誤った結果を報告した 33 機関のうち、16 機関は感度が足りない同一のシステムを使用したことが要因とされました。残り 17 機関のうち、4 機関は検体の取り扱い失宜、報告書の記載ミスなどの検査前後のエラー、残り 13 機関は検出限界の未確認などによる誤判定と考えられました。また、実態調査アンケートの回答の結果も、PCR 検査導入時に検査法のバリデーションを実施した機関は 56.0%、ベリフィケーションを実施した機関は 48.0%、検出限界の評価を実施した公的な検査機関は 57.0%、その他の検査機関は 23.0%と少ない機関数でした。

新型コロナウイルス感染症の PCR 検査は様々な施設において、多種多様な測定装置や試薬で実施されています。しかし、実施機関の中には検査法の妥当性を十分に評価せずに検査しているケースも見受けられ、それが誤判定に繋がっている可能性もあることが今回の委託事業で判明しました。新型コロナウイルス感染症の PCR 検査に限らず、実施する検査においては事前にその妥当性をよく確認しておく重要性を再認識させられました。

紹介論文書誌情報

Nationwide external quality assessment of SARS-CoV-2 nucleic acid amplification tests in Japan.

H. Miyachi, et al.

Int. J. Infect. Dis., **115**, 86-92 (2022)

(中島 隆二)

暗所でも抗ウイルス効果を示す光触媒コーティング材の開発

COVID-19の原因ウイルスである SARS-CoV-2 は飛沫やエアロゾルを介した感染が広く知られていますが、公共施設の床や機材等の表面からも感染可能なウイルスが検出されており、付着ウイルスへの接触も感染拡大の一因として考えられています。付着ウイルスの消毒には、ウイルスタンパク質を変性させるアルコールや次亜塩素酸等の化学物質が広く用いられていますが、蒸発や分解により長期的な効果は期待できません。そのため、持続的な抗ウイルス効果を持ち、コーティング剤として利用できるものとして、固体の抗ウイルス性化合物の研究が行われています。その中でも光触媒作用によるウイルス不活化能を有する二酸化チタン (TiO_2) がその低い毒性や化学物質や熱に対する安定性などの面から有望視されています。しかし、 TiO_2 は紫外線下でのみ触媒活性を示すため、有人の環境では十分に抗ウイルス効果を発揮できない可能性が考えられます。

今回ご紹介する論文は、SARS-CoV-2 に対する不活化能を指標に紫外線を含まない室内白色光でも光触媒作用を示す TiO_2 と酸化銅ナノクラスター (Cu_xO) の複合体 ($\text{Cu}_x\text{O}/\text{TiO}_2$) を開発し、そのメカニズムを解明したものです。

作製した $\text{Cu}_x\text{O}/\text{TiO}_2$ についてウイルス不活化能を評価しました。 $\text{Cu}_x\text{O}/\text{TiO}_2$ をコーティング処理したガラス片及び非処理のガラス片に SARS-CoV-2 (野生株又は変異株 (α 、 β 、 γ 、 δ 株)) を滴下後、紫外線をカットした白色光 (1000 lx) を照射もしくは照射なし (暗所) の条件でウイルスカ価を測定しました。測定の結果、コーティング処理したガラス片は暗所条件では検証開始から 3 時間で、白色光照射時には照射開始から 2 時間で、ウイルスカ価が検出限界まで減少しました。一方、非処理のガラス片では白色光照射の有無にかかわらず、ウイルスカ価はほとんど低下しませんでした。さらに、コーティング処理したガラス片では、ウイルス感染に必須であるスパイクタンパク質やウイルス RNA の減少も確認できました。また、 $\text{Cu}_x\text{O}/\text{TiO}_2$ の遺伝毒性も極めて低いことが明らかとされました。

光触媒活性を有する TiO_2 と Cu_xO の複合体 ($\text{Cu}_x\text{O}/\text{TiO}_2$) は、暗所でも抗ウイルス効果を発揮し、可視光があれば抗ウイルス効果がさらに強くなることから、抗ウイルス材料として有人環境下の様々な物に持続的な抗ウイルス効果を付与することが期待できます。

紹介論文書誌情報

Inactivation of various variant types of SARS-CoV-2 by indoor-light-sensitive TiO₂-based photocatalyst.

R. Nakano et al.

Scientific Reports, 12, 5804 (2022).

(<https://doi.org/10.1038/s41598-022-09402-7>)

(佐々木 寧彦)

有効性**虫刺されにワクチンが効く？ 馬の昆虫刺咬過敏症のメカニズムと治療法**

虫刺されに悩まされるのは人間だけではありません。身体に止まった昆虫を、馬や牛が尻尾や脚を使って追い払う姿を見たことがあるのではないのでしょうか。

今回ご紹介するのは、馬の昆虫刺咬による過敏症のメカニズムと治療法についての報告です。昆虫刺咬による過敏症 Insect-bite hypersensitivity (以下、IBH)は、主に *Culicoides* 属(サシバエなど)による刺咬に対するアレルギーにより引き起こされます。IBHは強い搔痒感を伴う季節性再発性アレルギー性皮膚炎で、世界中の3%~60%の馬が罹患しており、過角化鱗屑、引っ掻きによる擦過傷、出血性痂皮形成など皮膚病変の臨床的徴候がみられます。IBHは多因子性かつ進行性のアレルギー疾患で、疾患の進行や慢性化の状態、アレルゲンへの曝露期間によってアレルギー機序が変化します。アレルギーはI型~IV型の4種類に分類されますが、IBHはIgEやIgGなどの血清抗体が関与する即時型のI型と、Th2細胞などの感作リンパ球が関与する遅延型のIV型の混合型です。なおI型は即時型ですが、反応後期にはTh2由来のIL-5が好酸球増加を誘発します。

予防には昆虫の刺咬から馬を守るフライラグの着用や防虫剤の施用が行われています。また治療にはシャンプーや、皮膚栄養剤、鎮痒剤等の局所療法、抗ヒスタミン薬又はコルチコステロイド等の対症療法が推奨されていますが、疾患の進行を止める治療法は開発されていません。

IBHの治療については、アレルゲン特異的免疫療法(ASIT)とアレルゲン非依存性アプローチの2つの方法が考えられていますが、これまでのところASITのIBH治療への有効性は実証されていません。これは、使用されるアレルゲンの品質が不安定であること、及び馬ではIgEレベルが非常に高く、競合するアレルゲン特異的IgGを十分に誘導できないことが原因であると考えられています。そこでスイス・チューリッヒ大学の研究者たちは、IL-5誘発性の好酸球増加又はIL-31誘発性のアレルギー性非ヒスタミン性搔痒症を標的としたアレルゲン非依存性アプローチに焦点を当て、IL-5又

は IL-31 を表面に持つ 2 種類のウイルス様粒子をベースとした治療用ワクチンの効果を検討しました。ワクチン接種により IL-5 又は IL-31 に対する自己抗体産生が誘導され、その結果、好酸球の増加や非ヒスタミン性掻痒症の抑制が期待できます。実際、ワクチン投与馬ではワクチン接種後に IBH 病変スコアが低下し、プラセボ投与馬と比較して臨床症状が有意に減少しました。このようなアレルゲン非依存性ワクチン接種が、将来的に有望な治療法になると考えられています。

昆虫刺咬性過敏症による強い掻痒感は馬だけでなく、犬や猫などのペットでも同様にみられます。今後温暖化で昆虫の分布が変化すると IBH の流行や深刻度も変化することが予想されます。IBH に悩まされる馬たちに、新しい治療方法が提供されることを願っています。

紹介論文書誌情報

Molecular mechanisms and treatment modalities in equine *Culicoides* hypersensitivity types.

A. Fettelschoss-Gabriel, et al.

Vet. J., DOI: 10.1016/j.tvjl.2021.105741 (2021)

(宮崎 ひとみ)

薬剤耐性

ヒトの健康、馬の健康、環境との関係～*Clostridioides difficile* 感染症～

Clostridioides difficile (以前の *Clostridium difficile*) はヒトの抗菌薬関連下痢症の最も一般的な原因菌です。抗菌薬使用後に発症し、軽度の下痢から腸管穿孔、巨大結腸症まで多様な *C. difficile* 感染症 (以下、CDI) を引き起こします。本菌の感染経路は主に院内感染や無症候キャリアとの接触と考えられていますが、2014 年の研究では豚と養豚家の対のサンプルから分離した株の関連性が確認された他、ゲノム研究により CDI が人獣共通感染症であることを示す有力な証拠も得られています。

今回ご紹介するのは、ワンヘルスの観点から馬の *C. difficile* 感染症についての見解を述べている総説です。馬は日本では競走馬や競技馬として知られていますが、欧米では犬・猫同様にコンパニオンアニマルとしても飼育されています。馬とヒトが近い関係にあり、馬の健康管理や QOL の向上のため、大きな馬用医薬品市場が形成されています。

馬において *C. difficile* は十二指腸炎-近位空腸炎、壊死性腸炎の原因として知られています。馬 CDI において最も認識されているリスクは、腸内細菌叢を乱す抗菌薬への曝露と、*C. difficile* に汚染された馬医療施設です。抗菌薬については、直接投与だけ

でなく間接的な曝露による影響も確認されています。マクロライドを投与された子馬が残留抗菌薬を過剰摂取したことより CDI 及び急性大腸炎に罹患した例や、配合飼料製造時に混入したテトラサイクリンによる成馬の大腸炎の発生も報告されています。また、*C. difficile* が残存する馬房への入院のような高い曝露状況も馬の CDI の危険因子です。

馬の CDI 経過は急速で、治療の遅れは重症化につながります。確定診断された CDI 症例の死亡率は最大 83% であり、迅速な検査・診断が求められます。標準化された検査手順は存在せず、*C. difficile* 検出と CDI の診断に利用される主な方法は、培養による菌分離、産生毒素を検出する酵素免疫測定法 (ELISA) 及び PCR 法の 3 つです。各検査方法の欠点を補うため 2 種類の検査法の組合せが提唱されていますが、これらの方法はヒト用に開発された方法であり、馬のサンプルでは検証が不十分です。

CDI 罹患馬の治療は、抗菌薬と支持療法の組み合わせが中心です。抗菌薬はメトロニダゾールが第一選択薬ですが耐性が指摘されています。この 20 年間のメトロニダゾールをはじめとする様々な抗菌薬耐性の明らかな増加に基づき、米国 CDC は *C. difficile* を地域社会に緊急の脅威をもたらす感染性病原体のトップ 5 に挙げています。

C. difficile は堆肥や根菜類から畜産物に至るまで幅広く検出されているだけでなく、動物とヒトで分子遺伝学的に近縁の菌株が確認されています。以前は動物のみで見られた株によってヒトの疾患が引き起こされたことは、CDI が人獣共通感染症である証拠であり、疾患を制御するための総合的なワンヘルスアプローチの必要性が浮き彫りにされています。今後、動物、ヒト、環境における *C. difficile* の動態がさらに明らかにされ、持続的で効率的な感染予防と制御戦略の策定が求められると指摘しています。

人獣共通感染症はヒト、動物両方にとって脅威であり、抗菌薬の不適切な使用は耐性菌の問題を引き起こします。自然界に広く分布する *C. difficile* をコントロールするためのさらなる調査が期待されます。

紹介論文書誌情報

Clostridioides difficile infection and One Health: an equine perspective.

N. M.R. Hain-Saunders, et al.

Environ. Microbiol., 24(3), 985–997(2022)

(宮崎 ひとみ)

その他

唐辛子の辛み成分であるカプサイシンが、ブロイラーの生産における新たな可能性を示す

鶏肉は、高栄養で低脂肪かつ価格が安いことから、世界市場で大きな需要があります。そのため、経済性を重視し、より大きな肉付きを求めた遺伝的改良は、総体重の増加や急速な成長率という結果をもたらした反面、免疫力を低下させ、様々な疾病のリスクとなる可能性があります。また、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進のために抗菌性飼料添加物が用いられていますが、薬剤耐性菌出現の対策として抗菌性飼料添加物に代わる資材についての検討も進んでいます。

今回ご紹介する論文は、唐辛子の辛み成分であるカプサイシンが、ブロイラーの成長成績、肉質、消化酵素の活性、腸の形態及び臓器指数に好影響をもたらすというものです。カプサイシンは、比較的低価格で入手できるマーケットがあります。また、ラットとハムスターにおいて、カプサイシンの混餌投与が、肝臓の相対重量、小腸の長さ、絨毛の構造にプラスの働きがあることが実証されています。

著書らは、1日齢のブロイラーのオスを4つの試験区に分け、対照区には無添加飼料、その他3つの区には、それぞれ飼料中のカプサイシン濃度が2 mg/kg、4 mg/kg、6 mg/kgとなるように調整した添加飼料を1日齢から42日齢まで給与し、その影響を観察しました。その結果、2 mg/kg区及び4 mg/kg区では、飼料要求率が低下し飼料効率が向上するとともに、空腸及び回腸内容物のリパーゼ、トリプシン及びアミラーゼといった消化酵素の活性も上昇していました。また、肝臓と小腸の発達を測定したところ、2 mg/kg区の21日齢で相対肝臓重量が増加し、2 mg/kg区及び4 mg/kg区の21日齢では空腸の絨毛の高さ及び幅が増加、さらに42日齢では空腸と回腸の長さが増加しました。ファブリキウス嚢については、2 mg/kg区の相対重量の増加もみられました。以上の結果は、カプサイシンが栄養素の吸収を向上させ、免疫機能の改善に役立つものであることを示唆しています。

近年の飼料価格の高騰に悩まされている農家にとって、飼料効率は最重要視すべき要素です。カプサイシンが、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を目的とした、抗菌性飼料添加物と同様の効果をもたらす可能性が示されたことで、将来的により安全で安価な畜産物の生産に繋がることを期待します。

紹介論文書誌情報

Effects of Capsaicin on Growth Performance, Meat Quality, Digestive Enzyme Activities, Intestinal Morphology, and Organ Indexes of Broilers.

Zhihua Li, et al.

Front. Vet. Sci., DOI: 10.3389/fvets.2022.841231 (2022)

(筑城 亮)

トピックス**ペットの5-フルオロウラシル曝露に関する米国 CVM からの注意喚起**

ヒトが使用している医薬品や食品の中には、ペットに強い有害作用をもたらすものがあることは、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抗悪性腫瘍薬として用いられている 5-フルオロウラシル (5-FU、5-fluorouracil) に関する米国動物用医薬品センター (CVM、FDA's Center for Veterinary Medicine) からの注意喚起情報です。

5-FU は DNA 合成を阻害して細胞増殖を抑制する作用がある化学物質で、注射薬として消化器系のがんの治療に、また軟膏として皮膚がんの治療に用いられています。一方、ヒトと動物での薬物代謝酵素系の違いなどから、ヒト用医薬品が動物に強い有害作用を示すことがあります。CVM は、犬が 5-FU 軟膏のチューブを噛んで 5-FU に非意図的に曝露され、重篤な中毒症状を示して安楽殺された事例を踏まえ、ペットオーナー、獣医師等に、5-FU 軟膏のペットに対する危険性についての注意喚起を行いました。犬の曝露経路はほとんどが軟膏のチューブを噛むことによるものですが、5-FU 軟膏を塗布したペットオーナーの皮膚を舐めることもリスクになるようです。また、医薬品製造業者に対しては、ペットが誤ってこの軟膏を舐めたりすると死に至ることがあるので使用や保管に注意するよう、5-FU 軟膏の容器に表示することを依頼したそうです。なお、今回の注意喚起は犬の事例に基づくものですが、猫も 5-FU に対する感受性が高い可能性があるそうです。

ヒトが使っているから、或いはヒトが食べているからということであまり安心しがちですが、ヒト用医薬品や食品が場合によっては動物に悪影響を及ぼし、最悪の場合は死に至ることもあるので注意が必要です。

紹介情報名

CVM Drug Safety Communication: Fluorouracil Products Used on People's Skin Can Cause Serious Reactions in Pets.

FDA CVM, 2022年9月7日情報

<https://www.fda.gov/animal-veterinary/cvm-updates/cvm-drug-safety-communication-fluorouracil-products-used-peoples-skin-can-cause-serious-reactions>

(宮崎 茂)

AMR 対策にはワクチンを－WHO のレポート

薬剤耐性（AMR）問題については、世界各国がアクションプランを策定して取り組んでおり、関連の情報は新動薬情報でもたびたびご紹介してきました。AMR 対策には、抗微生物剤の適正使用、新たな抗微生物剤の開発、ワクチンをはじめとする抗微生物剤以外の感染症予防・治療薬の開発などが重要ですが、今回ご紹介するのは、WHO が発表した AMR とワクチンに関するレポートです。

AMR 問題は細菌だけでなく、真菌、ウイルス、寄生虫などの病原体でも大きな問題で、これらの感染を防ぎ、感染しても症状を軽減する手段として、ワクチンは極めて有効なツールです。しかし、世界全体の AMR 関連死亡の原因となっている病原体のトップ6である、大腸菌、黄色ブドウ球菌、肺炎桿菌、肺炎球菌、*Acinetobacter baumannii*、緑膿菌のうち、有効なワクチンが開発されているのは肺炎球菌のみです。従って、有効なワクチンが開発されていない病原体に対するワクチン開発を加速する必要があります。ワクチンの開発には多額の経費と多くの時間を必要とします。このレポートでは、COVID-19 に対する mRNA ワクチンの事例を教訓にして、既存の枠組みを「破壊」する必要があるとしています。

一方、既存のワクチンに対しては、公平かつグローバルなアクセス、すなわち手頃な価格で誰でもワクチン接種を受けられるよう、取り組みを強化する必要があるとしています。

貧しい国の人たちはワクチンにアクセスできず、豊かな国の一部の人はワクチンを拒否しているという現状を踏まえ、ワクチンを本当に必要としている人たちがワクチン接種を受けられるような取り組みを進める必要があるでしょう。

紹介情報名

Urgent call for better use of existing vaccines and development of new vaccines to tackle AMR.

WHO, 2022年7月12日情報

<https://www.who.int/news/item/12-07-2022-urgent-call-for-better-use-of-existing-vaccines-and-development-of-new-vaccines-to-tackle-amr>

（宮崎 茂）

ペットへの生肉給与にご注意－薬剤耐性菌を拡散する可能性があります

もう一つ、AMRに関する話題をご紹介します。

ペットとして飼育されている犬や猫に、彼らが野生だった頃と同じものを食べさせるべきだとの考えから、生肉を与えるペットオーナーが欧米などで増えているようです。しかし、肉はペットやヒトに対して病原性を持つ細菌や寄生虫などに汚染されている可能性が高く、生のまま給与するとペットや飼い主へ危害を及ぼす可能性があることは、以前の新動薬情報でもご紹介しました。今回ご紹介するのは、ペットへの生肉給与によって薬剤耐性菌が拡散してしまう可能性があるという情報です。

ペットとペットオーナーの間では、日常のふれあいの中で細菌をはじめとする微生物が共有される（循環する）可能性が高いことが、これまでの研究で指摘されていました。最近、英国・ブリストル大学の研究者たちは、犬に生肉を給与すると、肉を汚染している薬剤耐性大腸菌が犬の糞便中に排泄されるという研究成果を発表しました。彼らの検討では、犬の年齢や生肉の給与期間に関わらず、犬が糞便に薬剤耐性菌を排泄する可能性があるそうです。この報告の著者たちは、犬への生肉給与は最善の選択ではなく、もし給与するのであれば、排泄物の処理に十分注意するよう助言しているそうです。

動物の肉や肝臓などは病原性のある微生物に汚染されている可能性があります。ヒトもペットに対しても、肉の鮮度（保存状態）に関わらず、生肉や加熱不十分の肉を食べない、食べさせないが基本です。

紹介情報名

Feeding dogs raw meat associated with increased presence of antibiotic-resistant bacteria.

EurekAlert!, 2022年7月20日情報

<https://www.eurekalert.org/news-releases/959258>

（宮崎 茂）

ヒトが牛乳を飲めるようになった理由—分子考古学の成果

人乳や牛乳をはじめ、哺乳動物の乳に含まれる唯一の糖は乳糖です。この乳糖を利用するためには、ラクターゼという乳糖を加水分解する酵素が必要で、哺乳中の動物では腸から分泌されています。離乳するとこのラクターゼの活性は速やかに低下し、成獣は乳糖を分解することができません。しかし、多くのヒトは成人になってもラクターゼ活性が高く、牛乳を飲むことができます。成体になってもラクターゼ活性を持続することをラクターゼ活性持続 (lactase persistent) と呼びます。一方、ラクターゼ活性が持続しない方々は、乳糖を分解できないため牛乳を飲むと下痢などを起こしてしまいます。これを乳糖不耐症 (lactose intolerance) と呼びます。

それでは、ヒトはどのようにしてラクターゼ活性持続を獲得したのでしょうか。今回ご紹介するのは、分子考古学 (molecular archaeology) の手法を用いた検討の成果です。分子考古学とは、考古学的資料の分子レベルでの分析によって文化や社会的活動の流れを解析する学問分野です。

英国・ブリストル大学の研究グループは、欧州の古代遺跡から発掘された土器片中の乳脂肪残留物の分析とともに、古代ユーラシア人のゲノムデータを利用して、牛乳の使用や人口規模などのさまざまな要因がラクターゼ持続性の獲得をどのように説明できるかをモデル化しました。このモデル解析の結果、古代人が感染症の流行や飢饉など、生存が脅かされる状況に置かれた時にラクターゼ活性持続の自然選択が起きていることが明らかになったそうです。これまでの仮説では、牛が家畜化されて牛乳の利用が増加するに伴い、自然淘汰によってラクターゼ活性持続形質が選択されてきたとされてきました。しかし、健康なヒトにとって乳糖不耐症はさほど大きなダメージとはなりません。研究者たちは、飢饉や感染症の流行で健康状態を崩している乳糖不耐症の人々が牛乳を飲むことが深刻な結果を招き、これがラクターゼ活性持続形質の選択につながったのではないかと考察しています。

今回の検討はあくまで欧州の状況に限られているので、明確な結論を得るためには他の地域でも同様の検討をする必要があるでしょう。各種の分析技術が高度化して分子考古学的解析がさらに進むと、これまで定説とされていた考古学的知見が、覆される事例がさらに増えるかもしれません。

紹介情報名

How humans' ability to digest milk evolved from famine and disease.

Nature News, 2022年7月27日情報

<https://www.nature.com/articles/d41586-022-02067-2>

(宮崎 茂)

コメから日本酒を作る際のデータも追加－EU が残留農薬加工係数データベースを更新

農産物の多くは、生ではなく何らかの加工を経て私たちの口に入ります。例えば小麦からパンを作る場合、玄麦を精麦してふすまを取り除き、製粉した小麦粉からパン種を作って焼きます。ふすま中の汚染化学物質は、精麦という加工で取り除かれます。また、パンを焼く過程で、汚染化学物質が熱分解することもあります。したがって、私たちが食品を介して摂取する汚染化学物質の量を見積もる（曝露評価といいます）ためには、農産物中の汚染化学物質が加工によってどの程度減衰（場合によっては増加）するかという情報が必要です。加工をとおしての汚染化学物質量の低減（又は増大）を示す指標として、加工係数（processing factors）があります。加工係数は、加工品中の当該化学物質濃度を未加工品中の濃度で除したもので、通常はさまざまな加工条件のシミュレーション実験で決まります。

欧州では、ドイツ連邦リスク評価研究所（BfR）が、農産物中残留農薬の加工係数のデータベースを2007年から公開してきました。その後、さらに充実したデータベースを作成するため、欧州食品安全機関（EFSA）がBfRに資金提供して共同で作業を進め、2018年にEFSAとしてのデータベースを公開しました。最近、このデータベースの最初のアップデート版が公開されました。

今回のアップデートでは、1,301件の加工処理試験のデータが追加されたそうです。追加された主な加工処理情報として、パーム油やパーム核油の生産、サトウキビからの砂糖の生産、コメからの日本酒の生産などが例示されています。

ちなみに、今回追加されたコメからの日本酒の生産（発酵という加工工程）における加工係数は、ピラクロストロビンという主に殺菌剤として用いられる農薬に対するものですが、我が国では、有効成分としてピラクロストロビン含む農薬は、イネに対しての適用はありません。

残留農薬に関するリスク評価及びリスク管理を的確に行うためには、このような基盤となる情報の整備が不可欠です。なお、データベースファイル（エクセル形式）は<https://doi.org/10.5281/zenodo.1488652>から入手できます。

紹介情報名

First update of the EU database of processing factors for pesticide residues.

EFSA Journal, 2022年9月13日情報

DOI:<https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2022.EN-7453>

（宮崎 茂）

編集後記

新動薬情報、2022年度第2号をお届けします。

今号から、ご紹介する論文の著作権により一層配慮するとともに、記事の内容を的確に表現した記事表題となるよう、記事の体裁を変更いたしました。

ところで、今号の新動薬情報の記事にもあるように、これまで定説とされていたことが、新しい知見によって覆ることが多々あります。多くの方が悩まされている腰痛の予防には良い姿勢が大事だと言われてきました。背中を丸めたり前屈みの姿勢をすることが腰痛につながるとアドバイスを受けたことのある人も多いと思います。私も猫背の傾向があるので、時々背筋を伸ばすよう注意してきました。しかし、最近の研究によると姿勢と腰痛には関連がないそうです (<https://theconversation.com/having-good-posture-doesnt-prevent-back-pain-and-bad-posture-doesnt-cause-it-183732>)。それでは腰痛を防ぐにはどうしたらいいのかという疑問が残りますが、「良い姿勢」は悪いことではないので、背筋伸ばしは続けようと思います。

編集委員長 宮崎 茂

新動薬情報 2022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 山田 俊治、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、宮崎 ひとみ