

新動藥情報

○●2013年 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

ご挨拶	1
文献抄訳	
【安全性・副作用】	
メロキシカムの犬に対する 6 カ月間口腔内スプレーによる経粘膜投与の対象動物安全性試験	1
【感染症】	
鶏肝臓のカンピロバクター菌数を減少させる方法としての凍結	2
驚き：2012 年のオーストラリアの Adelaide におけるサプライズ誕生日パーティでの鶏肝臓パテに関係したカンピロバクター感染の発生	3
セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera iberiensis</i>) のノゼマ微胞子虫 (<i>Nosema spp.</i>) 感染とその感染が群に対して与える悪影響について	4
【分析・残留】	
液体クロマトグラフィー・蛍光検出器と質量分析計によるハタネズミの組織中抗凝結性殺鼠剤の残留分析	6
【薬物動態】	
臨床的健康馬へのプレガバリン胃内及び静脈内単回投与時の薬物動態	7
【薬剤耐性】	
犬及び猫から分離された大腸菌及びシュードモナス属のチカルシリン及びチカルシリン/クラバラン酸に対する薬剤感受性	8
【飼料】	
アルバータ州 ピース地方におけるオオムギ飼料品種の栄養価の評価	9
エトキシキン：動物用飼料の抗酸化剤	10
【その他】	
豚肺炎の可逆的急性実験モデル：時間－臨床症状及び組織変化の相関	12
幼若ビーグル犬における血液学及び血液化学検査結果の背景データ	12
編集後記	14

題字：野田 篤（試験研究グループ長）

ご挨拶

弊所は、平成25年4月1日に名称を生物科学安全研究所に変更し、農畜水産物の生産から消費までの安全性の確保、人と動物の健康と環境を守る総合検査・試験・研究機関として生まれ変わり、一般財団法人として再出発しました。この新法人への移行に伴い、動物用医薬品等の安全性、有効性、環境影響、検査技術等に関する情報収集、調査、研究並びに専門的知見、検査技術等の普及事業については弊所独自の公益目的事業とし、不特定多数の利益にかなう方法でその推進を図っていくことになりました。その一環として、平成18年に刊行し動物用医薬品等の生物科学に関する論文を抄録した「動薬情報」は平成25年4月30日発行28-2号をもって発刊を中止し、今年度から「新動薬情報」として弊社ホームページへ掲載することになりました。これを契機に広範囲の関係者の皆様にご閲覧いただき、ご活用いただきますようご案内申し上げます。

一般財団法人生物科学安全研究所
理事長 萬 田 富 治

文献抄記

安全性・副作用

メロキシカムの犬に対する6カ月間口腔内スプレーによる経粘膜投与の対象動物安全性試験

Target animal safety study of meloxicam administrated via transmucosal oral spray (Promist[®] technology) for 6 months in dogs

J. E. Hare, et al.

J. Vet. Pharmacol. Therap., 36(4), 412-416

この試験の目的は、犬に6カ月間、メロキシカムの1、2、3及び投与最大量相当の5倍量を口腔内スプレーによる経粘膜投与における安全性を評価することである。犬は健康な40頭（雌雄各20頭）を、雌雄別に、水のみ投与群、メロキシカムTMOSの1、2、3及び5倍量群に無作為に振り分け、26週間1日1回投与した。犬について、飼料摂取量の測定、臨床観察及び投与部位の観察を毎日行った。その他、定期的に体重、身体検査、臨床病理検査、尿検査、頬部粘膜出血時間及び胃十二指腸内内視鏡検査を行った。投与終了時にすべての犬について、肉眼的剖検を行い、病理組織学的検査は、対照群と5倍量群の全頭並びに他の群の一部の犬の組織について行った。

その結果、メロキシカム投与群は対照群に比べて嘔吐、軟便、下痢あるいは血便等の胃腸障害を示唆する変化が高頻度で認められた。頬粘膜出血時間は、対照群との比較で有意な延長が認められる時点もあったが、用量依存性は認められなかった。臨床病理学検査で統計学的に有意差が認められた項目もあったが、毒性学的影響は認められなかった。その他、投与部位、飼料摂取量、体重、身体検査、尿検査、内視鏡検査、肉眼的及び組織学的病理検査に変化は認められなかった。 (銘苅 愛)

感染症

鶏肝臓のカンピロバクター菌数を減少させる方法としての凍結

Freezing as an intervention to reduce the numbers of campylobacters isolated from chicken livers

D. Harrison, et al.

Lett. Appl. Microbiol. (2013) doi:10.1111/lam.12098

[緒言]

スイスでは季節によって10から100%まで変動しながら、カンピロバクターは鶏肝臓から1g当たり 5×10^4 CFU程度分離される。季節性の説明はないが、米国の鶏の肝臓の調査では初期には48%、最近では77%の陽性率であった。ポーランドでは新鮮肝臓の陽性率は31%で、チリでは凍結肝臓で陽性率93%であった。これらの研究は鶏の肝臓は日常的にカンピロバクターに汚染されていることを示している。従って、鶏肝臓からカンピロバクターを除去するために必要とされる調理条件は少なくとも2分間70°C以上の内部温度と決定されている。調理不十分な肝臓は消費者の好みに答えるようにピンク色であるとの観察も報告されている。もし肝臓を長く調理しすぎると消費者の好みに合わない灰色になる。仕出し業者が肝臓をピンクに保って消費者を誘うことは、鶏肝臓料理の消費と関係し、UKにおけるカンピロバクター症の発生に貢献している。

十分な調理はカンピロバクターを殺菌するが、肝臓の食感に有意なインパクトを与えない個々の細菌を制御する他の方法がある。もし鶏肝臓が冷蔵庫で24時間解凍される前に家庭や仕出し業者の冷凍庫と似た選択した温度で1週間冷凍されたら、カンピロバクター生菌数の減少に効果があるか検証した。さらに、冷凍、凍結融解、再冷凍の効果も報告する。

[材料、方法、結果]

自然にカンピロバクターで汚染された鶏の生肝臓63検体がUKの小売店から購入された。それぞれの肝臓は細切(0.5×0.5×0.5cm)され、これらの25g分を集めて1検

体として試験した。これらの検体は-15℃と-25℃で24時間と7日間凍結された。肝臓のカンピロバクター生菌数が、24時間或いは7日間凍結の直前と直後、そして融解後の3日間の冷蔵保存中に毎日測定された。24時間、-25℃の凍結はカンピロバクター生菌数を1g当たり2log減少させた。24時間、-25℃の凍結、冷蔵庫での一晩の融解そして-25℃の再凍結は3logカンピロバクター生菌数を減少させた。カンピロバクター生菌数の減少は1回の凍結より2回凍結において有意に大きかった。

[まとめ]

我々の所見は汚染鶏肝臓が凍結されればカンピロバクター生菌数を有意に減少できることを示している。食鳥処理場で集められた肝臓すべてを凍結しているUKの処理工程が幾つかある。このようにして、大きな経済的インパクト無しにすべての食鳥処理場の日常作業の一部として肝臓を凍結することは無理な話ではない。肝臓が不十分に調理されることによって病気を減少できないので、二度の凍結は有意義であるとの忠告は公布できるであろう。

◎牛の肝臓の生食は腸管出血性大腸菌O157による食中毒対策として2012年に禁止されたが、鶏の肝臓も禁止の対象として考えてもいいのではないか。日本でもそのような動きはある。(中村 政幸)

驚き：2012年のオーストラリアのAdelaideにおけるサプライズ誕生日パーティでの鶏肝臓パテに関係したカンピロバクター感染の発生

Surprise: Outbreak of Campylobacter infection associated with chicken liver pate at a surprise birthday party. Adelaide, Australia, 2012

A. Parry, et al.

Western Pac. Surveil Response J. 3(4), 16-19 (2012)

[緒言]

2012年7月27日に伝染病対策センター南オーストラリア支所に2012年7月14日にレストランでのサプライズ誕生日パーティにおいてカンピロバクター食中毒が疑われているとの届出があった。後向きコホート研究が57人に対して実施された。調査目的は人、時間、場所を決定し、感染源、更なる発生を阻止するために施設の改善方法を明らかにすることである。

[方法]

質問状によって、イベント前後の人的情報、個人や世帯における胃腸炎、出席したパーティや他のイベントにおける料理や飲み物の消費などの情報が集められた。医療情報や入院情報も集められた。ゲストの接触情報もパーティ計画者から提出された。

質問が経験を積んだ面談者によって電話や質問状によって完璧に実施され、全ての質問が14日以内に完璧に終了した。

2012年7月14日の誕生日パーティにおいて料理と飲み物を消費しその後下痢になった人(24時間以内に3-4回の軟便をした人)全てが同定された。

[結果]

57人全てが質問に答えた(応答率100%)。そのうちの15人が該当した。流行曲線は発病の迅速さを表し、2人はパーティの夜に、5人は翌朝早くに病気を報告した。15人中8人は病院へ行き、そのうちの3人は検便用検体を提供した。3人の糞便全てが培養によってカンピロバクター陽性となり、そのうちの1検体が *Campylobacter jejuni* と同定された。1人が入院した。

下痢後、15人全てに最も共通した症状は腹痛(85.7%)で、嘔吐は報告されなかった。回復までに要した日数の平均は8日であった。注文した鶏肝臓パテの消費は病気と有意に関係した(相対リスク:16.7%、95信頼期間:2.4-118.6)。環境検査チームがパテに用いた肝臓は調理中に炒められたが、正確な調理時間は記録されていなかったことを突き止めた。

[論議]

肝臓は内部も外部もカンピロバクターに汚染されうると報告されている。鶏肝臓中のカンピロバクターは中心温度が70-80℃に達した後2-3分間調理することによって減少できる。レストランはパテを作る前に肝臓を炒めるだけで、大量のパテを作りバッチとして保存していると報告した。パテの多数のバッチが夕方に提供され、そのうちの一部が汚染され、他は汚染されていないと考えられる。鶏肝臓の不十分な調理はこの事例における最も重要な原因因子であろう。本事例ではパーティ終了後の早い時期の発生となりカンピロバクター症の通常の間隔より短時間であり、たぶんパテ中に高濃度のカンピロバクターが存在していたか、カンピロバクター株の病原性が増強していたのであろう。

多数のカンピロバクターの届出の中から食中毒を同定するために、カンピロバクター一分離株の日常的な型別が勧告される。

◎鶏肝臓を用いた料理は世界中で食されているようである。適切な調理が望まれる。

(中村 政幸)

セイヨウミツバチ (*Apis mellifera iberiensis*) のノゼマ微胞子虫 (*Nosema spp.*) 感染とその感染が群に対して与える悪影響について

Nosema spp. infection and its negative effects on honey bees at the colony level

C. Botias, et al.

Vet. Res., **44**(25), 1-14 (2013)

〔緒言〕

ノゼマ症はミツバチが微胞子虫である *Nosema apis* 及び *Nosema ceranae* に感染しておこる病気で、バロアダニ *varroa deisructor* による寄生バローシスと並んで最も一般的かつ被害の大きなものである。微胞子虫はミツバチ消化管の中腸上皮細胞に侵入、増殖したのち感染力のある胞子を再生成、放出して感染を拡大していく。

Nosema apis に感染すると、感染した働き蜂成蜂寿命の短縮、冬季の群消滅率の増加、群勢及び生産性に対する悪影響があることがこれまでに報告されている。しかし1996年にトウヨウミツバチのノゼマ症病原体として初めて報告され、セイヨウミツバチへの感染が2007年に初めて報告された *Nosema ceranae* に感染しておこるノゼマ症（ノゼマ症タイプC）については、その症状について蜂群崩壊症候群との関連への興味などから個体に対する感染毒性（致死性）についての報告が多く、蜂群の群勢や生産性についての報告はほとんどない。そこで我々は *Nosema ceranae* へのセイヨウミツバチの感染が、群の強さや生産性に与える影響に注目し、この病気が養蜂業の収益性や受粉者としての蜂の受粉能にどのような影響を与えるかを考察した。

〔方法と結果〕

自然にノゼマ病に感染しているセイヨウミツバチの蜂群50群を用いて、無作為に10群ずつ無処理群、砂糖水給餌群（溶媒対照）、フマギリンという微胞子虫に対する薬剤を1回投与したもの、2回投与したもの、3回投与したものの5区に分けた。それぞれの区についてハチの感染率（PCRを用いて）、群の強さ（成蜂生産力と幼虫生産力）、ミツバチの生産量を調査した。ハチの感染率は、薬剤を投与した群では投与後に感染率が低下することが観察された。また蛹の巣板面積や幼虫の巣板面積は薬剤投与により増加すること、蜂蜜生産量も投与群で増加することが観察された。

〔考察とまとめ〕

無処理及び砂糖水給餌群において感染率は常に高く、成虫の死亡率が高いことが結果から考察された。成虫死亡率の高さが幼虫生産の亢進を引き起こしつつ蜂蜜生産量の低下を引き起こし、結果として蜂群に悪影響を与えていることが観察されたが、フマギリンという薬剤の施用がその影響を抑制し状況を改善する効果があることも同時に示された。

◎これまで知見がほとんどなかった、*Nosema ceranae* がセイヨウミツバチの蜂群強度や蜂蜜生産性に及ぼす影響に関する報告である。しかし、*Nosema ceranae* の病原性に関する情報は不十分である。また、*Nosema ceranae* に対するフマギリンの効果については、否定的な報告もある。*Nosema ceranae* の病原性や生産性への影響の解明と効果的な防除法に関して、さらなる研究を期待したい。（中村 佳子）

分析・残留**液体クロマトグラフィー・蛍光検出器と質量分析計によるハタネズミの組織中抗凝結性殺鼠剤の残留分析**

Analysis of anticoagulant rodenticide residues in *Microtus arvalis* tissues by liquid chromatography with diode array, fluorescence and mass spectrometry

J. Bernal, et al.

J. Chromatogr. B, 925, 76-85 (2013)

[目的]

抗凝結性殺鼠剤は、齧歯動物（特にハタネズミ）による作物被害を減らすために、特にスペインで使用されている。しかし、継続使用により、殺鼠剤に対して致死量の25倍まで耐性を獲得した種も存在するようになったため、使用制限だけではなく他の生物への影響も懸念された。それにより、殺鼠剤の残留分析は必須と考えられた。

従来報告されている液体クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィーを使用した分析では、低濃度の定量が困難であった。そのため、本研究では液体クロマトグラフィー・質量分析計を使用したハタネズミの肝臓、腸及び筋肉中のクロロファシノン（CP）、ブロマジオロン（BD）、ジフェナコウム及びブロジファコムの分析法の確立を目的とし、蛍光検出器を用いた方法と比較した。

[方法]

試料 50 mg にメタノール 5 mL を加えて振とう抽出し、遠心分離を行い、得られた上清を乾固し、残留物に 1 mL の肝臓はメタノール、腸及び筋肉は移動相で溶解した。

HPLC 条件：カラム；Gemini C₁₈ 110A（150×4.6 mm、粒子径 5 μm）、ガードカラム；Gemini C₁₈（4×3.0 mm）、流速；1 mL/min、注入量；20 μL、移動相；30 mM ギ酸アンモニウム（pH6.5）；メタノール（26/74）、カラムオープン温度；25°C

蛍光検出器：励起波長；263 nm、蛍光波長；390 nm

質量分析計：イオン化法；ESI ネガティブモード

[結果・考察]

質量分析計での分析には内標準物質としてフロクマフェンを用いた。又、イオン化阻害が確認されたため、定量にはマトリックス検量線を用いた。

3 濃度、試行 3 回の添加回収を行った結果、ともに高い回収率及び変動係数を得たが、蛍光検出器においての定量限界 33~89 μg/kg に対し、質量分析計では 2.0~4.6 μg/kg であった。蛍光検出器を使用することでマトリックスの影響を受けずに定量を行えるかもしれないが、質量分析計を使用した際マトリックス検量線を用いる事により、短時間の分析方法で高感度な結果が得られた。

また、ハタネズミの 30 組織サンプル（肝臓、腸及び筋肉）を分析したところ、他の

生物に影響ないと考えられるが、8つの肝臓試料からCP、BDが蛍光検出器では検出不可能な濃度が検出され、今法の有用性が確認された。

◎殺鼠剤は、国内でも家畜の誤食による問題が生じている。今回のようにさらなる高感度化が必要である場合の目的に応じた分析装置の選択は非常に重要であると感じた。

(伴瀬 恭平)

薬物動態

臨床的健康馬へのプレガバリン胃内及び静脈内単回投与時の薬物動態

Pharmacokinetics of single-dose intragastric and intravenous pregabalin administration in clinically normal horses

K. R. Mullen, et al.

Am. J. Vet. Res., 74 (7), 1043-1048 (2013)

[目的]

馬の神経因性疼痛の治療に有効と考えられるガバペンチンは、生物学的利用能が低いという問題があるのに対し、プレガバリンは、ガバペンチンと比較して人において有益な薬物速度論的特性を示しているため、馬においてもよく吸収され効果的である可能性がある。

馬におけるプレガバリンの薬物動態の調査はまだされていないことから、本研究では、臨床的に正常な馬における経鼻胃チューブを用いた胃内投与又は静脈内注射による単回投与後のプレガバリンの薬物動態を評価し、胃内投与後の様々な投与計画のための定常状態の血中濃度を予測することを目的とした。

[方法]

試験は、12～19年齢、体重509～600kgの健康な成熟した雌馬5頭を用い、クロスオーバー法の第1期として経鼻胃チューブを用いてプレガバリン4.1 mg/kg (4.0～4.3 mg/kg) を投与し、3週間のウォッシュアウト期間後、同用量を静脈内投与で行った。投与後0～36時間に採取した血漿中のプレガバリン濃度は、超高速液体クロマトグラフトリプル四重極タンデム質量分析計を用いて測定した。薬物動態の変数は、ノンコンパートメント解析によって評価した。

[結果]

胃内又は静脈内投与後に穏やかな鎮静作用が2頭で観察された。静脈内投与した全ての個体で穏やかで一時的な痙攣やフレーメン反応を含む行動異常の兆候が観察された。

薬物動態パラメーターの中央値（範囲）は、胃内投与後では、最大血中濃度が 5.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (4.4~6.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、最大血中濃度到達時間が 1.0 時間 (0.5~2.0 時間)、排出半減期が 8.0 時間 (6.2~9.4 時間)、無限時間までの時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-\infty}$) が 47.2 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ (36.4~58.4 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$) であった。静脈内投与後では、初期濃度が 22.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (19.8~27.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、排出半減期が 7.74 時間 (6.94~8.17 時間)、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ が 48.3 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ (44.8~57.2 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$) であった。胃内投与における生物学的利用能は 97.7% (80.7~109.8%) であった。胃内投与による投与間隔を 8 時間とした際の定常状態の血漿中濃度は 5.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (2.6~7.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$) と推定された。

[考察]

シミュレーションによる 8 時間毎の胃内投与では、プレガバリンの定常状態の血中濃度は、人で報告された治療域内にあった。この適用の治療濃度及び安全性は馬では確立されていないが、人では 29~66.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の血中濃度で中毒症状を示すと報告されている。本研究の結果から胃内単回投与では、4 時間で人での治療域に達する可能性が示唆され、生物学的利用能はガバペンチンより高かった。しかし、馬におけるプレガバリンの安全性及び効能を決定するためには詳細な検討が必要である。

◎ 本研究により馬におけるプレガバリンの経口投与の薬物動態が明らかにされた。安全性及び効能を担保するために更なる研究が望まれる。 (小濱 純)

薬剤耐性

犬及び猫から分離された大腸菌及びシュードモナス属のチカルシリン及びチカルシリン/クラバラン酸に対する薬剤感受性

In vitro susceptibilities of feline and canine *Escherichia coli* and *Pseudomonas* spp. isolates to ticarcillin and ticarsillin-clavulanic acid

A. B. Bennett, et al.

Aust. Vet. J., 91(5), 171-178 (2013)

[緒言]

各種疾病に罹患した犬及び猫から分離された大腸菌及び犬から分離されたシュードモナス属菌についてチカルシリン及びチカルシリン/クラバラン酸 (T/C) に対する薬剤感受性を調査した。

[方法と結果]

148 (犬尿由来83、猫尿由来65) 株の大腸菌及び、犬由来61株のシュードモナス属菌について、ディスク拡散法及びE-Testによる薬剤感受性試験を行った。

大腸菌の92%（ディスク法）並びに91%（E-Test）、犬から分離されたシュードモナス属菌の90%（ディスク法）並びに82%（E-Test）はT/Cに対して感受性であった。犬の外耳道及び鼓膜から分離されたシュードモナス属菌のT/Cに対する耐性率はディスク法で12%、E-Testでは23%だった。また、猫由来大腸菌のT/Cに対するMIC₅₀は犬由来大腸菌のそれと比較して著しく低かった。

チカルシリンとクラバラン酸の合剤は、*in vitro*で大腸菌に対しては著しい抗菌効果が認められたが、シュードモナス属菌に対しては、チカルシリン単体で使用した場合と抗菌作用で大きな差はなかった。

[結論]

T/Cは犬及び猫の大腸菌による疾患や、犬のシュードモナス属菌による疾患の治療に効果が期待できる薬剤であるが、薬剤耐性菌の選択を最小限にするためにも、十分考慮したうえで治療に使用すべきであろう。

◎ チカルシリン/クラバラン酸は未だ日本の獣医領域では使用していない薬剤であり、これからの使用に対して注意を促す上でも重要な論文である。 （丸山 賀子）

飼料

アルバータ州 ピース地方におけるオオムギ飼料品種の栄養価の評価

Evaluation of forage type barley varieties for forage yield and nutritive value in the Peace Region of Alberta

K. S. Gill, et al.

J. Agri. Sci., 5(2), 1916-9760 (2013)

[緒言]

西カナダの肉牛生産においてオオムギ品種（*Hordeum vulgare* L.）は主要な飼料作物である。その粗タンパク量はエンバク、ライ小麦、春小麦よりも多く、消化率などの品質も、他の小穀物に比べ上質である。そのため、出荷前の肥育牛に飼料として用いられる機会は増えている。しかし、西カナダでの肥育牛生産でオオムギ栽培の適合性や栄養価についてはあまり調査されていない。この研究は西カナダアルバータ州ピース地方のオオムギ品種の収穫量、栄養価を特定することを目的として実施された。

[方法と結果]

2009年から2011年に西カナダアルバータ州ピース地方で、オオムギ12品種（二条オオムギ6品種、六条オオムギ6品種）の収穫量と栄養価を調べた。収穫量は品種により異なった；二条オオムギの5品種の収量は六条オオムギより有意に多かった。可

消化飼料エネルギー、可消化粗タンパク、乾物摂取量は2010年の結果が2009年と2011年のものに比べ有意に高かった。また、これらの高品質のオオムギの内の上位3位は二条オオムギ品種だった。

[考察とまとめ]

高品質試料、十分なエネルギー量、粗タンパクを伴った穀類が肉牛生産において重宝される。二条オオムギ品種は六条オオムギ品種と比較して、収穫量は多かった；ピース地方では二条オオムギ栽培は六条より適しているのかもしれない。またオオムギの丈の長さは乾物収穫量と有意に相関関係にあった。作物の丈は飼料作物において遺伝学的な品種改良において重要な形質ではないかと考えられた。

タンパクについてはすべての品種で妊娠肉牛のNRCが提示する要求量を満たしていたが他州で調査された粗タンパク量より低かった；この差は土壌の組成、作物の管理、天候に作用されたものだと考えられた。また、エネルギー摂取量は肉牛生産において最も重要である。オオムギ品種は2産以上の繁殖肉牛の妊娠期と哺乳期の要求量を満たしていた。ピース地方では、特に冬季においてオオムギ品種は重要な飼料として役割を果たすのではないかと考察された。

◎肉牛生産者にとって冬季の飼料確保は重要であるが、本研究で調査されたオオムギの有用性が興味深かった。 (馬場 光太郎)

エトキシキン：動物用飼料の抗酸化剤

Ethoxyquin: An antioxidant used in animal feed

A. Błaszczyk, et al.

J. Food Sci., **925**, 76-85 (2013)

動物用飼料には、脂質の過酸化を防ぐためにエトキシキン (EQ)、BHT、BHA等の合成酸化防止剤が使用されている。人が直接摂取する食品 (スパイス等一部食品を除く) には用いられていないが、あらゆる動物種の試料中に添加されているため、人にも暴露されている。1980年代にEQの安全性をアメリカのメーカーで調査したが、動物やEQに暴露されるような職種の人に有害効果が認められた。本論文は、EQの特性、代謝、毒性、発がんの可能性及び酸化防止活性に関する総論である。

[EQの物理的、化学的性質]

EQは、1921年に初めて合成されたもので、高純度のEQは、薄黄色の液体であるが、酸素に触れると褐色に変化する。光と空気により重合化する。

[生体内分解]

EQは、実験動物では消化管から速やかに吸収され、肝臓、腎臓及び脂肪組織に分

布する（魚は筋肉にも分布）。そして、主に尿中から代謝物となって排泄される。代謝物は、動物種により異なり、そのうちに何種類かについては同定されている。さらに、サケ類では、長期にわたって暴露された場合、EQ だけではなく脱エチル EQ 体 (DEQ)、キノニンミン体 (QI)、EQ ダイマー体 (EQDM) が確認されている。

[EQ の抗酸化活性]

EQ の高い抗酸化作用は、その化学的特徴だけではなく、EQ の酸化物も抗酸化力を持つことにある。EQ は、酸素存在下で酸化され、ラジカル体となり、さらに酸化されると共に、これは非酸化条件下では脱ヒドロキシ脱メチル体や EQDM となり安定体となる。さらに QI、EQ ニトロオキシド体等にも強い抗酸化作用が確認されている。

[EQ の有害作用；in vivo 及び in vitro 研究]

EQ のプロオキシダント活性とそれに不随した毒性に関する研究が in vivo と in vitro の両方で実施された。イヌが最も EQ の有害効果に対する感受性が高いことがわかった。イヌ及び実験動物による研究によると、EQ は非経口的に投与されない限り、急性毒性はほとんどないことが明らかとなった。一方で、細胞レベルにおいても EQ の有害作用は認められており、腎臓の Na^+ , K^+ -ATPase 活性を阻害する、細胞内のエネルギー産生過程に影響を与えることが示されている。EQ は、既存の発がん物質によって誘導された変異を増強、阻害の両方が報告されている。

[EQ のアナログ及び誘導體]

Koning の論文において、9 種の EQ アナログについて EQ の抗酸化効果と比較された。また、2000 年に EQ を骨格とした新規抗酸化剤が合成され、生物学的特性について検討された。

[食品安全面]

畜産物中の EQ 含有量は残留基準より低いですが、EQ 酸化物類については、規制されていない。アトランティックサーモンに 12 週間 EQ 含有飼料を投与した後の筋肉中には、EQ、EQ 脱エチル体、QI 及び EQDM の 4 種が確認された。EQDM は EQ の主代謝物であり、その毒性は動物、人共に明らかになっていないが、EQ よりも半減期が長く、最近の研究で魚組織中に存在することがわかってきているので、EQ だけではなく、EQDM についても規制されるべきである。

◎EQ については、日本においても注目されているが、代謝物の毒性についてはまだ不明な点が多いため、さらに明らかになることが望まれる。 (薄井 典子)

その他**豚肺炎の可逆的急性実験モデル：時間－臨床症状及び組織変化の相関**

An acute reversible experimental model of pneumonia in pigs: time-related histological and clinical signs changes

A. Villarino, et al.

J. Vet. Pharmacol. Therap., 36(3), 241-247 (2013)

この試験は、*Escherichia coli* 0111:B4 のリポポリサッカライド(以下、LPS-Ec と略す)を気管内に処理した豚における生存率、臨床反応並びに肺の肉眼及び組織学的変化を評価することを目的に実施した。

健康な豚を 3 群に分けた。すなわち、(1) 非処理群 (N=1)、(2)LPS-Ec-T1 群(1mg/mL を 10mL/豚で処理) (N=7)及び(3)LPS-Ec-T2 群(0.5 mg/L を 10 mL/豚で処理)(N=6)である。各群 2 頭を LPS-Ec 処理後 24 時間(T2 群のみ 3 頭)、48 時間及び 144 時間に安楽死させた。LPS-Ec 処理群は、臨床症状として咳や重篤な症状は認められず、死亡もなかった。肉眼病理学的検査で肺の中葉に暗赤色化が認められた。組織学的には、その主な変化は肺胞と間質の炎症で、好中球とマクロファージの浸潤であった。これらの所見は、LPS-Ec 処理後 24 時間、48 時間及び 144 時間の 3 時点での経過に伴って軽減し可逆的であった。細胞浸潤の最高レベルは LPS-Ec 処理後 24 時間に認められた。また、臨床徴候を点数化して調べたところ、LPS-Ec 処理後 3 時間及び 5 時間で最も高得点であり、その主な症状は深大呼吸であった。今回の LPS-Ec 処理は、豚の急性肺炎の再現モデルとして利用可能であると思われる。(山本 譲)

幼若ビーグル犬における血液学及び血液化学検査結果の背景データ

Background data for hematological and blood chemical examinations in juvenile beagles

T. ISHII, et al.

EXP. Ani. 62 (1), 1-7 (2013)

[緒言]

近年の幼若動物用医薬品開発の発展に伴い、幼若動物にのみ毒性が発現する可能性を調査するため、幼若動物を用いた毒性試験が注視されている。毒性試験の血液検査は異常を検知する指標であるため、正確な毒性評価のためには蓄積された背景データを用いる必要があるが、犬の年齢に伴う血液データの変化を示した報告は少ない。ここでは、健康な幼若ビーグル犬の有益な背景データを得るために、毒性試験の血液学及び血液化学データをまとめ、さらに成犬ビーグル犬との比較を行った。

[方法]

ここでは、株式会社ボゾリサーチセンターで実施した毒性試験（2006年～2011年）の対照群動物を用いた。動物数は0カ月齢で12頭、1カ月齢で4～39頭、2カ月齢で20～76頭、3カ月齢で5～16頭、6カ月齢で220～1,128頭であった。血液は、一晚絶食後、頸静脈又は橈側皮静脈から採取した。抗凝固剤としてEDTA-2K、3.8%クエン酸ナトリウム溶液又はヘパリンナトリウムを用途に応じて用いた。測定機器は血液検査システムADVIA 120（シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社）、血液凝固自動分析装置ACL 100（インスツルメンテーション・ラボラトリー社）、生化学自動分析装置TBA-120FR（東芝メディカルシステム株式会社）を用いた。

[結果及び考察]

血液学検査では、0～2カ月齢でRBC、Hg、Ht及びMCHCが増加し、MCV、MCH、Ret及びWBCが減少した。白血球百分率は、明確ではないが月齢とともに減少する傾向が認められた。PLTは、0～2カ月齢が6カ月齢より高値を示した。PT及びAPTTは、月齢による違いは認められなかった。血液生化学検査では、AST、ALT、CRE、TP及びALBが増加、CPK、GLU、T-CHO、TG、K、Ca及びIPは月齢とともに減少する傾向が認められた。ALPは0～3カ月齢にかけて増加するが、6カ月齢では減少した。その他、LDH、BUN、Na及びClは、月齢による違いは認められなかった。

犬の血液検査データは成長とともに著しく変化することが知られている。本報告の結果は、既知の文献値と概ね類似した結果となった。Rossetらは2012年にボルゾイ及びビーグルの血液データ変化（0～8カ月齢）を報告し、臨床獣医師は検査結果の誤った解釈を避けるために2カ月齢までの血液検査データの変化を認識しておくべきだと強調している。また、毒性学者も血液検査結果による毒性評価するとき、慎重な判断が求められる。

◎ビーグル犬の月齢によって変動する血液検査結果を示しており、有益な文献である。動物の血液検査は標準化されておらず、測定施設によって数値に違いがあることが否定できないのが現状であるが、今後もこのような文献に注目していきたい。

（永田 尚子）

編集後記

これまで発行していた動薬情報との編集の違いについて述べます。

まずは、迅速性です。従来ですと原稿を集め編集後に、冊子体なので印刷に回すための処理や実際に製本されたものを発送するまでにかかなりの時間がかかっていました。これからはホームページに掲載することになりますので、編集終了と同時に掲載されることになり、大幅に迅速化が可能となりました。また、読んで頂く方々の範囲も冊子体とは異なり、安全研のホームページからのリンクですので、多くの不特定多数の方々にまで広範囲に広がります。従って、安全研のホームページから新動薬情報が閲覧出来ることを周知する必要があります。皆様方におかれましても、普及にご協力頂きますようお願い申し上げます。

一方、編集委員も一新し、新たな編集方針で実施することにし、出来るだけ多くの研究所員に翻訳を依頼することにしました。その結果、翻訳する専門分野が増え充実した内容になってきていると感じています。また、将来的には、旧動薬情報は年4回の発行でしたが、新動薬情報では年6回の更新を行う予定にしております。

以上のように、これまでの動薬情報より充実した内容で、迅速に掲載いたしますので、閲覧の程、よろしくお願いいたします。

編集委員長 中村 政幸

新動薬情報 第1号

編集：新動薬情報編集委員会

編集委員 委員長 中村 政幸

委 員 山本 譲、福田 苗美、山口 真樹子、薄井 典子、宮川 朋彦、
佐藤 彩乃、馬場 光太郎、小川 友香