

# 新動薬情報

○●2015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

## 【薬物動態】

ニジマスにおけるプロポフォールの薬浴後の薬物動態・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

## 【感染症】

牛白血病ウイルス伝播リスクにおける近接した感染牛の役割・・・・・・・・ 2

豚増殖性腸炎弱毒生ワクチンは攻撃後の排菌を抑制することなく急性相反応及び細胞性免疫を誘導する・・・・・・・・・・・・・・・・ 3

日本における犬のバベシア、ヘパトゾーン、エールリヒア及びアナプラズマ原虫感染の分子疫学的調査・・・・・・・・・・・・・・・・ 4

2013 年にスペインで発生した輸入動物における狂犬病事例へのワンヘルスアプローチによる対応・・・・・・・・・・・・・・・・ 5

## 【残留性・分析法】

動物由来食品中の残留農薬分析のための QuEChERS 法に基づくモジュール化前処理法・・・・・・・・・・・・・・・・ 6

## 【薬剤耐性】

呼吸器症状を示す 502 頭の犬から分離された細菌の薬剤感受性・・・・・・・・ 7

抗菌性ペプチドプロドラッグのプロ部分について・・・・・・・・・・・・・・・・ 8

## 【環境影響】

地表水の農薬（殺虫剤）汚染が世界規模での脅威となっている・・・・・・・・ 9

## 【その他】

竹を主食とするジャイアントパンダの腸内微生物叢は肉食獣の微生物叢と類似しており、また季節変動がある・・・・・・・・・・・・・・・・ 10

体細胞核移植により n3 多価不飽和脂肪酸を多く含むトランスジェニック肉牛を作出・・・・・・・・・・・・・・・・ 11

ウェットペットフードにどのような動物種の原料が含まれているかの調査・・・・・・・・ 12

栽培されているサツマイモのゲノムには Agrobacterium 由来の発現遺伝子を持つ T-DNA が含まれている：これは天然の遺伝子導入食用作物の例である・・・・・・・・ 13

## トピックス

FDA は動物用抗菌剤の販売量や供給量に関するデータを集める規則を提案・・・・・・・・ 14

世界保健総会は薬剤耐性、ワクチン接種率の差、栄養不良についての取り組みを強化することを表明・・・・・・・・・・・・・・・・ 14

健康に関するインチキを見破る 10 の方法・・・・・・・・・・・・・・・・ 15

食事に対する極端な潔癖症：新しい病気かもしれない・・・・・・・・・・・・・・・・ 16

ダイエタリーサプリメントはがんのリスクを増やすことが明らかになった・・・・・・・・ 17

---

水系生態系への薬物の影響：10種の化合物の生態系へのリスクを調査・・・・・・・・・・ 18

題字：野田 篤（事業部長）

## 文献抄訳

## 薬物動態

## ニジマスにおけるプロポフォールの薬浴後の薬物動態

Pharmacokinetics of propofol in rainbow trout following bath exposure.

P. Gomulka, et al.

Pol. J. Vet. Sci., **18**(1), 147-152 (2015)

魚の麻酔は、近代的な養魚場においては、人工繁殖作業の効率化や魚へのストレスの低減を目的として実施されている。魚の麻酔薬は、MS-222、メトミデート、エトミデート及び丁香油（クローブオイル）などが広く知られているが、全ての魚種や使用方法に適用出来る麻酔薬がないので、新しい麻酔薬の開発が望まれている。プロポフォール（2,6-ジイソプロピルフェノール）は、魚の麻酔薬として有力な候補の1つであるが、哺乳動物以外ではアフリカツメガエルやチョウザメの一種などで有効という報告はあるものの、魚への影響に関する研究はほとんど見当たらない。

本研究では、ニジマス（100尾）にヒトの静脈内注射用プロポフォール製剤（商品名：ディプリバン、Pharma Zeneca）を薬浴により投与し（プロポフォール濃度：10 mg/L）、その薬物動態を調べた。試験は春（5月、水温 12℃）と初夏（6月、水温 17℃）の2回に分けて実施した。

その結果、プロポフォールは速やかに体内に吸収され、1分以内で血漿中の濃度は  $13.8 \pm 2.7 \mu\text{g/mL}$ （水温 12℃）及び  $16.1 \pm 2.1 \mu\text{g/mL}$ （水温 17℃）に達した。麻酔ステージ IIIa（Siwicki 1984）には2分43秒（ $\pm 16$ 秒）以内で到達し、水温による差異は認められなかった。休薬後は急速に血漿中の濃度は減少し、10分後には、 $6.8 \pm 0.7 \mu\text{g/mL}$ （水温 12℃）及び  $6.3 \pm 2.2 \mu\text{g/mL}$ （水温 17℃）になった。プロポフォールの半減期は、1.5時間（水温 12℃）及び1.1時間（水温 17℃）と短く、水温が低い方が回復に時間がかかった。また、麻酔中の一般症状として、呼吸数の漸減が認められたが、全ての動物は麻酔から回復して、48時間内の死亡例も認められなかった。

以上、ニジマスにとって効果的かつ安全なプロポフォール麻酔の条件を示すことができたが、プロポフォール麻酔中に呼吸数の漸減が見られたことから、実際に適用する際には更に詳細な麻酔プロトコルを検討する必要がある。また、水温がプロポフォールの血中からの排泄に影響を与えたことから（水温が低い方が回復に長時間を要する）、低温下におけるニジマスの血液や組織からのプロポフォールの排泄について更に詳細な解析が必要である。

◎ プロポフォールと言えば、マイケル・ジャクソンさんの過剰投与による急死事件、

最近では日本の某大学病院での小児の死亡例報告を思い浮かべる方も多いと思う。動物病院でも犬猫の麻酔導入剤（動物用医薬品）として広く使用されているプロポフォールであるが、本論文は魚の麻酔薬として薬浴により適用したニジマスの実験例で、変温動物での水温による薬物動態の違いなど興味ある論文である。（橋爪 昌美）

## 感染症

### 牛白血病ウイルス伝播リスクにおける近接した感染牛の役割

The Role of Neighboring Infected Cattle in Bovine Leukemia Virus Transmission Risk

Sota Kobayashi et al

J. Vet. Med. Sci., 2015 Mar 5. [Epub ahead of print]

近年の全国的な調査によると、日本の乳牛のおよそ40%が牛白血病ウイルス（BLV）に感染している。この高い感染率を効果的に抑制するには、BLVの伝播に関連するリスク要因を徹底的に取り除くことが必要である。

未感染牛へのBLV伝播の減少のために、感染動物の隔離が推奨されてきた。しかし、この効果を裏付ける実験的データは存在していない。隔離は、伝播リスクを減らす安価な近道であるが、隔離作業の農場への負担は大きい。

我々は、近接して飼養されている感染牛から未感染牛へのBLV伝播リスクを評価するためにコホート研究を6農場において実施した。

この研究では、2010～2012年にかけて、6つのつなぎ牛舎の酪農場で調査を行った。供試牛の抗体検査をELISA法で行い、陽性反応の牛は感染牛として、残りの牛は未感染牛とした。未感染牛については、4～6カ月ごとに抗体検査を繰り返した。供試牛の抗体検査結果と牛舎の中の移動履歴を記録した

未感染牛を、感染牛が近接していない牛群（非暴露群）と牛舎の中で感染した近接牛がいた牛群（暴露群）の2つのグループに分けて解析を行った。なお、「近接牛」とは未感染牛の隣に位置している感染牛と定義し、牛舎の中の反対側のレーンの感染牛は近接牛とはしなかった。

調査の結果、非暴露群より暴露群の方がより早く陽転を示した。Coxの比例ハザードモデル解析で、近隣に感染牛がいない非感染牛より、感染牛に近接した未感染牛の方が大きな陽転リスクがあった（危険率12.4、 $P=0.001$ ）。非感染牛に近接した感染牛は、BLV伝播にとって重大なリスク要因であることが明らかになった。

◎近年酪農場で、牛白血病ウイルス感染牛の増加が問題となっている。治療法がないこの感染症に対し、感染牛の隔離の重要性を数値化した重要な知見である。さらにウイルス伝播のセオリーが確実なものになり、農場作業者の負担も軽減されることを期

待したい。

(阿部 素子)

### 豚増殖性腸炎弱毒生ワクチンは攻撃後の排菌を抑制することなく急性相反応及び細胞性免疫を誘導する

Vaccination of pigs with attenuated *Lawsonia intracellularis* induced acute phase protein responses and primed cell-mediated immunity without reduction in bacterial shedding after challenge.

U. Riber, et al.

Vaccine, 33(1), 156-162 (2015)

*Lawsonia intracellularis* (Li)は豚増殖性腸炎の原因菌である。豚増殖性腸炎弱毒生ワクチン Enterisol Ileitis®は、臨床症状を軽減し、増体量の改善及び抗生物質使用量の低減をもたらす。一方、Li に自然感染した豚では Li の再感染が完全に阻止されるのに対し、この弱毒生ワクチン投与豚では再感染を阻止することができない。

本研究では、Li 感染防御における免疫学的な決定要因を探るため、ワクチン接種豚と感染履歴のある豚について、免疫反応の詳細を比較した。

5~6週齢の子豚8頭に Enterisol Ileitis 生ワクチンを常用量経口投与した (VAC 群)。1頭当たり Li を約  $10^9$  個含む Li 感染豚由来腸管粘膜乳剤を投与した10頭の子豚を、感染履歴を持つ群 (RE 群) とした。Li に感染履歴がなくワクチンも投与していない7頭を非免疫の感染対照群 (CC 群) とした。全ての供試豚を、試験開始後49日に  $10^{10}$  個の Li で攻撃し、攻撃後5週に剖検を行った。

攻撃前の VAC 群及び CC 群では糞便中に Li 遺伝子は検出されなかったが、RE 群では全ての供試豚で Li 遺伝子が糞便中に検出された (糞便 1g 当たり  $10^5 \sim 10^8$  コピー)。ハプトグロビンの AUC は RE 群において顕著に増加していた。血清アミロイド A 蛋白質濃度の推移は単峰性のピーク形成に特徴付けられたが、このようなピークは VAC 群8頭中6頭、RE 群の10頭中9頭で認められた。CC 群でも1頭でピークは見られたがその値は他の2群と比較して低値であった。VAC 群ではワクチン投与によって IgG 及び IFN- $\gamma$  レベルの上昇は認められなかったのに対し、RE 群では IFN- $\gamma$  レベルの上昇が認められた。

Li 攻撃後に RE 群では Li 排泄が認められなかったのに対し、VAC は CC 群と同程度の Li 排泄が認められた。免疫組織化学的検査の結果、回腸及び腸間膜リンパ節における Li 抗原は、CC 群では多量に認められ、RE 群では検出されなかったのに対し、VAC 群では少量認められた。また、VAC 群における抗体陽転時期は CC 群と比較して遅く、抗体価も低レベルであった。攻撃後のハプトグロビンの AUC は RE 群で有意に減少したのに対し、VAC 群と CC 群に差は認められなかった。一方、Li 特異的 IFN- $\gamma$  反応は、

VAC 群で CC 群よりも早期に認められる傾向があった。細胞内 IFN- $\gamma$  染色の結果、バックグラウンドレベルを超える Li 特異的 IFN- $\gamma$  は VAC 群 8 例中 3 例で認められた。これらの豚の末梢血単核細胞では CD4<sup>+</sup>CD8<sup>Neg</sup> 細胞が主体であった。RE 群では CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>及び CD8<sup>+</sup>CD4<sup>Neg</sup> が主体であった。

本研究の結果、Li 生ワクチンは細胞性免疫を刺激することが示唆された。ワクチン接種は攻撃後の Li の排泄を抑制しなかったが、感染による症状を軽減できた。一方、攻撃後 Li の排泄を伴わない完全な防御は、感染既往のある豚でのみ認められた。今後の Li 感染防御ワクチンの改良に当たっては、前述の T 細胞サブセットをターゲットとして免疫刺激を与えるものとする必要がある。

◎ 本論文で取り上げられている弱毒生ワクチンは Li の感染症状を軽減するとはいえ、排菌そのものは完全に抑制できないということで、今後の改良が期待される。

(西村 昌晃)

## 日本における犬のバベシア、ヘパトゾーン、エールリヒア及びアナプラズマ原虫感染の分子疫学的調査

A molecular epidemiological survey of *Babesia*, *Hepatozoon*, *Ehrlichia* and *Anaplasma* infections of dogs in Japan.

S. Kubo, et al.

J. Vet. Med. Sci., doi: <http://doi.org/10.1292/jvms.15-0079> (2015)

犬の臨床現場において、しばしばバベシア症、ヘパトゾーン症、エールリヒア症及びアナプラズマ症を含むマダニ媒介性疾患が確認される。これらの病原体は血液細胞に感染し、全身性の臨床症状や、貧血・血小板減少症のような血液・造血系障害を引き起こす。日本では、*Babesia gibsoni*, *Hepatozoon canis* 及び *Anaplasma bovis* などの様々なマダニ媒介性の病原体が犬から検出されている。わが国におけるマダニ媒介性病原体の保有率や地理的分布の調査報告はあるが、限られたデータしかない。また、都市化や人間活動により、動物媒介の病原体の地理的分布は変化する可能性がある。そこで、日本における犬の *Babesia* 属、*Hepatozoon* 属、*Ehrlichia* 属及び *Anaplasma* 属原虫の感染率と地理的分布を把握するため、分子疫学的調査を行った。

2012年3月から2013年10月までの間、42都道府県の動物病院に来院した犬のうち、マダニ及び/又はノミの寄生歴のある722頭の犬から血液サンプルを採取し、PCR法により病原体由来DNAの有無を検査した。闘犬は本調査対象から除外した。

*B. gibsoni*, *B. odocoilei* 様原虫, *H. canis* 及び *Ehrlichia spp.* (又は *Anaplasma spp.*) の検出率は、それぞれ2.2%(16/722), 0.1%(1/722), 2.5%(18/722)及び1.5%(11/722)であった。

*B. gibsoni* 及び *Ehrlichia spp.* (又は *Anaplasma spp.*) は主に中日本及び西日本で検出されたが、*H. canis* は中日本及び西日本だけでなく東北地方からも検出された。

本調査において注目すべき点は、はじめて *B. odocoilei* 様原虫が犬から検出されたことと、日本全国に *H. canis* が分布している可能性が示唆されたことである。

*B. odocoilei* 様原虫の宿主として知られているのはシカやジャコウジカだけであったが、本調査の結果から、*B. odocoilei* 様原虫がマダニによって犬にも伝播される可能性があることが示唆された。しかし、本調査で *B. odocoilei* 様原虫が検出された犬は臨床症状を示していなかったため、*B. odocoilei* 様原虫の病原性は依然として不明のままである。犬における *B. odocoilei* 様原虫の病原性を解明するため、さらなる調査が必要である。

過去の調査では、猟犬からの *Hepatozoon* 属の検出が報告されているが、日本の離島や半島のような限られた地域で実施されたものであった。その他では、鹿児島県と山口県でヘパトゾーン症の急性発症症例が報告されただけであった。本調査では、*H. canis* が西日本及び中日本だけでなく東北地方にも分布していることが示唆された。

本調査の結果は、分子疫学的調査における日本の家庭犬のマダニ媒介性病原体の有病率及び地理的分布の基準となりうる。

◎しばしば問題となる犬のマダニ媒介性原虫が日本に全国的に分布していることを示した興味深い論文である。今後の予防対策につながることを期待できる。

(佐藤 彩乃)

### 2013年にスペインで発生した輸入動物における狂犬病事例へのワンヘルスアプローチによる対応

The One Health approach for the management of an imported case of rabies in mainland Spain in 2013.

A. C. Pérez de Diego, et al.

Eurosurveillance, 20(6), 12 February (2015)

スペイン本土では1975年から30年以上にわたって陸生の肉食獣における狂犬病の発生報告はなかったが、2013年6月にトレドで輸入された犬が狂犬病を発症した。

狂犬病に罹患した犬は、2012年12月に狂犬病を含む混合ワクチンを接種し、接種から約10日後、スペインから狂犬病発生地域であるモロッコへ移動しており、ワクチン接種からの経過時間が免疫防御に至るまでには短すぎたために感染したと考えられる。その後違法にスペインへ再度入国し、飼い主から逃げて他の犬に接触し、ヒトに攻撃を加えたため殺処分された。

その犬が狂犬病であることが確認されてから、新たな事例は発生しなかったものの、2013年12月にスペインは陸生の肉食獣の狂犬病清浄地域ではなくなった。狂犬病が発生してから、野良犬や狂犬病の疑いがある犬が死亡したことが報告されたが、それら全ての犬は狂犬病に罹患していなかった。

今回の事例については、狂犬病が人獣共通感染症であることに加え、さらにこの事例が免疫防御に至る前の狂犬病発生地域への入国であったことを考慮して、ペットを連れた場合の不法入国の危険性といった一般市民への教育を通じて、様々な行政機関や研究所がワンヘルスのコンセプトに準じて連携したことにより、病気の出現や拡大が公衆衛生や経済に重大な影響を与えることを防ぐことができたといえる。さらに重要なのは、被害のあった地域においてワクチネーションが2012年に義務づけられたことで、当該地域における大部分の犬が狂犬病のワクチンを受けていたことである。

◎日本国内で同様の例が起こることは考えにくいものの、今後も狂犬病が発生することのないよう、ペットに適切なワクチネーションが施されることを望むばかりである。

(小川 友香)

## 残留性・分析法

### 動物由来食品中の残留農薬分析のための QuEChERS 法に基づくモジュール化前処理法

Alternative QuEChERS-based modular approach for pesticide residue analysis in food of animal origin.

K. Lichtmannegger, et al.

Anal Bioanal Chem., **407**(13), 3727-3742 (2015)

非極性農薬は主に脂肪組織に蓄積することが明らかとなっている。農薬の分析は主に植物由来の食品については確立されているが、それをマトリックスが大きく異なる動物由来の食品への応用することは簡単ではない。一方、残留農薬分析のための前処理法として、固相抽出担体を直接混合して精製する QuEChERS (Quick (高速)、Easy (簡単)、Cheap (低価格)、Effective (効果的)、Rugged (高い耐久性)、Safe (安全)) 法が開発されている。そこで著者らは QuEChERS 法を応用して動物由来の食品中 (卵・豚筋肉) の農薬分析法を確立した。

確立した方法の概要は、アセトニトリル・水混液で抽出した後、n-ヘキサンを加えてさらに抽出する。そこに QuEChERS 塩を加えて精製し、さらに C18 固相により精製

を加えた後に、適切な測定機器（GC-MS/MS 又は GC-MSD NCI 及び LC-MS/MS）で測定するものである。

本方法について 100 種類以上の農薬・殺虫剤でバリデーションを実施した。LOQ 相当（0.01 mg/kg）レベル及び 0.05 mg/kg レベルを添加した場合、大部分の農薬で回収率が 70～120%（RSD<20%）と良好な結果が得られ、1 回の前処理による測定溶液について測定機器を組み合わせることで多成分のスクリーニング法として利用できることを証明した。また、鶏の筋肉及び卵を用いてリングテストも実施したところ、大部分の化合物で良好な結果が得られた。

本法によるスクリーニングによって陽性となった場合は、標準添加法で正確な定量をすることができた。

◎安全研においても動物用医薬品の動物由来食品中の分析で一部 *QuEChERS* 法を導入している。この中では述べなかったが、*n*-ヘキサンを加えた抽出は抽出時間を長くすると脂溶性が高い化合物は回収率が低くなってしまいうということから、適切な抽出時間についても検討されている。また、多成分分析においては、通常はほとんど回収できない化合物があることが多い中で、100 以上の成分の大部分で良好な回収率が確認されていることが興味深かった。本論文を参考にして、安全研における対応可能範囲を広げていきたい。  
(薄井 典子)

## 薬剤耐性

### 呼吸器症状を示す 502 頭の犬から分離された細菌の薬剤感受性

Antibiotic susceptibility of bacterial isolates from 502 dogs with respiratory signs.

M. Rheinwald, et al.

Vet. Rec., 176(14), 357 (2015)

犬の呼吸器感染症は、獣医療域ではごく一般的なものがある。ボルデテラ・ブロンキセプティカやストレプトコッカス・エクイ等のほか、多数の細菌が犬の呼吸器感染症の原因菌となりうる。また、それらによる二次感染も起こる。細菌による呼吸器感染症の治療には、原因菌やその薬剤感受性を検査することが的確な投薬を行うために不可欠であるが、原因菌の特定やその薬剤感受性を調査して治療することは困難であり、過去の経験に頼った治療法や投薬を行っているのが現状である。

本報は、ドイツの小動物臨床病院にて 1989 年から 2011 年の間に下部呼吸器疾患で治療を受けた飼い犬延べ 502 頭（うち 9 頭は 2 回治療を行っている）の治療記録を再検討し、犬の呼吸器感染症と薬剤感受性について調査を行った。

502 検体の 35.1% (176 検体) は菌が全く分離されなかった。菌が分離された 326 検体で、菌が 1 種類分離されたのは 172 検体(34.3%)、菌が 2 種類以上分離されたのは 154 検体(30.7%)であった。一番多く分離されたのはレンサ球菌で 100 株(19.9%)、次いで大腸菌などが含まれる腸内細菌科群 97 株(19.3%)、ブドウ球菌 61 株(12.2%)、パステラ属 52 株(10.4%)などであった。

これら分離株をエンロフロキサシン (ERFX)、ゲンタマイシン、第一世代セファロスポリン、アモキシシリン/クラバン酸 (AMPC/CLA)、スルホンアミド/トリメトプリム、セフォタキシム、ドキシサイクリン、アンピシリン/アモキシシリンに対する薬剤感受性試験を行った。

グラム陰性菌で ERFX に対して感性の株は AMPC/CLA にも感性であったが、グラム陽性菌では、ERFX と AMPC/CLA に対する感受性は一致しなかった。1989 年から 1999 年までの分離株は菌種にかかわらず ERFX に概ね高い感受性を示していたが、2000 年から 2011 年までの分離株は大腸菌で耐性菌が発生している。AMPC/CLA ではこのような時間域の差は認められない。

本報の調査結果を元に考えると、グラム陰性菌と不明な菌が原因である場合には ERFX を第一選択薬として、グラム陽性菌の場合には AMPC/CLA を選択するのがよいであろう。

◎ 日本の薬剤感受性実態との違いを比較するのに適した論文であると考える。

(丸山 賀子)

### 抗菌性ペプチドプロドラッグのプロ部分について

Pro-Moieties of Antimicrobial Peptide Prodrugs

E. Forde, et al.

Molecules, **20**(1), 1210-1227 (2015)

#### [緒言]

抗菌性ペプチド (Antimicrobial peptides : AMP) は、標的に対して複数種の作用 (膜の脱分極、孔形成、分解酵素の誘導及び細胞内標的の破壊) を有し、比較的細菌への耐性化が低く、免疫調節にも係る有用な抗菌剤である。しかし、開発においては少なくとも宿主に対する毒性が障害となる。その障害低減への基本的なアプローチとして、AMP に正味電荷を変化させる物質で修飾して全体の疎水性を低下させたり、両親媒性の性質を付与したりする操作によって、AMP をプロドラッグ (体内で代謝されてから作用をおよぼす薬) とする方法がある。本レビューは、AMP のプロドラッグ化する場合のプロ部分 (修飾分子) について紹介している。

## [内容]

プロ部分の具体的なアプローチは、正味電荷の低減、ポリエチレングリコール修飾、抗体・フェロモン修飾、抗生物質修飾及びそれらに大別できないその他になるが、正味電荷の低減について紹介する。

正味電荷の低減は、哺乳類よりも細菌の細胞外膜電位勾配の方が負電荷になっていることを利用する。細菌の細胞膜は、本質的に負に帯電したリン脂質の頭部を含む脂質に覆われていて、正味の負電荷は哺乳動物より高い膜電位勾配（中性 pH で一般的に -140 mV）である。一方、哺乳類の細胞膜は均等に正及び負に帯電した脂質からなるため、それほど電荷を持っていない（-60~-80 mV）。それぞれの細胞膜において異なる静電相互作用が AMP に選択性のある程度を付与し、グラム陽性及び陰性細菌の両方の細胞膜を破壊することができる。正味電荷による活性コントロールは、グラム陰性菌のリポ多糖との静電相互作用によって抗菌作用を示すコリスチン及びそのプロドラッグによって既に利用されている。コリスチンをスルホメチル基で修飾したコリスチメタートでは、体内で加水分解されることにより正味電化が +5 から -5 に変化し、抗菌活性及び宿主毒性の両方が低下する。

このアプローチの主にも有利な点は、酵素標的配列の修飾でさえも、プロ部分のペプチドが相対的に短いことである。このことは、配列決定や研究段階だけでなく、製造コストを考慮する時点においても重要である。

## [結論]

AMP を修飾するプロ部分の検討は、抗菌活性の多少の低下はあるものの、多くの場合、宿主細胞膜との親和性が減少することにより宿主毒性を低減できる。また、宿主毒性の低減を考慮して大幅に AMP を長くしたり、経済的な面で生産コストが増加したりすることがないので、臨床 AMP 開発において AMP のプロ部分をエレガントに修飾することは有意義である。

◎ 従来技術を用いたプロ部分の検討により、AMP の臨床応用の可能性が増すということに興味を持ちました。（大原 匡史）

**環境影響**

地表水の農薬（殺虫剤）汚染が世界規模での脅威となっている

Agricultural insecticides threaten surface waters at the global scale.

S. Stehle et al.,

Proc. Natl. Acad. Sci., **112**(18), 5750-5755 (2015)

世界の農耕地は  $15.3 \times 10^6 \text{ km}^2$  ほどで、農耕地は地球上で最大の生態群 (biome) です。農耕地の拡大や集約化により、農薬の使用量は 1955 年から 2000 年の間に 750% 増加しました。このため、地表水など農薬のターゲットではない生態系に対する影響も増加していると考えられます。この論文の著者は、73 カ国、2,500 カ所の地表水の農薬 (殺虫剤) 汚染に関する査読論文 838 本のメタ解析を行いました。

その結果、農耕地の 90% で地表水のモニタリングデータがないこと、データがある地域では規制値以上の濃度での地表水汚染が 40% 以上あることがわかりました。また、現状の規制値レベルの農薬の地表水汚染でも、無脊椎動物の科 (family) レベルの多様性に影響があるという報告もあります。殺虫剤の中では、ピレスロイド系に関する調査値の 65% が規制値レベルを超えていました。一方、有機リン系及び有機塩素系では、規制値を超えていたのはそれぞれ 44% 及び 24% でした。これは、有機リン系殺虫剤の人への健康影響に対する懸念から、ピレスロイド系殺虫剤の使用量が増えていることによるものと思われます。以上のことから、地表水の殺虫剤汚染が生物の多様性に対する潜在的な脅威となっている可能性があり、今後は殺虫剤汚染実態の調査を強化するとともに、農薬の効果的な使用法についても検討する必要があると考察しています。

◎ 日本では、農薬の成分物質による水域での環境中予測濃度が水生動植物への急性影響濃度 (環境大臣が定める基準値) を超える場合は、当該農薬の登録を保留することになっていますが、毒性を調べる対象動植物はごく一部です。地表水の生物多様性に既登録殺虫剤が影響を及ぼすのかどうか、汚染のモニタリングも含めて解析する必要があります。 (宮崎 茂)

## その他

**竹を主食とするジャイアントパンダの腸内微生物叢は肉食獣の微生物叢と類似しており、また季節変動がある**

The bamboo-eating giant panda harbors a carnivore-like gut microbiota, with excessive seasonal variations.

Z. Xue, et al.

mBio, 6(3), doi: 10.1128/mBio.00022-15 (2015)

ジャイアントパンダはクマ科ジャイアントパンダ属の動物で、竹を主食としています。ジャイアントパンダの祖先は雑食性でしたが、200 万年くらい前には竹を主食とするように進化してきたと考えられています。しかし、消化管の構造や機能は肉食獣

に類似しています。そこで、ジャイアントパンダの消化管微生物叢 (microbiota) が竹の消化に適応しているかどうか確認するため、パンダの糞便中の微生物叢を解析しました。

今回の調査では、 $\gamma$ プロテオバクテリア綱のエシェリキア属 (大腸菌属) 及びシゲラ属 (赤痢菌属) が糞便中で最も優勢な菌種で、ついでバシラス綱のレンサ球菌属、クロストリジウム綱クロストリジウム科細菌が優勢でした。一方、セルロース分解菌の多くが属するルミノコッカス科やバクテロイデス属の細菌はごく少数しか検出できませんでした。また、パンダ糞便からクロストリジウム科細菌が高頻度で検出されましたが、草食獣には見られないタイプで、セルロース分解能を有する系統ではありませんでした。さらに、微生物叢の個体間の変動より、同一個体での季節による変動の方が大きいこともわかりました。

今回の解析から、竹を主食とするパンダの腸内微生物叢は肉食獣に類似しており、竹のように線維含量の多い飼料の消化に適したものではないことが明らかになりました。また、微生物叢の季節変動は、パンダが摂食する竹の部位が季節によって変動するためではないかと考察しています。

◎パンダの消化管微生物叢は肉食獣に類似しているにもかかわらず、竹を主食として生存していることが明らかになりました。ところで、機能性表示食品制度の運用が始まりましたが、求められている「科学的根拠」についてどこまで厳密に考えているか、松永和紀さんをはじめ各方面から、企業の姿勢を問う声が上がっています。この論文は、その生物にとって何が役にたつ消化管微生物 (いわゆる善玉菌) で、何が有害な微生物 (いわゆる悪玉菌) であるか、単純には考えられず、「機能性」の科学的根拠を示すことの難しさを示しています。 (宮崎 茂)

**体細胞核移植により n3 多価不飽和脂肪酸を多く含むトランスジェニック肉牛を作出**  
Production of transgenic beef cattle rich in n-3 PUFAs by somatic cell nuclear transfer.

G. Cheng, et al.

Biotechnol. Lett., doi: 10.1007/s10529-015-1827-z (2015)

n3 多価不飽和脂肪酸 ( $\omega$ -3 多価不飽和脂肪酸) とは、 $\omega$ -3 位 ( $\omega$ 端から 3 つ目の炭素) に二重結合を有する多価不飽和脂肪酸で、n6 多価不飽和脂肪酸とバランスよく摂取する必要があります。オメガ-3 脂肪酸デサチュラーゼ (FAD3) は n-6 脂肪酸の  $\omega$ -3 位を不飽和化する酵素で、例えばリノール酸 (18:2 n-6) を  $\alpha$ -リノレン酸 (18:3 n-3) に変換します。著者らは、土壌線虫の一種である *Caenorhabditis elegans* の FAD3 遺伝子である *fat1* を哺乳類のコドンに最適化して牛胎子線維芽細胞に導入し、卵細胞に核

移植して得られた胚をレシピエント牛に移植し、遺伝子組換え子牛を作出しました。作出した子牛のゲノムへの FAD3 遺伝子の挿入及び子牛組織中での導入遺伝子の発現を確認するとともに、筋肉中の脂肪酸組成を解析しました。その結果、n-6 脂肪酸と n-3 脂肪酸との比 (n-6 / n-3) が大きく低下していることがわかりました。

◎最新の技術を使えばこの論文のようなこともできるのでしょうか、そこまでして牛肉から $\omega$ -3 脂肪酸を摂る必要があるのでしょうか。食べ物が人の健康に与える影響についての科学的知見を拡大解釈し、過度に評価することをフードファディズム (food faddism) といいます。何よりも大切なことは、多様な食品をバランスよく、食べることを楽しみながら摂取することでしょう。(宮崎 茂)

### ウェットペットフードにどのような動物種の原料が含まれているかの調査

Investigation into the animal species contents of popular wet pet foods.

I. R. Maine, et al.

Acta. Vet. Scand., 57(1), doi: 10.1186/s13028-015-0097-z. (2015)

イギリスやアイルランドで販売されていたビーフバーガーから馬の遺伝子が検出されたことから、ヨーロッパでは「馬肉スキャンダル」として大きな問題になりました。ペットフードについては、EU 域内では業界団体による独自の表示規範が定められていますが、これが遵守されているかどうか調査した報告はありません。この論文では、EU で流通している犬及び猫用ウェットペットフード（缶詰など）のうち主要な 17 種について、牛、馬、豚及び鶏由来の原料が含まれているかどうか、PCR 法によるミオシン重鎖 *slow* 遺伝子（遅筋型の遺伝子）の検出で解析しました。その結果、馬の DNA はいずれの製品からも検出されませんでした。しかし 17 製品中 14 製品から、ラベルに表示されていない動物種の DNA が検出されました。また、ラベルの表示順で牛がトップであるにもかかわらず、豚の割合が多いなど、ラベルでの表示順と実際の成分割合が異なるものもありました。ペットフードにおいても宗教上の懸念があることなどから、業者にはより高度な情報開示を求めると結んでいます。

◎偽装とは言えないまでも、不適切な表示はどここの国でもあるようです。日本では、「愛がん動物用飼料の安全性の確保に関する法律」(ペットフード安全法) でペットの健康の確保という観点から原材料名などの表示が義務付けられています。また、「ペットフードの表示に関する公正競争規約・施行規則」で、原材料名の表示は、使用量の多い順に記載すると定められています。(宮崎 茂)

---

**栽培されているサツマイモのゲノムには *Agrobacterium* 由来の発現遺伝子を持つ T-DNA が含まれている：これは天然の遺伝子導入食用作物の例である**

The genome of cultivated sweet potato contains *Agrobacterium* T-DNAs with expressed genes: an example of a naturally transgenic food crop.

T.Kyndt, et al.

Proc. Natl. Acad. Sci., **112**(18), 5844-5849 (2015)

個体間や他生物間で起こる遺伝子の水平伝播 (horizontal gene transfer) については、細菌間での伝播は古くから知られていますが、真核細胞でもその報告が増えてきています。植物病原細菌である *Agrobacterium* の T-DNA (transfer DNA) の植物への伝播はよく知られており、植物の形質転換にも利用されています。最近、主要な食用作物であるサツマイモの siRNA から *Agrobacterium* の T-DNA に類似した配列が検出されたことから、著者らはサツマイモゲノム中に T-DNA が存在するかどうか確認しました。解析の結果、サツマイモのゲノム中には2種の *Agrobacterium* 由来 T-DNA 配列が存在することがわかりました。また、これらの T-DNA 中の遺伝子がサツマイモの中で発現していることも確認されました。さらに、*Agrobacterium* 由来 T-DNA は栽培種のみから検出され、遺伝的に近縁な野生種からは検出されませんでした。これらのことから、サツマイモには「自然に」*Agrobacterium* の遺伝子が導入され、栽培種はこれが選択された遺伝子改変作物であることがわかりました。

◎ 遺伝子組換え作物は「自然ではない」(unnatural) と主張する人たちがいますが、この報告は、このような「感覚」に一石を投じる発見です。 (宮崎 茂)

**トピックス****FDA は動物用抗菌剤の販売量や供給量に関するデータを集める規則を提案**

FDA proposes rule to collect antimicrobial sales and distribution data by animal species.

2015.5.19 付け FDA 情報

(<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm447244.htm>)

アメリカの食品医薬品局（FDA）は、主要な食用動物である牛、豚、鶏及び七面鳥における抗菌性物質の使用量を正確に把握するため、製薬メーカーに食用動物用抗菌性物質の販売・供給量に関する情報提供を求める枠組みを作することを提案しました。この取組により、動物種ごとの使用実態と耐性菌出現状況との関連が明らかになり、医療上重要な抗菌性物質の賢明な使用につながることを期待されます。現在、提案日（2015年5月19日）から90日間の予定でのパブリックコメントを募集中です。

◎前号でもアメリカ政府の薬剤耐性菌問題に対する取組み強化について取り上げましたが、今回のFDAの提案もその一環でしょう。 (宮崎 茂)

**世界保健総会は薬剤耐性、ワクチン接種率の差、栄養不良についての取組みを強化することを表明**

World Health Assembly addresses antimicrobial resistance, immunization gaps and malnutrition.

2015.5.25 付け、WHO 情報

(<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/wha-25-may-2015/en/>)

今年の5月に開催された世界保健総会（WHOの最高意思決定機関）で、薬剤耐性問題、ワクチン接種率のギャップ、及び過剰栄養や低栄養の問題に対する取組みを強化することで合意しました。

薬剤耐性問題については、薬剤耐性問題についての注意喚起と理解の醸成、関連する調査及び研究の推進、感染症の抑制、抗菌剤使用の最適化、薬剤耐性問題解決のための継続的な投資、の5つの目標を掲げ、2017年5月までに参加各国のアクションプランを持ち寄ることになりました。

ワクチン接種については、低及び中所得国ですべての人にワクチンを接種可能にするため、ワクチンの継続的な供給について合意しました。2012年の世界保健総会で、2020年までにすべての人にワクチン接種を保証するというアクションプランに合意したにもかかわらず、具体的取組みが遅れていることも指摘されました。

栄養問題に関しては、2014年に開催された第2回国際栄養会議において、栄養問題を解決するために健康、食糧及び農業関連諸機関に具体的政策・プログラムを求めた「栄養に関するローマ宣言」を支持することを改めて確認しました。また、母親と乳幼児の栄養状態をモニターするため、年齢に対して低身長、身長に対して低体重、太りすぎ、出生時低体重、貧血、哺乳の6つの指標で調査することについても合意しました。

◎3つの問題いずれも大きな問題ですが、特に先進国とそれ以外の国々で大きな格差のあるワクチンや栄養の問題について、実質的な進展を期待しています。先進国では反ワクチン運動という困った問題もあります。つい最近も、両親がワクチン接種を拒否したために、スペインの少年が1987年以降で初めてジフテリアで死亡したという報道がありました。一方、新動薬情報(2014年第3号)でご紹介した宗教上の問題も、ワクチン接種率向上の障害になっているようです。(宮崎 茂)

### 健康に関するインチキを見破る10の方法

10 Ways to Spot Health Quackery.

2015.4.1 付け、カリフォルニア大学 BerkeleyWellness 情報

(<http://www.berkeleywellness.com/herbal-supplements/self-care/home-remedies/over-counter-products/article/10-ways-spot-health>)

アメリカ人は、怪しげな健康製品や治療法に毎年数10億ドルものお金をつぎ込んでいます。お金の浪費よりもっと困ったことに、このような製品や治療法が有害である可能性があります。また、本来受けるべきである正しい医療から人々を遠ざけています。

健康に関するインチキを見破る10の注意点を示しますので、騙されないでください。

1. 「奇跡的な」、「たちどころに」、「秘密の」、「驚異的な」といった惹句
2. 「あなたの体をきれいにする」、「エネルギーレベルを上げる」、「免疫力を増強する」といったあいまいな主張
3. 誰かの保証や体験談のみを根拠にした主張
4. あなたの健康に問題があることを信じ込ませようという宣伝コピー。たとえば、あなたをビタミン欠乏だと信じ込ませ、治すためにはコレをとというような宣伝
5. 医者はその収入源が無くなるからこの治療法をあなたに知ってほしくないという主張

6. 「部分痩せのための器具」とか、運動しなくても或いは寝ている間に痩せるというような小道具
7. 「1日に1ポンド痩せることを保証」といった減量法。過激な減量は危険です。
8. マルチ商法で売られている健康製品
9. 関節炎、がん、AIDSを治療できるという主張
10. いろいろな病気に効果があるという主張。何にでも効くというものは何に対しても効かない。

もしあなたがこのようなインチキに気がついたら、食品医薬品局（FDA）に連絡してください。また、インターネット上のうわさや作り話は、Snopes.com や Quackwatch といったウェブサイトで確認できます。

◎ 「個人の感想で効果を保証するものではありません」というコピーをよく目にしますが、「科学的な根拠がない」ということを言い換えただけです。日本では、松永和紀さんの「FOOCOM.NET」や畝山智香子さんの「食品安全情報blog」などの情報が参考になります。

（宮崎 茂）

### 食事に対する極端な潔癖症：新しい病気かもしれない

Extreme clean eating: A possible new disorder.

2015.4.25 付け、news.com.au 情報

(<http://www.news.com.au/lifestyle/health/extreme-clean-eating-a-possible-new-disorder/story-fneuzkvr-1227320088767>)

健康な食事をすることは重要ですが、何を食べているか、その食物がどこから来たのか、どのように調理されたかといったことに過敏になりすぎているのでしょうか。このような状況に一役買っているのが、科学的根拠なしに栄養上のアドバイスをしている「専門家」の存在です。最近、ベル・ギブソン（自身ががんであったと詐称し「自然食」でがんを克服したと主張していた）をはじめ何人かの「専門家」のうそが発覚しました。

オルトレキシア（orthorexia、ギリシャ語で ortho は正しい、rexis は食欲の意味）は、アメリカの内科医スティーブン・ブラットマンが提唱した、「純粹」ではない食品を避けなければいけないという強迫観念にとらわれている状態、別の言い方をすると、食べることを純粹に楽しむのではなく、「正しい」食事をするに大きな喜びを感じている状態を指す用語です。あなたの「健康的な食事」についての定義が、「砂糖無し」、「小麦を食べない」、「乳製品を食べない」、「グルテンフリー」、「果糖を摂らない」或

いは「穀物を食べない」でも構いません。ただ、食事に対するこだわりが精神的、社会的或いは身体的健康に影響を及ぼすようになってしまえば、摂食障害の兆候です。

新鮮な果物や野菜、全粒穀物、赤身肉、有用な脂肪、たっぷりの水、そして時々ケーキ、ハンバーガーやフライドポテトを食べることは素敵なことです。健康な生活とは、食生活に対する定型的で偏った執着ではなく、あなたに合った正しいバランスを見出すことです。

◎ オルトレキシアとかフードファディズムとか、或いはマクロビオティックとか、食品や食生活に過度の意味づけをしたがる人たちがいますが、この情報でも指摘しているように、いろいろな食品をバランスよく、楽しんで食べるのが大切です。

(宮崎 茂)

### ダイエタリーサプリメントはがんのリスクを増やすことが明らかになった

Dietary supplements shown to increase cancer risk.

2015.4.20 付け、コロラド大学がんセンター Colorado Cancer Blogs 情報

(<http://www.coloradocancerblogs.org/dietary-supplements-shown-to-increase-cancer-risk/>)

コロラド大学がんセンターの Tim Byers 博士は、2015年4月に開催されたアメリカがん研究協会 (AACR、American Association of Cancer Research) 年次集会で、ダイエタリーサプリメントの過剰摂取はがんのリスクを増大させるという研究成果を発表しました。

彼らは、20年ほど前に、果物や野菜を多く摂っている人はがんになりにくい傾向があることから、ビタミンやミネラル摂取量と発がんリスクとの関連について研究を始めましたが、ヒトを対象とした研究の結果は彼らの予想に反するものでした。たとえば、β-カロテンの過剰摂取は、肺がんや心疾患のリスクを高め、葉酸の過剰摂取は大腸ポリープの発生率を増加させることが明らかになりました。

ここで強調しなければならないことは、ビタミンやミネラルを適切な量を摂取することが大事だということです。そして、必要な量のビタミンやミネラルは、健康的な食事をするだけで十分摂取でき、多くの成人にはサプリメントは不必要です。

◎ すでに明らかになっていることの繰り返しで、特に新しい話ではありません。いろいろな食品をバランスよく食べることが大事で、サプリメントを必要とする場合があるのは、妊婦 (葉酸) やベジタリアン (ビタミンB12) など、ごく一部です。

(宮崎 茂)

**水系生態系への薬物の影響：10種の化合物の生態系へのリスクを調査**

Effects of drugs on the aquatic ecosystem : Investigation into the ecological risks of 10 compounds.

2015.6.23 付け、オランダ国立公衆衛生環境研究所（RIVM）情報

([http://www.rivm.nl/en/Documents\\_and\\_publications/Scientific/Reports/2015/juni/Effects\\_of\\_drugs\\_on\\_the\\_aquatic\\_ecosystem\\_Investigation\\_into\\_the\\_ecological\\_risks\\_of\\_10\\_compounds](http://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Scientific/Reports/2015/juni/Effects_of_drugs_on_the_aquatic_ecosystem_Investigation_into_the_ecological_risks_of_10_compounds))

アンフェタミン、エクスタシー（MDMA）、オキサゼパムなどの乱用薬物やトランキライザーが下水処理系からしばしば検出されており、地表水を汚染する可能性があります。これらの物質の飲料水へのリスクはないことがこれまでの研究で明らかになっていますが、生態系へのリスクについては明らかになっていません。これらの化学物質の環境毒性に関するデータが少ないため誤差が大きくなってしまいますが、RIVMは数理モデルを使ってこれらの物質の水系生態影響に関する安全濃度を見積もりました。

オランダでのモニタリングデータで見ると、下水処理場周辺の小規模水系での薬物濃度は、下流の大きな水系での濃度より高い傾向がありましたが、これは処理場周辺での水系では希釈率が低いのと、自然界での分解経過時間が短いためと思われます。また今回の解析では、水系のエクスタシー濃度は環境に対しても安全なレベルと判断できるそうです。（要旨のみ英文、本文はオランダ語）

◎ 論文抄訳で殺虫剤の環境影響について紹介しましたが、ここで紹介した乱用薬物や抗菌性物質などの環境影響も懸念されています。農薬や医薬品などの有効利用のためには、環境影響も含めたマイナス面の評価を深める必要があるでしょう。

（宮崎 茂）

## 編集後記

新動薬情報、2015 年度の第 1 号をお届けします。

先日、食品安全委員会の熊谷進委員長を中心とした 6 人のメンバーからなる「食品の安全を守る賢人会議」の共著「食品を科学する」（大成出版社）が刊行されました。6 人の執筆者それぞれの専門分野で、食品安全にかかわる興味深い解説が書かれていますので、ご一読をお勧めします。そのほかにも、私が最近読んだ本でご一読をお勧めしたい本には以下のようなものがあります。

キレイゴトぬきの農業論、久松達央、新潮新書（2013）

基準値のからくり、村上道夫ら、講談社ブルーバックス（2014）

知ろうとすること、早野龍五・糸井重里、新潮文庫（2014）

有機野菜はウソをつく、斎藤訓之、SB 新書（2015）

編集委員 宮崎 茂

新動薬情報 2015 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 山本 譲、山口 真樹子、永田 尚子、薄井 典子、佐藤 彩乃、  
馬場 光太郎