

新動薬情報

○●2015年度 第3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】**

致死量以下のネオニコチノイド系農薬の暴露は蜂群の越冬に影響を及ぼして蜂群崩壊症候群へと進行する・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

ミツバチ幼虫が罹患する病原体ヨーロッパ腐蛆病菌 (*Melissococcus plutonius*) の分子疫学解析と病原体タイプの分布解析について・・・・・・・・・・・・・・・・ 2

ブルキナファソの首都ワガドゥグーにおける水、魚及びレタスのサルモネラ・エンテリカの汚染状況と多様性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3

蒸発乾燥保存した狂犬病ワクチンは熱安定性であり、免疫性を保持している・・・・ 4

【有効性】

自然発生腫瘍の犬にアルテミシニンを高用量で間欠的に或いは低用量で連続して経口投与した場合の効果の比較・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5

【その他】

非反芻動物の栄養摂取における飼料添加物としてのエッセンシャルオイルと芳香植物：レビュー・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 6

ベクターによる抗体遺伝子導入により長期間の避妊が可能になる・・・・・・・・ 7

CRISPR/Cas9 を使った遺伝子ターゲティングによるイヌの作出・・・・・・・・ 8

ミツバチ以外の昆虫も植物の受粉に重要である・・・・・・・・・・・・・・・・ 8

養殖ニジマスをと殺する際のストレスは冷凍保存中の脂質代謝物を増加させ抗酸化安定性を低下させる・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9

食べ物の多様性を増すことが食品からの毒性物質暴露を減らすことにつながる・・・・ 10

トピックス

アメリカで初の食用遺伝子組換え動物としてサケが承認された・・・・・・・・ 12

サケへのワクチン接種：ノルウェーはいかに養殖魚への抗生物質使用を低減しているか・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 12

チェルノブイリ周辺の動物にとって放射能被爆より人間の方がより危険であるという研究報告・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 13

タバコ税が高いと幼児死亡率が低くなる・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 14

ベストな日本食とワーストな日本食・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 15

カラフルな毛虫化学者・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 16

文献抄訳

感染症

致死量以下のネオニコチノイド系農薬の暴露は蜂群の越冬に影響を及ぼして蜂群崩壊症候群へと進行する

Sub-lethal exposure to neonicotinoids impaired honey bees winterization before proceeding to colony collapse disorder.

L. U. Chensheng, et al.

Bull. Insectology, **67**(1), 125-130 (2014)

2005～2006年に出現が確認されたミツバチの蜂群崩壊症候群（CCD）は、現在も世界地域で発生し大きな損失をもたらしていることが報告されている。その CCD の原因については、病原体の侵入、飼養管理技術、農薬暴露を含む多くの因子が関与していると考えられている。しかし、この論文の著者らはミツバチが巣を放棄する CCD と他の疾病によるミツバチの大量死を区別すべきだとして、CCD とネオニコチノイド系農薬との関連を研究している。本研究では、致死量以下のネオニコチノイド系農薬への長期暴露がその後の越冬に及ぼす影響を観察している。本研究では、ミツバチが自由に採餌しながら予め決められた濃度のネオニコチノイド系農薬を摂取するよう、スプリットプロットライフサイクル法という実験デザインを採用した。群構成は、対照群、イミダクロプリド群及びクロチアニジン投与群とし、イミダクロプリド群及びクロチアニジン群ともに、それぞれの LD₅₀ 値（イミダクロプリド 3.4 ng/bee、クロチアニジン 118.7 ng/bee）を大きく下回る 0.74 ng/bee/day を、6月下旬（外気温：7～10℃）から9月下旬（外気温：2～-10℃）までの13週間連続で飼料に添加して給餌した。実験を行った3養蜂場の全てにおいて、冬の前までの投与期間中は対照群、ネオニコチノイド系農薬投与群ともに、なんら異常は観察されなかった。10月下旬からは気温の低下に伴い、対照群、ネオニコチノイド系農薬投与群ともに蓋がされた巣房の数は減少した。しかし、対照群では1月になってこの減少が回復したのに対し、ネオニコチノイド系農薬投与群では蓋がされた巣房数の減少が継続した。以上の結果から、著者らはネオニコチノイド系農薬の長期投与が冬季のミツバチの神経機能、特に記憶、認知又は行動に障害をもたらし、CCDにつながると考察している。彼らの観察は、CCD 発現の報告が冬季に多い傾向があることとも一致している。一方、対照群のうちの一群でノゼマの発生が見られたのに対し、ネオニコチノイド系農薬投与群では発生がなかったことから、CCD へのノゼマの関与について否定的な考察をしている

◎これまでの様々な分野の専門家による研究から、蜂群崩壊症候群（CCD）発生機序解明の基礎となる知見は蓄積されている。CCD は、様々な因子による複合影響によるものであると考えられていることから、本論文のようなミツバチのライフサイクルまでを取り入れた科学的な検証及び評価のためのスクリーニング手法の開発がこれからの課題であると思う。
(伊藤 雅也)

ミツバチ幼虫が罹患する病原体ヨーロッパ腐蛆病菌 (*Melissococcus plutonius*) の分子疫学解析と病原体タイプの分布解析について

Molecular epidemiology and population structure of the honeybee pathogen *Melissococcus plutonius*.

G. Budge, et al.

ISME J., 1-10, (2014)

Melissococcus plutonius はグラム陽性槍先状レンサ球菌で、ヨーロッパ腐蛆病(EFB)の原因菌である。この菌はミツバチ幼虫に感染して、感染した幼虫を死亡させる。感染力が強いため感染した蜂群が崩壊することも多く、また容易に他の群に伝播するため養蜂上重要な感染症といえるが、研究が進んでおらず疫学的な知見はまだほとんど得られていない。

M. plutonius は一属一種の菌であり、初期の形態学、生理学、免疫学、遺伝学的解析から、遺伝的に均一な集団（クローン）であると思われていた。しかし近年、血清学的特性、感染毒力、生化学的特性において、既知のタイプとは異なる性質を持つタイプの菌株が新たに分離、報告されている。

この 10 年間、イングランド及びウェールズ地域で EFB の発生報告が劇的に増加しており、又これまで清浄地域と考えられていたノルウェーなど北欧地域においても、本症の大規模な発生が報告されている。EFB の発生地域と、そこにおける病原体地域集団の遺伝的性質との関係性について解析することは、その地域における EFB 発生リスクや病原学的な理解のために重要であると考えられるが、イングランド及びウェールズ地方で分離された *M. plutonius* について、これまでにそのような解析は行われていなかった。筆者らは、Haynes らが 2013 年に開発した、*M. plutonius* の 4 つの遺伝子の特定配列多型を用いて近縁度を解析する多遺伝子座配列分類法（MLST 法）を用いて、イングランド及びウェールズ地方で過去 2 年間に発症例より分離された *M. plutonius* 206 分離株についての遺伝学的解析を行い、分離株間の遺伝的近縁度と発生地域や病徴との関連についての調査を行った。

MLST 法では、*M. plutonius* を 24 のシーケンスタイプ（STs）と 3 種のクローナルコンプレックス（CC3、CC12、CC13）に分類できる。筆者らが過去 2 年間にイギリス及

びウェールズ地方で分離された 206 株について解析したところ、これらは 15 種の STs、又 3 種全ての CCs を含んでいた。そして、CC3 はどの地域においても広く分布していることが確認されたが、CC12 と CC13 は分布がごく限られた地域に限定されていた。このことから CC3 は古くからこの地方に分布していたが、CC12 と CC13 は近年の蜂群のグローバルな移動や養蜂生産物の輸入などに伴いごく最近この地域に侵入したものの、まだ経過時間が短いため分布域を広げるに至っていないのだろうと推察している。さらに感染毒力と遺伝学的分類との関連について調べたところ、CC3 が最も蜂群を崩壊させる力が強く、CC12、CC13 と続く結果であった。ミツバチ幼虫個体に対する感染毒力は CC12>CC3>CC13 という報告もあり、単純に個体に対する毒力が強いと蜂群に対する毒力が強くなるわけではないといえる。

◎100 年以上前の報告がある *M. plutonius* について、本菌の遺伝学的分類と EFB 発生分布域、さらには疫学的な特徴について初めて大規模に解析、考察した報告である。今後の知見の蓄積により、CC12 の起源なども明らかになっていく可能性があり、大変興味深い。
(中村 佳子)

ブルキナファソの首都ワガドゥグーにおける水、魚及びレタスのサルモネラ・エンテリカの汚染状況と多様性

Prevalence and diversity of *Salmonella enterica* in water, fish and lettuce in Ouagadougou, Burkina Faso.

O. Traoré

BMC Microbiol., **15**, 151 (2015)

[緒言]

微生物に汚染された水は消化器官の感染症を引き起こす恐れがある。水質汚染はインフラ整備が不十分な発展途上国においては深刻な問題である。そこで本研究では、排泄物を含む生活用水が用水路を介して貯水池に流れ込んでいる西アフリカブルキナファソの首都ワガドゥグーにおける各種の水、魚及びレタスからサルモネラ・エンテリカを分離し、血清型と薬剤感受性について調査した。

[方法と結果]

サンプリングは、1 回目が 2008 年 10 月～2009 年 2 月にワガドゥグーと近郊のヤンテンガで、2 回目は 2010 年 3 月～8 月にワガドゥグーで実施した。サンプル数は水道水 36、井戸水 51、用水路 A 52、用水路 B 35、ヤンテンガ貯水池 10、タンジャン貯水池 34、タンジャン貯水池で捕獲した魚（ナイルティラピア）238 及びタンジャン貯水池の水で栽培されたレタス 20 の合計 476 サンプルを調査した。

その結果、サルモネラ・エンテリカは合計 98 (20.6% ; 括弧内は分離率) サンプルから分離された。分離の内訳は、水道水 0 (0%)、井戸水 1 (2%)、用水路 A 16 (31%)、用水路 B 7 (20%)、ヤンテンガ貯水池 2 (20%)、タンジャン貯水池 5 (15%)、魚 57 (24%) 及びレタス 10 (50%) であった。血清型は 50 に分類され、*S. Bredeney* 及び *S. Colindale* がともに 8.2% と最も多く、次いで *S. Muenster*、*S. Korlebu*、*S. Eastbourne*、*S. Poona* がそれぞれ 6.1%、5.1%、4.1%、4.1% で、その他 *S. Agona*、*S. Derby*、*S. Drac*、*S. Senftenberg* 及び *S. Waycross* がともに 3.1% であり、これらの血清型で分離菌株の 51.3% を占めた。薬剤感受性は、分離菌株のほぼ全てが 12 種類の抗菌剤に対して感性を示したが、貯水池から分離された *S. Wagadugu* と *S. Adabraka* の 2 株のみストレプトマイシンに耐性を示した。また、今回分離した 98 株のうち 27 株は、ストレプトマイシンとサルファ剤に対する感受性が低下していた。

[考察とまとめ]

ワガドゥグーでサンプリングされた水から、サルモネラ・エンテリカが多種の血清型にわたり分離された。また、分離菌株の約 30% に中程度の薬剤耐性が確認された。ワガドゥグーでは今回分離されたサルモネラ血清型による幼児の急性下痢症が確認されており、水質汚染を介した人の健康に対する潜在的リスクが示された。これらの結果から、水産物や生活及び農業等に用いられる水の微生物モニタリングの必要性が示唆された。

◎ 生活の基盤ともいえる水質の微生物汚染は深刻な問題である。人々の安全を守るためにこのような調査は必要であり今後も継続して監視を続けていくことが望まれる。

(宮澤 和歌子)

蒸発乾燥保存した狂犬病ワクチンは熱安定性であり、免疫性を保持している

Rabies vaccine preserved by vaporization is thermostable and immunologic.

G. T. Smith, et al.

Vaccine., 33(19), 2203-2206 (2015)

現行の狂犬病ワクチンは低温保存が必要であり、室温保存で安定性があるワクチンが開発されれば、狂犬病ハイリスクな熱帯地域では好都合である。

蒸発乾燥保存 (Preserved by vaporization : PBV) は輸送における製品の安定性向上や有効性維持に効果的であることから、タンパク質やワクチン等の保存に用いられている。この方法は、-10°C 以上の比較的高い温度で減圧して発泡状態で乾燥させる技術であり、大量処理が可能であり、再現性が高く、さらに費用効率が良い技術である。

弱毒化狂犬病ウイルス (RABV) ERAG333 株を PBV 処理した弱毒ワクチン及び PBV 処理した ERAG333 株を電子線で不活化した不活化ワクチンを、マウスに 0 日目、30 日目時点で筋肉内投与を行い、0 日目、14 日目、30 日目に採血するとともに、30 日目の採血後に野外株でチャレンジした。弱毒ワクチン接種群の抗体価は市販ワクチン群以上に上昇し、野外株チャレンジにも耐過した。不活化ワクチン群の抗体価は市販ワクチン群よりやや低かったが、野外株のチャレンジには耐過した。PBV 処理した RABV は 22°C で 23 カ月、37°C で 15 カ月或いは 80°C で 16 時間の保存条件でも生存していた。また不活化ワクチンの抗原量は、市販ワクチンと同程度であった。これらの結果から、PBV が RABV 安定化に有効な方法であることが確認できた。

◎PBV (特許取得時の名称は Preservation by vaporization) はアメリカで発明された技術で、ウイルスだけでなく、バクテリアの安定化も可能ということである。

(小川 友香)

有効性

自然発生腫瘍の犬にアルテミシニンを高用量で間欠的に或いは低用量で連続して経口投与した場合の効果の比較

Comparison of High-Dose Intermittent and Low-Dose Continuous Oral Artemisinin in Dogs With Naturally Occurring Tumors.

K. Hosoya, et al.

J. Am. Anim. Hosp. Assoc., **50**(6), 390-395 (2014)

アルテミシニンは、中国の伝統的な漢方薬であるヨモギ類植物から分離された薬効成分であり、その誘導体トリオキサンは、人マラリアに対する第一選択薬とされているものである。また、その構造から腫瘍細胞に多く取り込まれている鉄と反応することによる細胞障害作用が報告され、抗腫瘍剤としての研究が盛んになっているが、犬への投与での臨床データはほぼないと状況である少ない。そこで自然発生腫瘍を持つ犬由来腫瘍でのアルテミシニンの臨床毒性と抗腫瘍活性を確認するべくため、経口投与により *in vivo* による効果を評価した。

数種類の自然発生腫瘍を持つ犬 24 頭を無作為に 2 群に分け、低容量用量投与群 (3 mg/kg を 24 時間間隔) 及び高容量用量投与群 (1 週間ごとに 45 mg/kg を 6 時間間隔) として各々アルテミシニンを 21 日間経口投与した。

薬物動態を確認するために、健常健康な犬にも投与し、低用量投与群(1頭)と健常犬(2頭)では、初回投与後 5 分～16 時間の間に 12 時点、高用量投与群(3頭)では 1 日 3

回の投与直後及び3回目投与後5分以降同様の時点で採血し、アルテミシニンと活性代謝物質ジヒドロアルテミシニン(DHC)の全血中濃度を測定した。また、毎週、血清血液生化学検査、尿検査及び腫瘍の画像確認も行った。

結果は、アルテミシニン及びDHCの血中濃度は全て $<0.1 \mu\text{M}$ であり、抗腫瘍活性も特段の差は認められなかったも両群とも認められなかった。一方、顕著な臨床毒性はとして食欲不振が認められ、低容量用量投与群の11%、高用量投与群の29%に症状が出現した。

これにより、犬にアルテミシニンを経口投与した場合、投与量での差は認められず生物学的利用性利用能が低いと判断された。そこで今後の臨床試験においては、経口投与以外の選択が必要であると思われる。

◎アルテミシニンは、マラリア薬として中国のDr. Youyou Tuが本年度のノーベル医学生理学賞を受賞しましたが、抗腫瘍作用も認めら報告されているので、今回の経口投与に関する研究では効果は認められていなかったが、動物での臨床試験のスタートとなる研究だと感じた。
(高橋 京子)

その他

非反芻動物の栄養摂取における飼料添加物としてのエッセンシャルオイルと芳香植物：レビュー

Essential oil and aromatic plants as feed additives in non-ruminant nutrition : a review.

Z. Zeng, et al.

J. Anim. Sci. Biotechnol., 6(1), 7 (2015)

畜産現場で出現した耐性菌が食物連鎖を経由して人へと伝播する懸念が増大したため、EUでは2006年以降、成長促進を目的とした抗生物質の使用が禁止された。そこで、成長促進を目的とした抗生物質の代替としてエッセンシャルオイル(EOs)が注目されている。また、食肉加工時に使用されるブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)やブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)などの合成酸化防止剤には発がん性が認められることから、EOsをブロイラーや豚に摂取させ、畜産物に移行するEOs成分による酸化防止作用を利用する研究も注目されている。

一般に、EOsは消化液の分泌と栄養素の吸収を促進し、腸内の病原ストレスを減少させ、抗酸化特性を発揮し、動物の免疫状態を高めることにより、家禽や豚の生産効率を向上させるといわれている。EOsは、主にテルペンやその誘導体などの植物由来の揮発性芳香族化合物を含有する疎水性溶液である。植物種、環境要因、気候条件、

収穫時期、使用部位及び精製方法の違いにより EOs の化学成分は大きく変動する。また、EOs は、それらの組み合わせ、EOs の精製程度により異なる含有微量成分、飼料中や腸管内に存在する微量成分によってその働きに相乗効果が現れることがある一方、不利に働くこともある。これら変動要因が EOs の評価と活用を困難にしている。たとえば、*Faecalibacterium prausnitzii* のようないわゆる善玉菌の中には、EOs に対し強い感受性を持った菌があり、EOs 摂取によってそれらの善玉菌が減少することがある。EOs の主要成分については研究が進んでいる一方、微量成分や他の物質との相互作用についての報告は少ない。今後、EOs の詳細な構成要素を分析し、様々な EOs 製品を比較する試験を行うことにより、その有効活用法を確立できるであろう。

◎ できることなら、健康で安全・安心な畜農産物を食卓に並べたいと思う。「天然」だから安全という認識ではなく、科学的な検討や理解を深めていくことが大事だと思う。

(原 歩美)

ベクターによる抗体遺伝子導入により長期間の避妊が可能になる

Vectored antibody gene delivery mediates long-term contraception.

J. Li, et al.

Curr. Biol., 25(19), R820-822 (2015)

外科的手術によらずに半永久的な避妊が可能になれば、ペットのイヌやネコの福祉上も有用な技術となるため、多くの技術的検討がされています。性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) は、多くのほ乳動物で保存されている 10 アミノ酸からなるペプチドホルモンで、卵子や精子の形成や性ステロイドホルモンの分泌を調節している卵胞刺激ホルモン (FSH) や黄体ホルモン (LH) の下垂体からの分泌を調節しています。従って、GnRH の働きを抑えることによって、動物の繁殖機能を抑制することができます。また、卵細胞の透明帯 (ZP) は受精に重要な糖タンパク質で、この機能を阻害すると受精が成立しません。これまでも、動物に GnRH に対する抗体産生を誘導するワクチンの研究が行われていましたが、この論文の著者らは、GnRH や ZP に対する抗体の遺伝子をアデノ随伴ウイルスベクターに組み込んだワクチンをマウスの筋肉に注射し、筋肉細胞に遺伝子を導入して抗 GnRH 抗体或いは抗 ZP 抗体を発現させ、これによってマウスを不妊にできるかどうか検討しました。いずれの方法でも、マウスの繁殖機能を阻害できましたが、特に抗 ZP 抗体遺伝子を導入した雌マウスでは効率よく不妊を誘導することができました。また、抗 ZP 抗体であればホルモン分泌に影響を与えないので、副作用を抑えることもできます。さらに、筋肉細胞は寿命が長いので、一回の投与で長期間の抗体産生を期待できます。

◎この技術も、改正薬事法（薬機法等法）で定義されている再生医療等製品の一つである遺伝子治療用製品に該当するものでしょう。法改正によって承認申請の条件が緩和されましたが、適切な安全性評価によってこの技術がさらに発展することを期待しています。（宮崎 茂）

CRISPR/Cas9 を使った遺伝子ターゲティングによるイヌの作出

Generation of gene-target dogs using CRISPR/Cas9 system.

Q. Zou, et al.

J. Mol. Cell Biol., 7(6), 580-583 (2015)

新しい遺伝子改変技術としてゲノム編集（genome editing、遺伝子編集）技術が開発され、植物を中心に多くの応用事例が報告されています。動物においても、中国、韓国など、海外ではものすごい勢いでゲノム編集を応用した遺伝子改変動物が作出されています。例えば、生産性向上のために、骨格筋の発達を調整するミオスタチンの遺伝子を変異させて筋肉を倍増させた牛と羊（Transgenic Research. 24(1):147-153 (2015))や、論文発表はされていませんが同じようにミオスタチン遺伝子を変異させたスーパー筋肉質豚も公表されています。また、ペット用でしょうか、成長ホルモンレセプターをノックアウトしたマイクロブタ（Yi Chuan（中国の雑誌、本文中国語 doi: 10.3724/SP.J.1005.2014.0903）も作出されています。最近、ゲノム編集のイヌへの応用としては初めての事例が報告されました。著者らは、CRISPR/Cas9 というゲノム編集技術を使って、ビーグル犬のミオスタチン遺伝子をノックアウトしたイヌを作出しました。作出された子犬の筋肉からはミオスタチンが検出されず、生後4ヶ月には大腿部筋肉の増強が確認されたそうです。

◎ゲノム編集によって作られた遺伝子改変生物の安全性をどのように評価し、これらの生物の作出をどのように管理していくのか、共通の考え方が定まっていない中で、この技術を使った遺伝子改変動物の作出が突っ走っている感じです。中国ではヒト胚のゲノム編集研究も行われているようです。有用な技術だけに、イケイケどんどんばかりでマイナスのイメージが定着しないか心配です。（宮崎 茂）

ミツバチ以外の昆虫も植物の受粉に重要である

Non-bee insects are important contributors to global crop pollination.

R. Rader, et al.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2015) [Epub ahead of print]

ミツバチやその他の野生ハチが植物の受粉にも寄与していることはよく知られていますが、ハチ以外の昆虫が植物の受粉にどの程度関与しているか、これまでほとんど顧みられていませんでした。この論文の著者達は5カ国にわたる国際的な研究グループを作り、1,739種の植物の受粉に対してミツバチ、他のハチそしてハチ以外の昆虫がどの程度寄与しているか、39の野外調査を実施しました。その結果、花を訪れて受粉に寄与している昆虫の25~50%はハチ以外の昆虫であることが明らかになりました。例えばニュージーランドでは、ハエ、チョウ、ガ、甲虫、アリ、アザミウマなどの昆虫が、マンゴー、キーウィ、コーヒー、アブラナなどの植物の受粉に寄与しています。ハチ以外の昆虫による1回当たりの授粉効率はハチより低いのですが、ハチよりも頻りに花を訪れることで、最終的な授粉効率はハチと同等になることも分かりました。またハチ以外の昆虫は、受粉以外の利益を植物にもたらしていること、また開発などによる生息地分断にも強いことも明らかになりました。今回の研究成果は、ハチ以外の昆虫が各種の疾病等によるハチの減少に対する保険的役割を果たしてくれることも示しています。

◎蜂群崩壊症候群に対する反応が典型ですが、全体を見ること無しにごく一部の現象に過剰に反応してしまうことがよくあります。生態系全体を理解して多様性を確保することが大事であることを教えてくれる情報です。 (宮崎 茂)

養殖ニジマスをと殺する際のストレスは冷凍保存中の脂質代謝物を増加させ抗酸化安定性を低下させる

Stress during slaughter increases lipid metabolites and decreases oxidative stability of farmed rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) during frozen storage.

G. Secci, et al.

Food Chem., **190**, 5–11 (2016)

と殺時のストレスが死後の筋肉における嫌氣的解糖などの生化学的反応に大きな影響を及ぼすことは以前から知られていました。さらに、このストレスが魚肉保存中の鮮度維持に影響を及ぼすことも報告されています。と殺時のストレスが死後の生化学的反応に及ぼす影響のメカニズムは複雑ですが、炎症反応と類似していることも明らかになってきました。例えば、ストレスによって魚の各組織のエイコサノイド（プロスタグランジンなどのアラキドン酸骨格を持つ生理活性物質）濃度が異なると報告されています。この研究では、頭部殴打による速やかなと殺と、放置による窒息で時間をかけたと殺が、ニジマス切り身の長期凍結保存中の鮮度に及ぼす影響について検討しました。二種の方法でと殺したニジマスのストレスマーカーであるアデニンヌクレ

オチド関連物質濃度やプロスタグランジン、ロイコトリエンなどのエイコサノイド濃度を測定したところ、窒息によると殺はストレスが極めて高く、酸化ストレスも高いことが明らかになりました。二種のと殺法で調製した切り身を凍結保存したところ、窒息と殺したニジマス切り身中の脂質過酸化物質マーカー（TBARS）濃度が保存90日目頃から上昇し、135日時点では頭部殴打による迅速なと殺法のおよそ4倍に達していました。冷凍保存した切り身の官能検査でも、窒息と殺群では保存105日目頃から酸敗臭が感じられ、135日で酸敗臭が有意に強くなったそうです。

◎ニジマスを人道的にと殺するとより美味しい状態で保存できるという研究成果です。人道的なと殺に関連して、魚やカニなどの無脊椎動物は痛みを感じないので生きたまま調理しても動物福祉に反しないとされてきましたが、最近、カニは痛みを感じるという論文報告もありました（*Biology Letters*, <http://dx.doi.org/10.1098/rsbl.2015.0800>）。

（宮崎 茂）

食べ物の多様性を増すことが食品からの毒性物質暴露を減らすことにつながる

Reduced Foodborne Toxin Exposure Is a Benefit of Improving Dietary Diversity.

F. Wu, et al.

Toxicol. Sci., **141**(2), 329–334 (2015)

世界中の貧しい人々の食事は炭水化物中心で、タンパク質や微量栄養素が少ない単一の食品に負っていることが多く、これがいろいろな疾病の引き金になることは以前から知られていました。食品の多様性を高めることが食品の質を向上させ、微量栄養素やエネルギー摂取量を増やすことにつながり、結果として幼児の死亡率を下げるなどの効果があることが、これまでの研究で明らかになっています。この論文の著者らは、食品の多様性を高めることが食品由来の毒性物質摂取量を低下させることにつながることを、かび毒の一種でトウモロコシなどを汚染するアフラトキシンと、キャッサバが含んでいる青酸配糖体をモデルとして、これまでの論文報告を基に検証しました。アフラトキシンはアスペルギルス属のかびが産生するマイコトキシン（かび毒）で、強い発がん性を持っています。アフラトキシンはトウモロコシやピーナッツを汚染し、疫学的な研究から、肝細胞がんとの関連性が確認されています。食品の多様性を高めることで肝細胞がんが低下した実例として、トウモロコシを主食にしていた中国江蘇省啓東市周辺の人々が、コメなどの他の食品を摂取するようになってアフラトキシン暴露量が減り、この地域での肝がんの発生も劇的に減ったことが報告されています。キャッサバはアフリカや東南アジアで重要なでんぷん源として利用されていますが、青酸配糖体を含んでいるため、食用にするためには加熱やでんぷん粒子の水洗

が必要です。これらの方法で無毒化したものがタピオカです。無毒化が不十分なキャッサバを摂取すると、足の麻痺などの神経障害を起こします。一方、青酸配糖体による神経障害がイオウ不足によって増強されることが知られています。したがって、イオウを多く含む卵、乳製品、肉、豆類などの食品を摂取することが、栄養素の偏りを防ぐだけでなく、キャッサバの悪影響を低減させることにもつながります。

◎ 食品由来の毒性物質暴露を減らすためには、食品の毒性物質汚染レベルを下げるのが重要であることは言うまでもありませんが、持続可能性の面からも困難が伴います。摂取する食品の多様性を増やすことが、毒性物質暴露の可能性を低下させることが、この論文で改めて確認されました。これは、特定の食品に特別な機能を期待することの危険性についても言えることで、いろいろな食品を偏りなく食べることが重要です。

（宮崎 茂）

トピックス**アメリカで初の食用遺伝子組換え動物としてサケが承認された**

Salmon is first transgenic animal to win US approval for food.

2015.11.19 付け Nature News

(<http://www.nature.com/news/salmon-is-first-transgenic-animal-to-win-us-approval-for-food-1.18838>)

アメリカで初の食用となる遺伝子組換え動物として、成長の早いサケ（AquaAdvantage salmon）がアメリカ食品医薬品局（FDA）から承認されることになりました。この遺伝子組換えサケは、野生型のサケよりも多くの成長ホルモンを発現し、野生型が成熟サイズまでの成長に3年を要するのに対し、およそ18カ月という短期間で成熟サイズまで成長します。この遺伝子改変により、飼料などサケの養殖に必要な資源を節約することができ、また野生のサケの乱獲を防ぐことにもつながります。環境団体や食品の安全を訴える団体はすぐさま反対の声を上げていますが、この技術を推進する研究者達は、他の遺伝子組換え動物の開発にもつながる決定だと安堵しています。FDAは、この遺伝子組換えサケの安全性評価を2010年に終了し、環境影響についても2012年には評価を終了していました。これらの評価から承認までに時間を要したことについて、政治的な圧力があつたのではないかとの噂も流れましたが、FDAの担当官は、食用となる初めての遺伝子組換え動物ということではなく、新しいジャンルの製品の最初の承認にはつねに慎重になるのだと発言しています。一方、他の遺伝子組換え動物の承認申請があるのかどうか、またゲノム編集技術を使った食用動物作出についてはコメントをさけています。

◎人類はこれまで交配などの古典的遺伝子操作技術を使って植物や動物の改良を行ってきました。これをより正確・効率的に行い、生産物の安全性評価も厳密に行っているのが遺伝子組換え農産物ですが、多くの方々の感情には受け入れてもらえないようです。アメリカでは、このサケが遺伝子組換えであることの小売り段階での表示について具体的なガイドラインができるまで販売を禁止するよう、議会からFDAに指示が出たようです。

（宮崎 茂）

サケへのワクチン接種：ノルウェーはいかに養殖魚への抗生物質使用を低減しているか

Vaccinating salmon: How Norway avoids antibiotics in fish farming.

2015.10 付け、WHO 情報

(<http://www.who.int/features/2015/antibiotics-norway/en/>)

ノルウェーなどの北欧諸国では、1980年代に世界的にサケの需要が高まったところから、サケの養殖が盛んに行われるようになりましたが、同時に、「せつそう病 (furunculosis)」の発生に悩まされるようになりました。せつそう病は細菌が引き起こすサケの感染症で、有効なワクチンがありませんでした。このため、せつそう病の予防や治療のために、1980年代後半から抗生物質が使われるようになりました。しかし、抗生物質の過剰使用は薬剤耐性菌の出現につながるため、ノルウェーの獣医学研究所 (Norwegian Veterinary Institute) は効果的なせつそう病ワクチンを開発し、実用化しました。そして、政府、養殖業者、業者の組合、工業界などの協力により、ノルウェーでは1994年までに、せつそう病対策での抗生物質使用をワクチン接種に切り替えました。現在、ノルウェーでは、ヒトの医療分野で毎年50トンの抗生物質が使われていますが、総重量 (体重の総計) ではヒトの2倍の養殖サケには1トンの抗生物質しか使われていません。ノルウェーのこの成功は、技術開発と関係者すべての協力が実を結んだ成果といえます。

◎ノルウェーでは、ワクチン接種だけでなく、養殖水槽のオールイン・オールアウトなど、総合的な衛生管理にも取り組んで、抗生物質使用量の低減に成功しました。何事についても、一つの方法だけで解決することは不可能で、ノルウェーでの成果は、総合的な取り組みが重要であることを示しています。 (宮崎 茂)

チェルノブイリ周辺の動物にとって放射能被爆より人間の方がより危険であるという研究報告

Humans are worse than radiation for Chernobyl animals, study finds.

2015.10.5 付け、American Association for the Advancement of Science. 情報

(<http://news.sciencemag.org/biology/2015/10/humans-are-worse-radiation-chernobyl-animals-study-finds>)

アメリカ Portsmouth 大学の環境科学の研究者達の調査では、1986年のチェルノブイリ原子力発電所事故で立ち入り禁止となったウクライナからベラルーシにまたがるおよそ 4,200 km² の地域には、アカシカ、ノロジカ、イノシシ等の野生動物が数多く繁殖しており、これらの野生動物には放射能の影響は見られないそうです。野生動物にとっては、原子力発電所の事故よりも、生息域へのヒトの侵入 (農林業や狩猟の影響) の方がはるかに危険だと主張しています。彼らの調査結果は、チェルノブイリ周辺のほ乳小動物の数や多様性に悪影響は見られなかったという 1990年代に行われた調査結果とも一致しています。もちろん、事故の影響が全くなかったと研究者達が言っているわけではありません。この報告の共著者で、福島大学で放射線の影響を研究して

いる Tom Hinton は、「個体レベルで見れば、チェルノブイリ原子力発電所や東京電力福島第一原子力発電所の周辺に生息していた野生動物が、遺伝的に何らかの傷害を受けているのは疑いない、しかし、これが実際どのような影響をもたらすのか、肝心なことが分かっていないのだ」とコメントしています。

◎東京電力福島第一原子力発電所の事故は大変不幸な出来事でしたが、感情的にならずに、この事故によって何がもたらされたのか、科学的根拠に基づいた情報を蓄積することが、今後のリスク管理においても重要です。 (宮崎 茂)

タバコ税が高いと幼児死亡率が低くなる

Higher cigarette taxes linked to fewer infant deaths.

2015.12.1 付け、Vanderbilt 大学 Research news@Vanderbilt 情報

(<http://news.vanderbilt.edu/2015/12/higher-cigarette-taxes-linked-to-fewer-infant-deaths/>)

アメリカの Vanderbilt 大学と Michigan 大学の共同研究で、タバコ税やタバコの値段の高さが、生後1歳までの幼児 (infant) 死亡率の低さとが強く関連していることが明らかになりました。妊娠中の喫煙は、新生児の死亡と密接な関連がある早産など、幼児に多くの健康影響をもたらします。研究者らの見積りでは、タバコ1箱あたりの税金を1ドル増やすと、1日当たり2人の幼児死亡を防げるようで、タバコ税を増やすことにより幼児の死亡率を最終的に3.2%減らすことができるそうです。この関連は、アフリカ系アメリカ人の方が非ヒスパニック系白人より強く、その原因は両者の幼児の死亡を減らすための努力の違いにあると考察しています。タバコに税をかけることが、禁煙のきっかけになったり、喫煙を始めることの抑止力になったりすることは知られていますが、今回の研究成果は、タバコに税をかけることが幼児の死亡率低下にいかにか効果的なことか、医師や行政に再認識してもらうことにつながるだろうと、この論文の著者はコメントしています。また、通常の課税の考え方では、何らかの施策を実行するための財源確保のために課税するのですが、彼らの成果は、課税することそのものが幼児の死亡率低下につながるという、税に対する新しい考え方を提案するものだとも述べています。

◎日本では、消費税の軽減税率導入によって不足する税収の代替財源の一つとしてタバコ税の増税が検討されているようですが、どうなるのでしょうか。世界6位のタバコ企業が、「吸う人も吸わない人も心地よい世の中」などというコマーシャルを流しているようでは・・・。(宮崎 茂)

ベストな日本食とワーストな日本食

Best and Worst Japanese Foods.

2015.11.4 付け、Berkeley Wellness 情報

(<http://www.berkeleywellness.com/healthy-eating/food/article/best-and-worst-japanese-food>)

海外では和食ブームで、多くの和食レストランを見かけます。和食が世界文化遺産に指定されたことも追い風になっているでしょうし、農林水産省も農産物等の輸出促進の観点から和食のPRに努めています。和食は「健康に良い」、「ヘルシーだ」というイメージが広がっていることが、和食ブームの大きな要因といえるでしょう。ただ、本当に和食がヘルシーで健康に良いのでしょうか？

このコラムでは、アメリカで供されているいわゆる「なんちゃって和食」も含め、健康にいい和食・健康に良くない和食を5つずつリストアップしています。そのうち、健康に良くないワーストな和食5種は、

1. みそ汁：いうまでもなく塩分が高いということです。みそ汁1杯には700~900mgのナトリウムが含まれていますが、これは1日に必要なナトリウムの1/2~1/3の量です。
2. スパイシーロール：なんちゃって巻き寿司（sushi roll）の一種で、マヨネーズベースのソースで高カロリーのようなようです。
3. てんぷら：やはり高脂肪ということです。フライドチキンなどに比べれば、天ぷらに使用されている油は「軽い」のですが、小麦粉の衣にたっぷり含まれているので、野菜の天ぷらでも「ワースト」になるとしています。
4. うどん：みそ汁と同様に塩分摂り過ぎにつながることで、原料の小麦粉が全粒粉ではなく精白した麦の粉末だということが、「ワースト」の要因です。
5. ひばち：???。写真を見ると、鉄板焼きのような感じです。野菜や魚のグリルなので栄養的には良いように見えますが、ソースや油を多く使うので、かるく1,000カロリーを超えてしまうようです。

ちなみに、「ベスト5」は、枝豆、刺身、ししとう、冷や奴、ほうれん草のおひたしだそうです。

◎スパイシーロールとひばちが和食かどうかはともかく、欧米では、高塩分、高脂肪、高カロリーに神経質で、精白穀物ではなく全粒穀物を推奨していることがよくわかります。「和牛」も「白米ごはん」もダメかもしれません。ここで「ベスト」とされている和食で輸出促進につながるのは刺身（鮮魚）くらいでしょうか。 （宮崎 茂）

カラフルな毛虫化学者

Colorful caterpillar chemists.

2015.10.2 付け、EurekaAlert! 情報

(http://www.eurekaalert.org/pub_releases/2015-10/stri-ccc100215.php)

有毒植物を餌としているカラフルな2種の毛虫に関するスミソニアン熱帯研究所の研究は、有毒植物と毛虫との奇妙な関係を明らかにしました。これまで、特定の有毒植物のみを餌とする毛虫は、この植物が含んでいる毒性物質をうまく利用する能力が高いと考えられていましたが、どうもそう単純ではないようです。*Vismia baccifera* という熱帯の植物は昆虫が忌避する物質 (vismione) を含んでいて自らを保護しています。セセリ蝶の一種である *Pyrrhopyge thericles* の毛虫はこの植物を唯一の餌としています。一方、ガの仲間の *Periphoba arcae* の毛虫は、多様な植物を餌にしている、有毒な *Vismia baccifera* も食べます。この2種の毛虫の体内に含まれている vismione を分析したところ、この植物を唯一のえさとしている毛虫 (スペシャリスト) の体内からはごく微量の毒物しか検出されず、多様な植物を餌としている毛虫 (ジェネラリスト) からは比較的多量の毒物が見つかりました。スペシャリストが有毒物質を含む植物を餌にすることは、餌の競合をかいくぐることができ好都合で、毒物を吸収しないことで悪影響から逃れているようです。一方、ジェネラリストは毒物を体内に蓄積し、食物連鎖の上位者による捕食から逃れているようです。さらに、これら2種の毛虫はどちらも非常にカラフルな外観をしています。これらの毛虫は捕食者にあえて目立つ外観をすることで、自らが有毒物質を含んでいることを上位捕食者に知らせる補食を避ける現象 (aposematism) を利用していると考えられています。植物は多くの生理活性物質を含んでいて、これらの中から医薬品などとして利用されている物質が多く見つかっています。カラフルな毛虫が食べている植物には未知の生理活性物質が数多く含まれている可能性が高く、カラフルな毛虫を目印に候補植物を選択すると、効率よく新しい生理活性物質を見つけることができるかも知れません。

◎ 植物には多くの生理活性物質が含まれており、摂取する量によってはヒトに利益をもたらしてくれますが、過剰に摂取すると中毒を起こすこともあります。我々人間も、ここでご紹介した昆虫のように賢く振る舞いたいものです。 (宮崎 茂)

編集後記

新動薬情報、2015年第3号をお届けします。

お二人の日本人科学者がノーベル賞を受賞されたのは、科学分野における最近の明るいニュースですが、一方、「科学的」根拠ありと自称するだけで健康強調表示が可能になった機能性食品表示制度には、多くの方が疑問の声を上げています。

新動薬情報でも「ナチュラル」や「自然」が必ずしも「安全」を示すものではなくむしろ危険なことの方が多く、通常の偏りのない食事をしていればいわゆる「サプリメント」は不要であること、食品に特定の機能を期待することの危うさなどを、繰り返し取り上げてきました。このことに関連して、内閣府食品安全委員会のウェブサイトで「健康食品」に関する情報が公開されましたので、こちらもぜひご覧ください。(<https://www.fsc.go.jp/osirase/kenkosyokuhin.html>)

編集委員長 宮崎 茂

新動薬情報 2015年 第3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