

# 新動薬情報

○●2016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****【感染症】**

豚インフルエンザとオーエスキー病に対するワクチン接種後の液性免疫と細胞性免疫に及ぼすセフトフル塩酸塩の影響	1
アメリカのセイヨウミツバチにおける主要疾病発生状況の複数年調査	2
コウモリに関するワンヘルスのメッセージがコウモリ狂犬病に対する公衆衛生ガイドランスに従う意志を強める	3

**【有効性】**

犬におけるダニに対する駆虫薬の有効性評価	4
----------------------	---

**【残留性・分析法】**

液体クロマトグラフ/タンデム質量分析計 (LC-MS/MS) を用いた牛筋肉中フルニキシンの迅速定量法	6
---	---

**【環境影響】**

大気中からの落下物に含まれる合成繊維：環境中のマイクロプラスチックの発生源のひとつか？	8
---	---

**【その他】**

農業生産が大気中の粒子状汚染物質の主要な排出源である	9
イネの pH 感受性硝酸トランスポーターを過剰発現させるとコメの収量が増加する	10
次世代のマゴットセラピー：トランスジェニックヒロズキンバエ幼虫によるヒト成長因子の産生と分泌	11

**トピックス**

最適な動物モデルを選択して動物実験を減らす	13
有毒な作物と人獣共通感染症、UNEP が緊急性の高い環境問題を指摘	14
ワクチンについての神話と真実	14
イギリスで犬へのマイクロチップ装着が義務化へ	15
混ぜ物が入った動物由来食品の検出が容易になる	16
外は焦がさず中まで加熱しましょうーBfR がグリルの仕方の動画を公開ー	17

題字：野田 篤（執行役員）

## 文献抄訳

## 感染症

## 豚インフルエンザとオーエスキー病に対するワクチン接種後の液性免疫と細胞性免疫に及ぼすセフトフル塩酸塩の影響

Ceftiofur hydrochloride affects the humoral and cellular immune response in pigs after vaccination against swine influenza and pseudorabies.

M. Pomorska-Mol, et al.

BMC Vet. Res., 11, 268 DOI: 10.1186/s12917-015-0586-3 (2015)

## [緒言]

抗生物質は、ワクチンと同時期に投与されることが多いので、抗生物質がワクチン接種後の免疫応答に及ぼす影響を調べることは重要である。豚では第3世代セファロスポリンの1種であるセフトフル塩酸塩（CEF）の免疫応答に及ぼす影響は調べられていないため、生ワクチン（オーエスキー病ウイルス（PR-V）に対するワクチン）と不活化ワクチン（豚インフルエンザウイルス（SI-V）に対するワクチン）接種後の免疫応答に及ぼす CEF 投与の影響を調べた。

## [方法と結果]

70頭の豚（10週齢）を以下の5群にわけた。①ワクチン非接種群（C：n=10）、②SI-V ワクチン接種群（SI-V：n=15）、③PR-V ワクチン接種群（PR-V：n=15）、④CEF 投与期間中に SI-V ワクチン接種群（SI-CEF：n=15）、⑤CEF 投与期間中に PR-V ワクチン接種群（PR-CEF：n=15）。CEF（3mg/kg/日）は、5日間（-1日目～3日目）投与した。CEF 投与2日目にワクチンを接種し（0日目）、その14日後に再度ワクチンを接種した（14日目）。-1日目、6、9、14、28、42、56、70日目に採血し、抗PR-V抗体価はELISA法、抗SI-V抗体価はHI法、T細胞応答はリンパ球増殖試験、サイトカイン（IFN- $\gamma$ 、IL-4）はELISAキットを用いて測定した。

PR-CEF 群の抗PR-V抗体価は、9日目と14日目にPR-V群より有意に低かった。SI-CEF 群の抗SI-V抗体価は、28日目から56日目までSI-V群より有意に低かった。PR-CEF 群におけるリンパ球増殖試験のS index 値とIFN- $\gamma$ 濃度は、28日目から70日目までPR-V群より有意に低かった。しかしSI-CEF群とSI-V群間では両者とも有意差がなかった。IL-4濃度は、CEF及びワクチン接種に関係なく検出限界以下だった。

## [考察とまとめ]

CEF 投与の豚では、抗PR-V抗体価がブースト前に低かったことから、CEFは、IgM産生に影響を及ぼしている可能性が考えられた。また、CEF 投与の豚では、PR-Vに対してリンパ球の増殖及びIFN- $\gamma$ の産生が抑制された。リンパ球の増殖抑制はT細胞

から分化した記憶細胞の反応とも関連し、また、T細胞から分泌される INF- $\gamma$ とも関連しているため、今回の結果から、PR-V に対して抗ウイルス活性が低下していることが考えられた。しかし、CEF が細胞性免疫を抑制したメカニズムは、明らかにできなかった。抗 SI-V 抗体価は、ブースト以降に上昇したが、CEF 投与の豚の抗 SI-V 抗体価は低かったため、CEF で治療中にワクチンを接種することは、SI-V 感染防御にも影響があると考えられた。

CEF を用いた治療は、ワクチンによる液性免疫及び細胞性免疫の両方とも抑制した。このことは、ワクチン接種期間中は、CEF の投与に注意しなければならないことを示唆している。

◎ 畜産現場では、抗生剤とワクチンの投与時期を考慮すべきであると思われる。

(志村 圭子)

### アメリカのセイヨウミツバチにおける主要疾病発生状況の複数年調査

Multiyear survey targeting disease incidence in US honey bees.

K. S. Traynor, et al.

Apidologie, doi:10.1007/s13592-016-0431-0 (2016)

セイヨウミツバチ (*Apis mellifera*) は、ハチミツの生産だけでなく、授粉による作物の生産性向上や食料安全保障にも寄与しており、経済上、牛、豚に次いで3番目に重要な家畜ともいわれています。しかし、セイヨウミツバチの重要性にもかかわらず、アメリカにおけるセイヨウミツバチの疾病発生状況に関する情報はほとんどありませんでした。アメリカ農務省動植物検疫局 (APHIS) とメリーランド大学の研究者たちは、2009年から2014年にわたる National Honey Bee Disease Survey の結果を今回論文発表しました。今回の調査では、バロア病、ノゼマ病、及びミツバチに病原性を示すウイルスについて調査するとともに、外来種でセイヨウミツバチの脅威となるトウヨウミツバチ (*Apis cerana*) 及びこれまでアメリカに侵入していないとされていた *Tropilaelaps* 属のダニ及び slow bee paralysis virus についても調査しました。その結果、バロア病の原因となるダニ (*Varroa destructor*、ミツバチヘギイタダニ) の浸潤がこれまでの予想をはるかに上回っていることや、このダニが acute bee paralysis virus 及び deformed wing virus を媒介していることが明らかになりました。さらに、秋から冬の始めの9月から11月にダニ発生ピークがあることもわかりました。ウイルスでは、2010年に確認された chronic bee paralysis virus が急速に浸潤していることがわかりました。養蜂の形態との関連では、バロア病の発生率は移動養蜂 (migratory beekeeper) で低く固定養蜂 (stationary beekeeper) で高いこと、ノゼマ病ではこれとは逆に移動養

蜂で発生率が高いことが分かりました。幸いなことに、トウヨウミツバチ、*Tropilaelaps* 属のダニ及び slow bee paralysis virus の侵入は見られませんでした。

◎ ミツバチコロニーの減少が世界各地で報告されていますが、その原因ではないかと指摘されている感染性の疾病の発生状況や病原体の浸潤状況はまだ不明確です。今回の調査を行った研究者たちは農薬の影響についても調査中で、近いうちに成果が発表されるでしょう。今回のアメリカでの大掛かりな調査から、アメリカでのミツバチコロニー減少の原因が明らかになることが期待されます。(宮崎 茂)

### コウモリに関するワンヘルスのメッセージがコウモリ狂犬病に対する公衆衛生ガイダンスに従う意志を強める

A one health message about bats increases intentions to follow public health guidance on bat rabies.

H. Lu, et al.

PLOS One, 11(5), e0156205. doi: 10.1371/journal.pone.0156205. eCollection (2016)

ヒトの感染症の中でも狂犬病の致死率は最も高く、米国での公衆衛生上注意すべき疾病である。犬猫における狂犬病の感染事例は、1980年からのワクチネーションキャンペーンの成功により減少しており、今日では米国で報告されている狂犬病罹患動物の90%は野生動物である。過去数十年の狂犬病によるヒトの死亡事例では、コウモリからの感染によるものが最も多い。コウモリに対するワクチネーションは現在行われていないが、二次介入法として、コウモリからの狂犬病感染を予防するための、コウモリとの接触を減らすための方法などに関する公衆衛生教育が行われている。一方、コウモリは多くの種が個体数を減らしていることから、生態保護の観点から、コウモリ保護の重要性も増している。

そこで、ヒトとコウモリが接触する可能性のある2カ所の国立公園で、訪問客を対象として調査を実施した。まず狂犬病暴露を予防する行動につながる情報の提供法として、コウモリのリスクとベネフィットを同時に提供した場合と、単にコウモリのリスクを伝えるだけの情報を提供した場合、それぞれがどの程度説得力を持つかを調査した。次に、コウモリのリスクに関する情報の不確実性がヒトの行動に与える影響について調査した。例えば、「この公園には、過去に狂犬病のコウモリがいた」という不確実性の高い情報から、「狂犬病のコウモリが最近この付近で発見された」という不確実性の低い情報まで、種々の情報を提供した時の反応について、リーフレットを配布してアンケート調査した。さらにコントロール群を置き、どのリーフレットも読まずにアンケートを埋めてもらった。

その結果、リスクメッセージのみの群よりもリスクベネフィット群は推奨される行動についてより強い意志を示した。さらにコントロール群と比較して、リスクベネフィット/高い不確実性、リスクベネフィット/低い不確実性の群はコウモリにおかしな行動があったとき、パークレンジャーに報告する意志が増加し、さらにコントロール群ではコウモリに対して否定的な回答が有意に多かった。

この研究で、狂犬病予防メッセージの中で、コウモリにいたずらに汚名を着せることなく、コウモリの恩恵を認識させることが、狂犬病の暴露予防のための適切な行動を促すという、より良い方向へと導くことがわかった。狂犬病の感染源であるという負のメッセージのみでなく、コウモリがもたらす恩恵についても正しく伝えることの重要性を示している。

◎ 適切な情報を与えること、教育することの重要性が改めて感じられる文献であった。

(小川 友香)

## 有効性

### 犬におけるダニに対する駆虫薬の有効性評価

コンパニオンアニマル用の動物用医薬品市場の半分を占めている駆虫薬は近年、様々な新薬が開発され、続々と承認されている。ダニに対する有効性を評価した最新の論文を3つまとめて紹介する。

#### ①全身性毛包虫症の犬へのアフォキサネルの経口投与の有効性

Efficacy of oral afoxolaner for the treatment of canine generalised demodicosis.

F. Beugnet, et al.

Parasite, 23(14), DOI: 10.1051/parasite/2016014 (2016)

全身性毛包虫症と診断された8頭の犬にアフォキサネルのチュアブル錠 (NexGard<sup>®</sup>、Merial社) を経口投与した有効性を評価し、イミダクロプリド/モキチデクチン局所投与 (Advocate<sup>®</sup>、Bayer社) と比較した。試験開始0、14、28及び56日目に推奨用量でNexGard及びAdvocateをそれぞれ投与した。ダニの数及び臨床症状の改善への影響を評価するため臨床検査及び深部皮膚搔爬検査を毎月行った。28、56及び84日目におけるダニ計測数の減少率はAdvocate投与群が89.8、85.2及び86.6%であったのに対し、NexGard投与群は99.2、99.9及び100%と有意に高かった。また、NexGard投与群において犬の皮膚の状態が28日から84日で有意に改善された。この試験の結果から経口投与したNexGardは全身性毛包虫症の犬の治療において2ヶ月間

以内に有効性を示すことが分かった。

## ②犬におけるヒゼンダニ症治療へのイソキサゾリン系サロラネルの経口投与の有効性及び安全性

Efficacy and safety of a novel oral isoxazoline, sarolaner (Simparica™), for the treatment of sarcoptic mange in dogs.

C. Becskei, et al.

Vet. Parasitol., DOI:10.1016/j.vetpar.2016.03.024 (2016)

ヒゼンダニ症の臨床症状を示し、ヒゼンダニ (*Sarcoptes scabiei*) への感染が認められる犬における新しいイソキサゾリン系化合物であるサロラネル製剤 (Simparica™, Zoetis 社) の有効性について検討を行った。プラセボを用いた実験室試験及び市販されているイミダクロプリド/モキシデクチン製剤 (Advocate® spot-on, Bayer 社) を用いた野外試験を実施した。試験開始 0 及び 30 日目に被検薬を経口又は局所投与し、実験室試験では投与前及び試験開始後 14、30、44 及び 60 日目に、野外試験では試験開始後 30 及び 60 日目に *S. scabiei* 感染の評価のため皮膚搔爬を行った。実験室試験では、44 日目の 1 頭を除いて初回投与後 14 日目以降 Simparica 投与群でダニは全く見つからなかった。野外試験においては、試験開始後 30 及び 60 日目の寄生虫学的治癒率は Advocate 投与群では 84.6 及び 96.0%であったのに対し、Simparica 投与群で 88.7 及び 100%であり、同一の時点において非劣性ではなかった。また、試験期間中の脱毛、発疹、搔痒、紅斑、落屑/痂皮形成を含むヒゼンダニ症の臨床症状は改善された。どちらの試験においても、被検薬の投与に起因する有害事象はなかった。犬における 2 カ月間の月 1 回の Simparica 経口投与は安全であり、*S. scabiei* 数の減少率は 100%に達し、ヒゼンダニ症の臨床症状の顕著な改善を示した。

## ③全身性毛包虫症の犬に対するフルララネルの経口投与又はイミダクロプリド・モキシデクチンの局所投与の有効性

Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto™) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate®) against generalized demodicosis in dogs.

J. J. Fourie, et al.

Parasit. Vectors, 8(187), DOI: 10.1186/s13071-015-0775-8 (2015)

フルララネル製剤のチュアブル錠 (Bravecto™) とイミダクロプリド/モキシデクチン製剤の局所投与剤 (Advocate®) の自然感染による犬の全身性毛包虫症に対する有効性を実験室試験により比較検討した。全身性毛包虫症と診断された 16 匹の犬を無作為に 2 群に分け、Bravecto をフルララネル 25 mg/kg 体重の最低用量で 1 回経口投与し、

一方 Advocate はイミダクロピリド 10 mg/kg 体重及びモキシデクチン 2.5 mg/kg 体重の最低用量で 28 日間隔で 3 回局所的に投与した。投与前及び 28 日間隔で試験期間中 12 週間、各犬のダニ寄生状況を皮膚搔爬により計測し、毛包虫病変を評価した。Bravecto 投与群のダニ減少率は試験開始後 28 日目には 99.8% に、56 及び 84 日目には 100% まで達し、Advocate 投与群では 98.0%、96.5% 及び 94.7% であった。Bravecto 投与群での 56 及び 84 日目のダニ寄生数は Advocate 投与群と比較して統計的に有意に少なかった。また、Bravecto 投与群では紅斑性パッチ、痂皮及び落屑の発生に、Advocate 投与群では紅斑性パッチの発生に、それぞれ顕著な減少が観察された。各処置群の 1 頭を除いて、試験開始時の状態と比較して、試験終了時には全ての犬で 90% 以上の被毛の再生がみられた。Bravecto 単回経口投与は全身性毛包虫症に高い効果を示し、投与後 56 及び 84 日目にはダニは検出されなかった。これと比較して 28 日間隔で 3 回投与した Advocate も全身性毛包虫症に非常に高い効果を示したが、全ての評価時点でほとんどの犬にダニが寄生していた。両治療ともに皮膚病変は顕著に減少し、初回投与後 12 週で被毛の再生もみられた。

◎ニキビダニやヒゼンダニを対象としたこれらの試験において、いずれの薬剤も高い有効性を示している。対照薬として使用された Advocate<sup>®</sup> は、被験薬よりやや有効性が低く見えるが、フィラリアや回虫、鉤虫等、他の寄生虫への有効性の違いもある。経口投与が困難な犬や飼い主にとってスポット製剤は便利なものであるので、対象や投与経路を勘案して、その犬にあった適切な薬剤が選択されるよう今後も情報を提供していきたい。

(小濱 純)

## 残留性・分析法

### 液体クロマトグラフ/タンデム質量分析計 (LC-MS/MS) を用いた牛筋肉中フルニキシンの迅速定量法

A Quick LC-MS-MS Method for the Determination of Flunixin in Bovine Muscle.

B. Lugoboni, et al.

J. Anal. Toxicol., 38(2), 80-85 (2014)

#### [緒言]

フルニキシシン (FLU) は、非麻酔性鎮痛剤や解熱剤として使用される非ステロイド性抗炎症薬であり、獣医療において様々な疾病の治療薬として広く使われている。欧州連合 (EU) は、牛の可食部位及び乳汁における FLU の最大残留基準値 (MRLs) を定めており、筋肉の MRL は 20  $\mu$  g/kg である。食品中 FLU は、液体クロマトグラフィ

ーで分離後、UV 検出器又はダイオードアレイ検出器による検出が行われていたが、最近では液体クロマトグラフ/質量分析計やガスクロマトグラフ/質量分析計による分析が主流となっている。しかし、抽出及び精製過程に多くの時間を要する。本稿では、牛筋肉中の FLU 定量法として、欧州委員会が定めた分析方法の性能基準を満たし、かつ、より簡便で迅速な方法を開発したので報告する。

#### [方法と結果]

牛筋肉試料をミンチした後、アセトニトリルを加えてホモジナイザーで均一化し、超音波処理後、遠心分離をして上清を分取し、遠心エバポレータで乾固した。残留物に 0.1%ギ酸溶液及びアセトニトリル (50:50、v:v) 混液を加えて溶解し、LC-MS/MS システムに注入して測定した。FLU は逆相カラムにより分離し、ポジティブイオンモード (エレクトロスプレーイオン化法) で検出した。分析法の精度向上を目的とし、内標準物質 (IS) として重水素標識した FLU を添加した。本法は、欧州委員会決議 2002/657/EC が分析法の性能に対して要求しているパラメーター、すなわち、特異性、検出限界 (LOD)、直線性、真度、精度、判定限界 ( $CC\alpha$ ) 及び検出能力 ( $CC\beta$ ) 全ての基準を満たし、確実に有効な方法であることが確認された。FLU を MRL の濃度になるように添加した QC 試料を調製し、室温で 6 時間及び  $-20^{\circ}\text{C}$  で 19 日間保存した後分析し、保存期間中の安定性が確認された。また、凍結/解凍を 3 回繰り返した場合でも安定性に影響はないことが確認された。

#### [考察とまとめ]

本法の開発段階では、抽出及び精製方法を最適化するため、多くの検討を行った。抽出溶媒は、メタノールとアセトニトリルについて、筋肉からの FLU 抽出及びタンパク質除去に対する効果を比較した。結果、アセトニトリルの超音波処理における抽出効果がより高かった。サンプル抽出後の精製方法については、夾雑物除去及び回収率向上を目的として Oasis HLB カートリッジの使用を検討したが、カートリッジ不使用の場合より明らかに低い回収率であった。要因として、試料の負荷や洗浄の際にロスしていることが考えられ、カートリッジを使わないことが、大きな費用削減及び時間短縮にもなるため、使用しないこととした。IS の使用により、マトリックス効果によるイオン化抑制及び促進を起因とした質量分析計の性能変動を補正することができ、本法の精度及び再現性が向上した。

◎ 非ステロイド性抗炎症薬の分析方法はいくつか報告されているが、安くて迅速な分析方法ならば、機器の汚染を減らし、迅速な残留濃度確認により食の安全につながるだろう。  
(吉崎 まり子)

**環境影響****大気中からの落下物に含まれる合成繊維：環境中のマイクロプラスチックの発生源のひとつか？**

Synthetic fibers in atmospheric fallout : A source of microplastics in the environment?

R. Dris, et al.

Mar. Pollut. Bull., **104**(1-2), 290-293(2016)

都市部における環境へ排出されるマイクロプラスチックの発生源の一つとして、生活排水（洗濯時の衣類からの繊維の剥離）があげられていますが、大気中から落下するマイクロプラスチックについては調査されていませんでした。

著者らは、パリ近郊（人口密度 7,900 人/km<sup>2</sup>）とさらにその周辺地域（3,300 人/km<sup>2</sup>）の 2 カ所で、パリ近郊では約 1 年、さらにその周辺地域では半年間、大気中から落下したマイクロプラスチックのサイズ、量、降雨との関連について調査し、1 年間にパリ市内（面積 2,500 km<sup>2</sup>）に落下するマイクロプラスチックの量を試算しています。

収集したマイクロプラスチックは実体顕微鏡で観察し、数、長さを計測、フーリエ変換赤外分光法（FT-IR）で繊維の組成を調べています。

収集したマイクロプラスチックはほぼすべてが繊維で、パリ近郊では 2 から 355 個/m<sup>2</sup>/日、平均 110±96 個/m<sup>2</sup>/日、さらにその周辺地域では平均 53±96 個/m<sup>2</sup>/日が落下しており、パリ近郊のほうが、さらにその周辺地域より多量に落下しています。これは、人口の密集度に関連していると推定しています。

長さは 50 μm 以上のものを 5,000 μm までを 25 分画に分けて計測したところ、200-400 μm 及び 400-600 μm のサイズが多くを占めていました。繊維の直径はほぼ 5 から 15 μm となっています。

降雨と落下数は関連性が高いと推定されます。事実、晴天時や降雨量が少ないときには、落下数も少なく、降雨量が 0 から 0.2 mm/日の場合には、落下数は 2 から 34 個/日、降雨量が 2 から 5 mm/日の場合には、落下数は 11 から 355 個/日となっています。ただし、降雨と落下数は関連性が示唆されますが、要因のすべてではないことに留意してください。

繊維の組成の内訳は 50%が天然繊維、21%がレーヨンなどの天然原料の合成繊維、17%が石油系の化学繊維、残りの 12%が異なる繊維の混合物（合成繊維、化学繊維及び天然繊維の数種類）でした。マイクロプラスチックとしては 29%となっています。

以上のことを、2012 年の Hidalgo-Ruz らの計算式に当てはめると毎年、パリ市内に 3 から 10 トンのマイクロプラスチックが落下することになります。この見積もりは 2 カ所のみでの測定値から推定されたものであり、精度の低い見積もりではありますが、

大気中からの落下は環境中のマイクロプラスチックの発生・経路の一つと考えるべきでしょう。

◎ 環境中へ排出されるマイクロプラスチックの発生源として直接材料及び間接材料として使用される一次マイクロプラスチック、環境中に排出された海洋ごみなど大きなプラスチック材料が紫外線や物理的な力により壊れて細かい断片となった二次マイクロプラスチック、また、家庭用排水中の化学繊維などがあげられています。本報は他にマイクロプラスチックの発生・経路として、大気中へ放出されたマイクロプラスチックが降雨などにより落下する事例を掲示しています。マイクロプラスチックの環境や生態系への影響ははっきりしないところではありますが、なんらかの悪影響があると考えられており、世界的に規制が検討されています。我々が生活の中でマイクロプラスチックの排出の抑制に寄与できるとしたら、「マイクロプラスチックを排出する恐れのある製品(マイクロプラスチック入り洗顔料、化学繊維の入った衣類、プラスチック製品)などをできるだけ使用しない、洗濯機には必ず糸くずフィルターを取り付ける、エコバックを持ち歩く、そしてゴミはきちんと分別廃棄する。」といったところでしょうか。思いつくところから実践しても良いと思われます。(中川 潤子)

## その他

### 農業生産が大気中の粒子状汚染物質の主要な排出源である

Significant atmospheric aerosol pollution caused by world food cultivation.

S. E. Bauer et al.

Geophys. Res. Lett., **43**, doi:10.1002/2016GL068354 (2016)

空気中に大量に存在する不活性な窒素分子 ( $N_2$ ) を、反応性の高いアンモニア、硝酸などに変換する過程を窒素固定といい、マメ科植物と共生する根粒細菌による窒素固定はよく知られています。このよう生物的窒素固定に対し、ハーバー-ボッシュ法と呼ばれる空気中の窒素からアンモニアを合成する人為的な窒素固定法は、窒素肥料を製造するために極めて有用な方法で、小麦などの農作物の収量を飛躍的に増加させることにつながったことから、開発当時は水と石炭と空気からパンを作る方法とも呼ばれました。しかし、このような人為的な窒素固定量が、生物的窒素固定量に匹敵するくらいに増加したことにより、環境への窒素負荷が高まり、地球環境での複雑な窒素の流れ(窒素カスケード)を介して、多様な環境影響をもたらしています。たとえば、PM2.5 と呼ばれる微小粒子状物質のヒトへの健康影響が問題になっていますが、大気中のアンモニアと窒素酸化物 ( $NO_x$ ) が反応して生成する硝酸エアロゾルも、影響が

懸念されている粒子状物質の一つです。硝酸エアロゾルの原料となるアンモニアは農業生産に由来し、NO<sub>x</sub> は燃焼に由来します。この論文の著者らは、農業生産活動の粒子状物質生成を介した環境への影響について解析しました。彼らの解析で、農業生産に由来するアンモニアが粒子状物質生成に重要な役割を持っていることが再確認され、また、農業由来アンモニア及び燃焼に由来する NO<sub>x</sub> のいずれかを減少できれば、硝酸エアロゾルの減少につながるということが明らかになりました。気候変動に関する政府間パネル (IPCC) が作成した Representative Concentration Pathways シナリオ (RCP シナリオ) によれば、工業活動に由来する NO<sub>x</sub> や亜硫酸の生成は各種の対策によって今後減少し、一方、人口増に伴う農業生産の拡大に伴い、アンモニアの生成量は増大します。このシナリオのとおり燃焼に由来する NO<sub>x</sub> を減少できれば、農業由来のアンモニアが増加しても、粒子状大気汚染物質が減少するだろうと予測しています。

◎ 窒素肥料の投入による環境影響は粒子状物質の生成だけではありません。過剰な窒素の土壌への投入は、地下水の硝酸性窒素汚染や土壌の酸性化など様々な影響をもたらします。この報告に安心することなく、施肥法の改良など、窒素の有効利用技術を開発する必要があります。 (宮崎 茂)

**イネの pH 感受性硝酸トランスポーターを過剰発現させるとコメの収量が増加する**  
Overexpression of a pH-sensitive nitrate transporter in rice increases crop yields.

X. Fan, et al.

Proc. Nat. Acad. Sci. U S A, **113**(26), 7118-23 (2016)

コメはヒトにとって重要な穀物で、世界の人口のおよそ半分の人たちに主食として利用されています。イネが生育してコメを生産するためには、窒素肥料の施肥が必要ですが、窒素肥料はコメ生産の主要なコストで、また窒素肥料の過剰施肥は環境汚染を引き起こします。したがって、少ない窒素投入量でイネを効率よく生育させる技術を開発することは、食糧供給と環境保全の両面から重要です。植物は窒素をアンモニア或いは硝酸の形で吸収します。植物にとってはアンモニアと硝酸のバランスが重要で、アンモニアが過多だと植物細胞内がアルカリ性に傾き、一方硝酸過多だと酸性になってしまいます。水稻の根は水に浸かった嫌氣的な状態でおもにアンモニア態の窒素を吸収しますが、イネの根に存在する通気組織細胞が酸素を運搬して根圏での硝化を促し、総窒素の 25~40%は硝酸の形で吸収されます。イネは OsNRT2.3 という硝酸トランスポーターを持っていて、これが細胞内の pH の変化に対応して硝酸の取り込みをコントロールしています。著者らは、この硝酸トランスポーターを過剰発現させることにより、pH の変化に対するイネの耐性が高まって、より多くの窒素を吸収でき

るようになることを見出しました。窒素だけでなく、鉄やリンの吸収も促進するそうです。硝酸トランスポーターを過剰発現したイネの栽培実験では、窒素の利用効率が40%高まって収量も大幅に増加したそうです。

◎環境へのインパクトを小さくして食料を効率よく生産することは、持続可能な社会を確立するために極めて重要なテーマです。本論文の研究の成果は、この目標を実現させるための大きなステップとなるかもしれません。 (宮崎 茂)

### 次世代のマゴットセラピー：トランスジェニックヒロズキンバエ幼虫によるヒト成長因子の産生と分泌

Towards next generation maggot debridement therapy: transgenic *Lucilia sericana* larvae produce and secrete a human growth factor.

R. J. Linger, et al.

BMC Biotechnol., doi: 10.1186/s12896-016-0263-z (2016)

糖尿病や閉そく性動脈硬化症で足に発生した潰瘍や壊疽を安価で効率よく治療できる方法として、マゴット（ウジ虫）セラピー（maggot debridement therapy, MDT）が一部で行われています。ウジ虫が自ら分泌するタンパク質分解酵素で壊死した組織を分解してこれを食べることを利用し、壊死巣の治療に使うもので、古くから伝統療法で用いられていました。現在では、無菌的に飼育したヒロズキンバエ (*Lucilia sericana*) の幼虫を使う MDT が我が国の一部の医療機関でも実施されており、アメリカでは FDA が MDT を承認しています。一方、血小板由来成長因子 BB (PDGF-BB) は 2 量体の分泌タンパク質で、レセプターに結合して細胞の増殖・維持を促す生理活性物質で、治癒が困難な創傷の治療への利用が検討されています。この論文の著者らは、MDT の効率を上げるため、MDT で用いるヒロズキンバエの幼虫でヒトの PDGF-BB を発現・分泌させることを試みました。二種類のプロモーターを使って幼虫でのヒト PDGF-BB 遺伝子の発現及びタンパク質の産生・分泌を調べたところ、一方のプロモーターとともに PDGF-BB 遺伝子を組み込んだ幼虫では、PDGF-BB タンパク質の分泌も確認できたそうです。今回検討したヒト成長因子だけでなく、抗菌性物質を産生する幼虫なども、安価で効果的な創傷治療に有効だろうと考察しています。

◎この他にも、家畜のサイトカインをカイコで生産する技術など、昆虫の持つ機能を有効に活用しようという試みが多方面で検討されています。また、ヨーロッパでは昆虫を食料や飼料として活用しようという動きもあります ([http://www.bfr.bund.de/en/event/bfr\\_symposium\\_insects\\_as\\_food\\_and\\_feedfood\\_of\\_the\\_future\\_-197153.html](http://www.bfr.bund.de/en/event/bfr_symposium_insects_as_food_and_feedfood_of_the_future_-197153.html))。抵抗感

を覚える人も多いでしょうが。

(宮崎 茂)

## トピックス

### 最適な動物モデルを選択して動物実験を減らす

Fewer animal experiments due to optimal animal model selection

2016年6月16日付け、ドイツ連邦リスク評価研究所（BfR）情報

[http://www.bfr.bund.de/en/press\\_information/2016/21/fewer\\_animal\\_experiments\\_due\\_to\\_optimal\\_animal\\_model\\_selection-197722.html](http://www.bfr.bund.de/en/press_information/2016/21/fewer_animal_experiments_due_to_optimal_animal_model_selection-197722.html)

動物実験の結果がヒトに適用（外挿）できるのかどうかという命題は、繰り返し、多くの科学者の間で議論されてきました。この問題について、ドイツ連邦リスク評価研究所（BfR、連邦食料・農業・消費者保護省直属の独立機関で、連邦政府の政策に科学的助言を行う機関）の研究者たちは、ヒトとマウスの炎症過程についてのデータを新しい手法で解析し、比較しました。

これまで、ヒトとマウスの炎症反応に関わる遺伝子に関する全く同一のデータの解析から、マウスのデータはヒトへ外挿出来ないという結論と、マウスはヒトの炎症反応の良いモデルであるとの結論の、全く異なった報告が発表されていました。BfRの研究者達は、特定の遺伝子のセットが遺伝子発現データ中で有意に変動したかどうか解析する gene set enrichment analysis (GSEA) という手法で、上記の2つの論文が使用したのと同じ遺伝子データの系統的解析を行いました。その結果、いくつかのマウスモデルは、ヒトから収集したデータとよく相関するものの、他のマウスモデルでは、当てはまらないことが分かりました。以上のことから、GSEA法で最適な動物モデルを選択することにより、ヒトへの外挿に有用なデータを少ない動物実験で収集できることが分かりました。

◎ 動物実験を減らすために、いろいろな研究や取り組みが行われています。食品等の安全性に関するリスク評価においては、評価の基本をハザードベースから暴露ベースにシフトすべきとの議論も進んでいます。臓器重量への影響など、それが本当に人へのリスクのマーカーとなるかどうか不明なエンドポイントではなく、現実的な曝露状態でヒトへの有害影響を同定しようという取り組みです。具体的には、標準試験法に基づくリスク評価から、作用機序（mode of action, MoA）を中心にしたものに変更し、ハザードの同定には代替法を使い、動物実験は MoA の同定のみを使うべきだという考え方が主流になってきています。MoA についても、定量的構造活性相関（quantitative structure-activity relationship, QSAR）などの *in silico* 技術の進歩によって、ヒトへの外挿が可能になりつつあります。 （宮崎 茂）

**有毒な作物と人獣共通感染症、UNEPが緊急性の高い環境問題を指摘**

Toxic Crops and Zoonotic Disease: UNEP Identifies the Emerging Environmental Issues of Our Time

2016年5月20日付け、国連環境計画（UNEP）プレスリリース

（<http://www.unep.org/Documents.Multilingual/Default.asp?DocumentID=27074&ArticleID=36181&l=en>）

我々の経済活動が原因で温暖化などの環境変動がもたらされると指摘されていますが、環境の変動が我々にもたらすリスクのうち、緊急性の高いものについて、国連環境計画（United Nations Environment Programme, UNEP）がプレスリリースしました。今号の論文紹介で取り上げているマイクロプラスチックや粒子状物質なども緊急性の高い課題ですが、このプレスリリースでは、有害な作物と人獣共通感染症の増加について特に強調しています。

干ばつや気温上昇の影響で、作物に有害な物質が蓄積することが知られています。たとえば、小麦、大麦、トウモロコシなどは、干ばつの影響で有害な硝酸性窒素を蓄積します。また、干ばつの後に雨が降ると、アマ、トウモロコシ、ソルガムなどは有害な青酸化合物を蓄積します。また、高い発がん性を持つカビ毒（マイコトキシン）のアフラトキシンを産生するカビは熱帯・亜熱帯地域で繁殖していますが、温暖化で平均気温が2℃上昇すると、ヨーロッパでも問題になると指摘されています。

また、人間が自然環境の豊富な地域へ侵入して生態系を乱すことが、人獣共通感染症の発生リスクを高めます。多くの人間が野生生物の多い地域へ侵入すると、これらの生物が保菌している人獣共通感染症病原体に暴露される可能性が高まります。最近マスコミを賑わせているエボラ出血熱や高病原性鳥インフルエンザ、中東呼吸器症候群（MERS）、リフトバレー熱、ジカ熱などは、野生生物が保菌者です。

◎人間の経済活動に起因する環境や生態系の変化が、思わぬ形で私たちの生活に悪影響を及ぼしつつあります。貧富の差の拡大も含め、経済成長に伴う負の面をどのように解決していくか、何が真に生活の質を高めることにつながるのか、広い視野での判断が必要でしょう。  
（宮崎 茂）

**ワクチンについての神話と真実**

What are some of the myths – and facts – about vaccination?

2016年3月付け、WHOのQ&A

（<http://www.who.int/features/qa/84/en/>）

ワクチンは感染症予防のための非常に強力な武器ですが、欧米では、子供へのワクチン接種を拒否して我が子を死なせたり、集団の免疫力を低下させている親が一定数いたりすることが問題になっています。WHO では、ワクチン懐疑主義者の誤解を解くため、「ワクチンについての神話と真実」というテーマの Q&A を発表しました。ワクチン懐疑主義者がワクチンを拒否する理由（神話）について、それらが誤りであることを解説しています。ここで取り上げている神話は以下の 10 種で、もちろんいずれも誤りです。

神話 1：衛生状態の改善で感染症は防げるのでワクチンは不要である。

神話 2：ワクチンは未知の長期的な障害をもたらす、場合によっては致死的である。

神話 3：ジフテリア、破傷風、百日咳の 3 種混合ワクチンは幼児の突然死症候群の原因である。

神話 4：私の国ではワクチンが有効な疾病はほとんど発生していないので、ワクチン接種の必要はない。

神話 5：ワクチンが有効な子供の疾病は、単に不幸な現実でしかない。

神話 6：複数のワクチンの同時接種は子供達の免疫機能をかく乱し有害な副作用のリスクを高める。

神話 7：インフルエンザは「ちょっとした厄介者」にすぎずワクチンの効果はない。

神話 8：ワクチンを接種するより感染症に罹って免疫をつけた方がよい。

神話 9：ワクチンには水銀が含まれていて有害である。

神話 10：ワクチンは自閉症の原因である。

◎ 科学的な根拠もなく、ワクチン、殺虫剤、マラリア予防のための DDT などに反対しているのは、先進国の裕福な人たちです。これらを本当に必要としている人たちのことは考えていないのでしょうか。ところで、ビタミン A 不足で失明する開発途上国の子供たちを救うために開発された遺伝子組換えイネ（ゴールデンライス、イネにβ-カロテン産生遺伝子を導入）に反対しているグリーンピースに対して、ノーベル賞受賞者たちが人道に対する罪（*crime against humanity*）だとする手紙を公開で提出しています（[http://supportprecisionagriculture.org/nobel-laureate-gmo-letter\\_rjr.html](http://supportprecisionagriculture.org/nobel-laureate-gmo-letter_rjr.html)）。天野浩さん、野依良治さんのお名前もあります。（宮崎 茂）

## イギリスで犬へのマイクロチップ装着が義務化へ

Compulsory dog microchipping comes into effect.

2016年4月6日付け、イギリス環境・食糧・農村地域省（DEFRA）情報

（<https://www.gov.uk/government/news/compulsory-dog-microchipping-comes-into-effect>）

犬や猫へのマイクロチップ装着は、動物の確実な個体識別（身元証明）法として、世界中の多くの国で利用されています。飼育動物が迷子になったり、災害、事故や盗難等で行方不明になったりした時に、マイクロチップが装着されていれば確実に動物の個体識別が出来ます。従って、何らかの理由で犬や猫が飼い主と離ればなれになっても、飼い主の元に戻れる可能性が高くなります。

イギリスでは、すでに 86%の飼い主が犬へのマイクロチップ装着を行っているようですが、今年 2016 年 4 月 6 日から、すべての犬へのマイクロチップ装着が義務づけられました。これによって迷子の犬が飼い主の元に戻れる可能性が高まり、動物福祉の向上にも役立ちます。また、イギリスでは迷子の犬の保護、飼料の給与などに毎年 3,300 万ポンドの経費が使われているようで、このような経費の節減にもつながります。

◎ 北欧等では犬へのマイクロチップ装着がすでに義務化されていましたが、イギリスでも義務化になりました。日本では、動物愛護管理法で犬猫へのマイクロチップ装着は努力目標（特定生物では義務）とされており、義務化へむけた議論が行われていません。  
(宮崎 茂)

### 混ぜ物が入った動物由来食品の検出が容易になる

Adulterated animal-based foods to become easier to detect in future

2016年6月6日付け、ドイツ連邦リスク評価研究所（BfR）情報

([http://www.bfr.bund.de/en/press\\_information/2016/20/adulterated\\_animal\\_based\\_foods\\_to\\_become\\_easier\\_to\\_detect\\_in\\_future-197654.html](http://www.bfr.bund.de/en/press_information/2016/20/adulterated_animal_based_foods_to_become_easier_to_detect_in_future-197654.html))

2013年にイギリス等で大きな問題となった、牛肉製品への馬肉混入事件は記憶に新しいところですが、このような食品の意図的な偽装は後を絶ちません。その他にも、羊乳から製造しているはずのチーズに牛乳が混入しているのではないかと、ビーフサラミに豚肉が混入しているのではないかとといった指摘が後を絶ちません。このような混ぜ物は、不当表示というだけでなく、ヒトの健康へのリスクという問題も引き起こします。そこで、このような動物由来食品への混ぜ物に対する懸念を解消するため、ドイツ連邦リスク評価研究所（BfR）は“Animal ID”というプロジェクトを開始しました。

動物由来食品の原材料（動物種）を同定するいろいろな方法が開発されていますが、例えば、超高温・高圧で処理された動物由来飼料のように、既存の方法では原料の動物種を同定できないような製品もあります。そこで、このプロジェクトでは、いろいろな処理法で加工された食品や飼料の動物性原材料を同定する方法の開発を目指しています。具体的には、タンパク質やペプチドの濃縮法と質量分析法を組み合わせ

た方法などを検討する予定だということです。あまり加工されていない製品では免疫学的方法が有効で、オンラインで簡単に検査できる方法の開発が計画されています。

◎ 動物由来食品への不正な混ぜ物は、ヒトの健康へのリスクのみならず、宗教上の問題も引き起こす可能性もあります。このような不正の抑止力となる研究の成果を期待しましょう。  
(宮崎 茂)

#### 外は焦がさず中まで加熱しましょうーBfR がグリルの仕方の動画を公開ー

Cooked on the inside, but not charred on the outside: BfR web film on the art of grilling

2016年6月22日付け、ドイツ連邦リスク評価研究所 (BfR) 情報

( [http://www.bfr.bund.de/en/press\\_information/2016/24/cooked\\_on\\_the\\_inside\\_but\\_not\\_charred\\_on\\_the\\_outside\\_\\_bfr\\_web\\_film\\_on\\_the\\_art\\_of\\_grilling-197831.html](http://www.bfr.bund.de/en/press_information/2016/24/cooked_on_the_inside_but_not_charred_on_the_outside__bfr_web_film_on_the_art_of_grilling-197831.html) )

夏のバーベキューシーズンになってきたので、ドイツ連邦リスク評価研究所(BfR)が肉や魚のグリルの仕方について、動画を含めた情報をウェブサイトに掲載しました。肉や魚を汚染する食中毒細菌などの病原体を殺すためには、中まで完全に加熱する必要があります。しかし、強い火力で肉や魚の外側を焦がしてしまうと、発がん性が疑われる複素環芳香族アミン (heterocyclic aromatic amine, HAA) などが生成してしまいます。これらの有害な物質の生成を抑え、病原微生物を殺すためには、適切な火力でゆっくり加熱することが重要です。このためには、焼き網を炭から十分に離し、遠火でグリルすることが重要です。肉の十分な加熱だけでなく、一般的な衛生管理も重要です。加熱しないで食べる野菜などと生肉とが接触しないように注意すること、また生肉を扱うトングと他の食品を扱うトングを分けること、生肉やサラダソースは冷蔵保存することなど、注意すべき点が列挙されています。また、グリルした肉から滴り落ちる脂が炭の上に落ちると、発がん性のある多環芳香族炭化水素 (polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs) が生成するので、焼き網の下にトレーを置くよう勧められています。

◎ 日本ではまな板やふきんを除菌する洗剤などがよく売れているようですが、生肉や生魚を食品衛生の観点から正しく扱っているかということ、心許ないところがあります。食中毒の発生を防いで、かつ他のリスク要因も増大しないようにするには何がコントロールポイントなのか、きちんと意識する必要があります。日本の食品安全委員会もウェブサイトで情報提供していますが (バーベキューやピクニックでの食中毒にご注意ください、[https://www.fsc.go.jp/sonota/e1\\_bbq\\_food\\_poisoning\\_e2.html](https://www.fsc.go.jp/sonota/e1_bbq_food_poisoning_e2.html))、こういった情報を提供する技術は、日本より欧米の方がはるかに上手いですね。 (宮崎 茂)

## 編集後記

2016年度第1号の新動薬情報をお届けします。

マイクロプラスチックやさらに小さい人工ナノ粒子（ナノプラスチック）の野生生物への影響について世界的関心が高まっており、新動薬情報でも、2015年第2号と今号で取り上げています。これまでの興味は、マイクロプラスチックの野生生物や生態系への影響が中心でしたが、欧州食品安全機関（EFSA）では、ヒトに対するリスクに関する調査を開始するようです（<https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/160623>）。ヒトのマイクロプラスチック暴露経路は、シーフードが中心になります。マイクロプラスチックそのもののヒトへのリスクは低そうですが、マイクロプラスチックに蓄積するPCBなどの環境汚染物質については注意する必要があります。また、人工ナノ粒子の影響については、まだデータが十分ではありません。日本では、環境省が海域におけるマイクロプラスチック汚染の実態調査を始めていますが、シーフードの消費量が多い国でありながら、食品を介したヒトへのリスクについての取り組みは、ヨーロッパより遅れています。環境影響のみならずヒトへの影響も含めた、マイクロプラスチック及びナノプラスチックの総合的なリスク評価が望まれます。

編集委員長 宮崎 茂

新動薬情報 2016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、佐藤 彩乃、馬場 光太郎、中村 佳子