

新動薬情報

○●2017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】

- 牛の白血病ウイルスとヨーネ菌は志賀毒素産生性大腸菌の排菌に影響を与えない・・・ 1
- 米国での2009年から2014年における未殺菌牛乳やこれを原料としたチーズの摂取に関連した感染症発生による負担・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2
- インドにおける動物と人の *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* 感染の現状：何をすることが必要か・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3

【残留・分析法】

- 簡便で高感度な超高速液体クロマトグラフ・エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析計による血漿中のスポレキサント分析・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
- Lonicera japonica* に施用された2種のネオニコチノイド殺虫剤の栽培、乾燥及び抽出における分解動態及び食品リスク評価・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5

【その他】

- 豚の胎盤加水分解物は、抗酸化作用と小胞体（ER）ストレスへの効果を介して、骨芽細胞の分化を促進させる・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7
- 短命な african turquoise killifish の寿命を腸管微生物で調節する・・・・・・・・ 8
- Truvia 及び他の人工甘味料給与がイエバエの生存に及ぼす影響・・・・・・・・ 9
- ヒトの皮膚共生細菌による多環芳香族炭化水素の毒化・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
- 網羅的センサーアレイでウイスキーのブランド、熟成年数及び味を見分けられる・・・ 11

トピックス

- 家禽の取引はこれまでどおり・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 12
- 海綿に寄生する細菌が有毒な難燃剤類似化合物を生合成することが明らかになった・・・ 12
- 若いアスリートのスポーツ障害への PRP（多血小板血漿）や幹細胞療法の適用に対する緊急の注意喚起・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 13
- 若いヒトの血液は、高齢マウスを賢くする・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 14
- あなたの鼻は科学者が想像するより多くのことを知っている・・・・・・・・ 15
- 生や加熱不十分な魚の寄生虫に注意するよう医師が注意喚起・・・・・・・・ 16

編集後記

題字：野田 篤（執行役員）

文献抄訳

感染症

牛の白血病ウイルスとヨーネ菌は志賀毒素産生性大腸菌の排菌に影響を与えない

Bovine leukemia virus and *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* are not associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* shedding in cattle.

C. Venegas-Vargas, et al.

J. Food. Prot., **80**(1), 86-89 (2017)

牛白血病ウイルス (BLV)とヨーネ菌 (MAP) は生産農場に経済的損失をもたらす慢性疾病の原因微生物である。牛はこれらの微生物に感染すると正常な免疫や消化器機能が徐々に影響を受け、死に至る。米国では 83%の泌乳牛群内に BLV 感染牛が少なくとも 1 頭存在し、68%の泌乳牛群内に MAP 感染牛が 1 頭は存在していると報告されている。一方、志賀毒素産生性大腸菌 (STEC) は健康牛が保菌していて、牛では明白な病原性を示さないが、人では食中毒を引き起こして時に死に至ることがある。著者らは、「BLV と MAP の感染牛は STEC をより多く排菌するのではないか？」という仮説について、人の食糧供給に最も貢献している健康牛 (感染初期の牛を含む) を対象として、両微生物の保有状況と STEC の排菌に関連があるか統計手法を用い解析した。

2011 年と 2012 年の夏に米国ミシガン州にて 11 の牛群 (n=1,108、乳牛=724、肉牛=384) を用い、横断研究による疫学調査を実施した。糞便からクロモアガー O157 を用いて STEC を分離し、志賀毒素産生性を PCR で確認した。BLV と MAP の保有状況は、血清を用いた ELISA 法で陽性牛を選抜した。また、フローサイトメーターを用いてリンパ球、単球、好中球の百分比を計測した。従属変数は STEC の排菌とし、独立変数は BLV と MAP の保有の有無、好中球とリンパ球の百分率、リンパ球/単球比とした。

48%の乳牛と 10%の肉牛が BLV 陽性、3%の乳牛と 2%の肉牛が MAP 陽性であった。13%の乳牛と 21%の肉牛で STEC O157 の排菌が認められた。STEC O157 の排菌と BLV と MAP 保有状況には統計学的な関連は認められなかった ($P=0.68$ [BLV])、 $P=0.33$ [MAP])。また、STEC の排菌と好中球 ($P=0.35$)、リンパ球百分率 ($P=0.84$)、リンパ球/単球比 ($P=0.18$) にも同様に関連性は認められなかった。

BLV と MAP の感染阻止は牛群の健康と生産性を維持するために重要であるが、本研究では STEC の排菌と関連は認められなかった。しかし、本研究では BLV と MAP 共に見かけ上健康な感染初期の牛を対象としており、疾病の発症後の牛を対象とした場合、STEC の排菌との関連性は異なる結果になったかもしれない。

◎ 公衆衛生と家畜衛生の双方の観点に関連づけ、研究を実施している。本研究は BLV と MAP の感染が STEC の排菌に影響を及ぼすかどうか解析したものであるが、一方、志賀毒素は BLV の複製を抑制することが知られており、これらの病原体の相互作用について、さらに解析する必要があるだろう。なお、著者はこの論文を博士号論文の一部とし、米国ミシガン州立大学獣医学部大動物臨床センターから、博士号を授与された。
(馬場 光太郎)

米国での2009年から2014年における未殺菌牛乳やこれを原料としたチーズの摂取に関連した感染症発生による負担

Outbreak-related disease burden associated with consumption of unpasteurized cow's milk and cheese, United States, 2009–2014.

S. Costard, et al.

Emerg. Infect. Dis., **23**(6), 957-964 (2017)

世界的にオーガニックやナチュラルな食品への志向が高まっていますが、新動薬情報でたびたび取り上げているように、ナチュラルなものが安全というわけではありません。牛乳や乳製品についても、未殺菌な製品が増加しているようですが、これによる食中毒事例も増加しているようです。この論文の著者らは、2009年から米国で稼働している食品由来疾病に関するデータベースである National Outbreak Reporting System (NORS) のデータを利用し、米国での未殺菌牛乳やチーズの摂取による食中毒や入院事例の発生率について解析しました。原因病原体として、カンピロバクター、サルモネラ、志賀毒素産生性大腸菌 (STEC)、*Listeria monocytogenes* の4種を選び、牛乳・チーズ由来の食中毒発生率と、牛乳殺菌の有無との関連を解析しました。その結果、未殺菌牛乳を消費している人は全人口の3.2%、チーズでは1.6%にすぎませんが、上記4菌種による食中毒事例761件の95%が未殺菌製品による食中毒であり、未殺菌製品消費者での食中毒発生率は通常の殺菌乳製品消費者のおよそ800倍であること、原因微生物はサルモネラとカンピロバクターが主であることが明らかになりました。米国では規制緩和で未殺菌牛乳の販売量が増えているようで、この論文の著者は未殺菌牛乳の消費増に伴う食中毒事例の増加を懸念しています。

◎ 本号のヨーネ病に関する論文紹介及びアニサキス症に関するトピックスのところでも触れていますが、食中毒のような食品由来疾病の予防には加熱殺菌が極めて有効で、畜産物や水産物の安易な生食は慎むべきです。もちろん、旧雪印乳業の脱脂粉乳による食中毒のように、耐熱性エンテロトキシンを産生する細菌もいますので、加熱殺菌を過信することなく、細菌汚染を防ぐことが重要であることはいうまでもありません。

インドにおける動物と人の *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* 感染の現状：何を必要とするか

Current status of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infection in animals & humans in India: What needs to be done?

A. V. Singh, et al.

Indian J. Med. Res., **144**(5), 661-671(2016)

Mycobacterium avium subspecies *paratuberculosis* (以下ヨーネ菌) は牛、水牛、めん羊、山羊などに腸の慢性炎症を主病変とするヨーネ病を引き起こす。臨床症状は、泌乳量の減少、乳腺炎の罹患増加、繁殖力の低下、早産等がみられる。家畜の生産性の減少は、国際的にも酪農業界に深刻な影響を与える。そこで、近年のインドにおける家畜と人でのヨーネ菌感染の状況をまとめ、人の感染リスクを減少させるために動物での疾病をコントロールする、効果的な対処法について考察した。

ヨーネ菌は感染動物の糞便や乳汁、精液に排出され、そこから汚染が広がる。この菌は熱には比較的弱く低温殺菌で不活化されるが、保持殺菌で生乳全体が十分加熱されないと、生菌が残る可能性があるといわれている。感染した動物の乳汁は動物から人へのヨーネ菌感染経路で最も一般的である。そのため、動物での感染が広がると、人々がヨーネ菌に感染するリスクも高くなってしまふ。

ヨーネ病の確定診断を1つの検査で行うのは難しく、またインドを含む資源の少ない国では、高価な機器や製品を使うことができない。顕微鏡検査(糞便中菌体の直接鏡検)は最も簡便な検査法であるが、専門的技術が要求され検査員のトレーニングが問題となる。ELISA法、培養法、PCR法、ゲル内免疫拡散法、遅延型INF- γ 検査、ヨーニン皮内反応、蛍光抗体法などの検査法があるが、まずは高感度で迅速、低コストであるという面から、ELISAと顕微鏡観察でスクリーニングを行い、確定診断をPCRと培養法で行う。ヨーネ病のような潜行性の慢性疾患は複数の検査法を用いることが推奨される。

1990年まで、インドでヨーネ菌の汚染については小規模な研究しかされてこなかった。これはインドのヨーネ菌が地域特有型(インドバイソン型)であり、これに適した診断キットとワクチンが無く、ヨーネ病のコントロールが難しかったことも理由にある。その後インドバイソン型ヨーネ菌用ELISAキットとワクチンが開発されたが、これは国際的に市販されているELISAキットよりも感度と選択性が高くなっており、ワクチンは市販のものよりもインドバイソン型ヨーネ菌に特異的にできている。インドバイソン型のヨーネ菌を検出するELISAを用いて行われた研究では、動物と人の両

方で、多くの地方において 20~40%と高い感染率を示していた。しかし残念ながら、現在インドはヨーネ病の診断と防除について何も政策を取っていない。

ヨーネ病は、インドだけでなく、国際的に見ても家畜の健康と生産性に関する大きな問題である。動物のヨーネ病をコントロールしなければ、人へも感染する危険性があるため、診断法とワクチンの開発に関する長期的な研究が必要である。

◎インドではまだヨーネ病の対策がされていない。現在ヨーネ病には効果のあるワクチンや治療法はないため、日本では、家畜伝染病予防法に基づく定期検査に ELISA でのスクリーニング検査とリアルタイム PCR 法による確定検査を導入し、摘発と淘汰を繰り返していくことで清浄化していく方針だ。また、生乳にはヨーネ菌だけでなく食中毒細菌などが含まれている可能性が高いため、十分に加熱殺菌してから飲むべきである。
(反町 有里奈)

残留・分析法

簡便で高感度な超高速液体クロマトグラフ・エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析計による血漿中のスボレキサント分析

Simple and highly sensitive UPLC-ESI-MS/MS assay for rapid determination of suvorexant in plasma.

M. Iqbal, et al.

J. Anal. Toxicol., **41**(2), 114-120 (2017)

[緒言]

スボレキサントは、不眠症に対する効能・効果を有する睡眠薬であり、米国食品医薬品局 (FDA) で承認されたデュアルオレキシン受容体拮抗薬である。覚醒促進・維持作用を有する視床下部神経ペプチドのオレキシン A 及び B が G タンパク質共役型受容体 OX_{1R} 及び OX_{2R} に結合するのを阻害し、覚醒状態を抑制すると考えられ、米国では規制物質法 (CSA) におけるスケジュールIVに分類されている。

本研究では、超高速液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計 (UPLC-MS/MS) を用いてラットの血漿中のスボレキサントの分析を検討した。

[方法]

血漿試料に内標準物質としてリバーロキサバンを加え、ジエチルエーテルにより抽出した。液体クロマトグラフィーの条件として、分離カラム : Aquity BEH C18 (50×2.1 mm、粒子径 1.7 μ m)、移動相 : アセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウム=85/15、流速 : 0.3 mL/min、質量分析の条件として、イオン化 : エレクトロスプレーイオン化

(ESI) ポジティブイオンモード、定性イオン：451.12 > 104.01、定量イオン：451.12 > 186.04 とした。

[結果と考察]

本法では、0.33～200 ng/mL の範囲で相関係数 0.995 以上の良好な直線性が得られ、定量限界 0.33 ng/mL、検出限界 0.10 ng/mL であり、分析時間は 1.5 分であった。

これまでのヒトの血漿を対象とした大気圧化学イオン化法 (APCI 法) による質量分析での定量限界は 1 ng/mL で、分析時間も 5 分を要した。UPLC-ESI-MS/MS を使用した本法は高速で高感度な分析法として有用であった。また、得られたバリデーションの全ての結果は Scientific Working Group for Forensic Toxicology (法医学に係る研究室や検査室が参加して国際的なワーキンググループ (Scientific Working Group) をつくり、各種検査法等を検討している。多くの分野から構成されており、法中毒学 (Forensic Toxicology) もその一つ) ガイドラインにおいて指定される許容限度の範囲にあった。

雄のラット 6 匹にスポレキサント 1 mg/kg を経口投与し、本法を用いて血漿中濃度を経時的に測定した。その結果、最高血中濃度は 68.88 ± 4.79 ng/mL、最高血中濃度到達時間は 2.0 ± 0.9 時間となり、実用性も確認された。

◎ 近年様々な物質の安全性への意識が高くなっている中、要求される定量範囲が厳しくなっている。そうした中で、この様に UPLC を使用して感度を上昇させることで、その様なニーズに対応できることは良いことであるし、幅広く技術を取り入れていく必要性があると感じる。 (伴瀬 恭平)

Lonicera japonica に施用された 2 種のネオニコチノイド殺虫剤の栽培、乾燥及び抽出における分解動態及び食品リスク評価

Degradation dynamics and dietary risk assessments of two neonicotinoid insecticides during *Lonicera japonica* planting, drying, and tea brewing processes.

Q. Fang, et al.

J. Agric. Food Chem., **65**(8), 1483-1488 (2017)

スイカズラ (*Lonicera japonica* Thunb.) は、ポピュラーで伝統的な中国の薬草の 1 つで、葉や花を乾燥させてお茶として摂取されている。スイカズラは、病害虫の被害を受けやすいため多くの農薬が使用されており、その残留が問題となる。そこで本研究は、*L. japonica* の害虫防除で頻用されるネオニコチノイド殺虫剤の植物代謝動態、乾燥方法による分解率の違い及び抽出条件による抽出液への移行率の違いについて検討した。

中国の圃場で、チアメトキサムを推奨量及び 2 倍量である 56.25 及び 112.5 g/hm² 又

はチアクロプリドを同じく 102.5 及び 205 g/hm² を散布し、スイカズラの花及び葉を 2 時間並びに 1、3、5、7、14 及び 21 日に採取した。

チアメトキサム及びチアクロプリド適用後 2 時間での花及び葉における平均残留濃度は 2.3~4.4 mg/kg であり、半減期は 1.0~4.1 日、分解速度定数 k は -0.696~-0.169 であった。両農薬とも、花と葉に均一に分布したが、日光や蒸発の影響を受ける表面積が大きい葉の方が花より速やかに消失した。また、推奨量及び 2 倍量の最終施用後 14 日における花中のチアメトキサムでは、それぞれ定量限界 (0.01 mg/kg) 以下及び 0.017 mg/kg であり、チアクロプリドでは、それぞれ 0.022 及び 0.046 mg/kg であった。スイカズラにおけるチアメトキサム及びチアクロプリドの MRL は設定されていないが、加工工程や他の作物での MRL を考慮すると、適用後 7 日以降の収穫が推奨される。

農薬施用後 2 時間の花を天日、日陰及びオーブンの 3 通りの方法で乾燥させ、分解への影響を検討した。天日干し及び 70°C オープンでの分解率は 59.4~81.0% であり、日陰干し及び低温 (30~60°C) オープンでの分解率 (37.7~57.0%) より高かった。この結果から、分解率は乾燥工程の温度及び光強度によって変動すると考えられた。

お茶抽出液中への農薬移行量に対する農薬濃度、抽出回数、抽出時間、茶葉に対する水の割合及びカップの蓋の有無の影響を解析した。チアメトキサム及びチアクロプリドのお茶への移行率は、それぞれ 30.7~42.1% 及び 16.1~23.4% で、農薬濃度の上昇により移行率は低下し、農薬の水溶性と一致してチアメトキサムの移行率の方が高かった。また、移行率は抽出回数が増えるにつれて低下し、初回抽出液への移行率は全移行率の 89.0 及び 81.7% であった。抽出時間と移行率には相関がみられ、チアメトキサム及びチアクロプリドの移行率は抽出時間の延長とともに増加し、20 分でピーク (30.7 及び 17.5%) に達した。茶葉に対する水の割合が高まるにつれ、農薬のお茶への移行率は増加し、チアメトキサム及びチアクロプリドでそれぞれ、8.8~31.5% 及び 4.8~16.5% であった。比率が 2 g : 160 mL のとき最大となった。スイカズラ茶の抽出には、フタのあるカップを用いる方法とフタのないカップを用いる方法があるが、ネオニコチノイド農薬が熱で蒸発するため、フタのないカップの方が移行率は低かった。

◎ 乾燥工程や抽出工程によりお茶へ抽出される量が変わることは興味深かったが、この抽出条件は味にかなり影響してしまうので、適切な休薬期間及び基準値の設定による栽培段階でのリスク管理が重要であり、乾燥工程により更に低減されることで安全に飲用されることが期待される。 (小濱 純)

その他

豚の胎盤加水分解物は、抗酸化作用と小胞体（ER）ストレスへの効果を介して、骨芽細胞の分化を促進させる

Porcine placenta hydrolysates enhance osteoblast differentiation through their antioxidant activity and effects on ER stress.

H. Y. Lee, et al.

BMC. Complement. Altern. Med., **16**(1) 291 (2016)

骨形成は、骨芽細胞のアポトーシスにより阻害され、また骨芽細胞から骨細胞への分化が抑制されると阻害される。酸化ストレスや ER ストレスによりカスパーゼ 3 が活性化されるとアポトーシスがおきる。分泌タンパク質は、小胞体に運び込まれた後、高次構造が形成され、機能的なタンパク質になるが、様々な原因で高次構造の形成が阻害されたタンパク質が蓄積した状態は ER ストレスと呼ばれ、アポトーシスを誘導する。活性酸素種（ROS）などの酸化ストレスは、アポトーシスを誘導し、ER ストレスも誘導する。また、ROS は、骨芽細胞の分化を抑制し骨形成が減少することが報告されている。

一方、豚の胎盤加水分解物（PPHs）は、老化、日焼けを抑制する効果が報告されているが、骨形成に対する効果は不明である。本研究では、PPHs の骨形成に対する効果を調べるため、骨芽細胞（MC3T3-E1 細胞）を用い、過酸化水素（ H_2O_2 ）による酸化ダメージに対する PPHs の効果及び H_2O_2 で誘発された ER ストレスに対しての PPHs の効果を調べた。

骨芽細胞を、 H_2O_2 、PPHs のどちらか、又はその両方で処理し、細胞生存率、ER ストレス、骨芽細胞の分化、アポトーシス、酸化ストレスなどのマーカーの変動を測定した。

H_2O_2 処理した骨芽細胞では、細胞生存率の低下、ER ストレス応答のマーカー値の上昇、アポトーシス誘導に関与するカスパーゼ 12 及びカスパーゼ 3 活性の上昇、骨分化に関与するアルカリフォスファターゼ（ALP）、オステオカルシン、Runx2 及びオステリックスの mRNA 量の低下、酸化ストレスに関与する ROS 及び NADPH オキダーゼ活性の増加、SOD 活性の低下が見られた。しかし、 H_2O_2 と同時に PPHs で処理した骨芽細胞では、これらのマーカーの変動が抑制された。すなわち、 H_2O_2 は骨芽細胞に ER ストレスを誘導するとともに、アポトーシスの誘導、骨芽細胞から骨細胞への分化の抑制及び ROS の産生増加をもたらし、PPHs はこれらの影響を低減することが明らかとなった。今回の検討では、 H_2O_2 によるアポトーシスの誘導及び骨細胞への分化の抑制が、増加した ROS による直接影響であるのか、ROS による ER ストレスを介したものであるのか、或いは両者が混合したものであるのかは明らかではないが、PPHs

がこれらの変化を抑制することは確認できた。

PPHsの活性成分は未同定であるが、PPHsには抗酸化作用があること、抗酸化作用（ROS産生を抑制）を介して、酸化ストレス及びERストレスから骨芽細胞を保護し、骨芽細胞分化の抑制を抑えたことを示唆する情報が得られた。骨形成の阻害は、骨粗鬆症の一因であるため、PPHsは、骨粗鬆症を治療、予防できる可能性がある。

◎豚の胎盤加水分解物が骨粗鬆症に効果があるかもしれないことを示した論文であり、今後*in vivo*での研究に期待したい。（志村 圭子）

短命なafrican turquoise killifishの寿命を腸管微生物で調節する

Regulation of life span by the gut microbiota in the short-lived african turquoise killifish.

P. Smith et al.

bioRxiv, doi: <http://dx.doi.org/10.1101/120980> (2017)

アンチエイジングは我々の普遍的な欲求なのでしょうか。本号で紹介している血液交換を含め、アンチエイジングに関して多くの研究が行われています。ここでご紹介する論文は、中年の魚に若い魚の腸管内容物を移植したところ、寿命が伸びたという研究報告です。年齢が上がるにしたがって、ヒトやマウスの腸内細菌叢の多様性が低下するところはこれまでも報告されてきました。この論文の著者たちは、3週間で性成熟して数か月で死亡するという非常に短命な魚である african turquoise killifish（メダカ的一种）を用いて、腸内細菌叢とエイジングの関係を調べました。彼らは、この魚としては「中年」である、9.5週齢の魚に抗生物質を投与して腸管微生物を排除した後、「若い」6週齢の魚の腸管内容物を移植してその影響を観察しました。対照群には、同じ中年の魚の腸管内容物を移植しました。その結果、若い魚の腸管内容物を移植した群では寿命がおよそ40%延長し、この魚としては「老年」である16週齢での運動量も大幅に増えることが分かりました。また、16週齢での腸内細菌叢の多様性も、若い魚の腸管内容物を移植した群では、若い魚とほぼ同等に維持されていました。

◎糞移植による下痢の予防についての論文を新動薬情報2014年度第3号でご紹介しましたが、この論文の成果が認められると、自分の若い時の糞便を冷凍保存しておき、年を取ってから移植するという商売が現実化するかもしれません。いずれにしてもまだ研究段階で、安全性確保の面からも、安易に試みるべきではありません。なお、本論文は、正式な査読を受ける前の論文原稿を公開し、読者の意見を聞くことを目的として、コールドスプリングハーバー研究所が運営しているプレプリントサーバー

(preprint server) である bioRxiv に掲載されている、査読を受けていない論文です。
読者からの指摘に対応して随時更新されます。 (宮崎 茂)

Truvia及び他の人工甘味料給与がイエバエの生存に及ぼす影響

Survival of the house fly (Diptera: Muscidae) on Truvia and other sweeteners.

M. L. Fisher, et al.

J. Med. Entomol., doi: 10.1093/jme/tjw241 (2017)

我々の身の回りで生息しているイエバエは、物理的に食中毒細菌などの微生物の伝播を媒介するベクターで、必要に応じて駆除する必要があります。ハエの駆除にはハエのライフサイクルの各段階に作用する薬物や、粘着シートなどが用いられていますが、新しい駆除法につながるかもしれない研究報告がありました。ハエの寿命が延びると、微生物媒介のリスクも高まりますが、ハエのような昆虫の寿命は摂取する栄養素、特に炭水化物量によって大きく左右されます。一方、低カロリー人工甘味料に使われるエリスリトールなどの糖アルコールは、ショウジョウバエなどに殺虫効果があるとする論文が発表されています。そこでこの論文の著者らは、エリスリトールのような糖アルコールのイエバエに対する影響を解析するため、市販されているエリスリトールを主成分とする人工甘味料Truviaをもちいて各種の実験を行いました。その結果、Truvia摂取量と生存率には負の相関があること、カロリー摂取量とイエバエ生存率には正の相関があること、イエバエは選択の余地がなければTruviaを摂取するが、カロリーの高いショ糖の方が嗜好性が高いこと、Truviaには殺虫作用はなく、単にエネルギー摂取量の低下（飢餓）でハエが死亡することが明らかになりました。また、Truvia以外の低カロリー甘味料であるマンニトールやキシリトールでの同様の効果が観察されました。以上のことから、エリスリトールなどの糖アルコール摂取によるイエバエの死亡率の上昇は、単にエネルギー不足による飢餓によるもので、糖アルコールに殺虫作用があるわけではないと考察しています。

◎Truviaは米国に本社のある穀物メジャーが開発したステビア由来の人工甘味料で、主成分はエリスリトールです。物質名であるエリスリトールではなく商品名を用いた論文題名が気になりますし、なぜ純粋なエリスリトールではなくこのような混合物を用いて実験したのかよく理解できませんが、COIの開示で見ると、穀物メジャーからの研究費助成は受けていないようです。いずれにしても、Truviaがハエの駆除に使えるというわけではありませんが、本研究の成果を踏まえて、昆虫の嗜好性が高くかつエネルギーにならない擬似餌を利用した有害昆虫の駆除法が開発されれば、実験動物飼

育施設など、既存の殺虫剤を使いたくない場所で応用できるので、ありがたいところ
です。 (宮崎 茂)

ヒトの皮膚共生細菌による多環芳香族炭化水素の毒化

Toxification of polycyclic aromatic hydrocarbons by commensal bacteria from human skin.

J. Sowada. et al.

Arch. Toxicol., DOI 10.1007/s00204-017-1964-3. (2017)

ヒトも含め動物は薬物代謝酵素を持っていて、体内に取り込まれた化学物質を、基本的には作用が弱く水溶性の高い物質へと代謝して体外へ排泄させます。しかし、場合によっては、取り込まれた化学物質の毒性が薬物代謝酵素によって高まることがあり、代謝活性化と呼ばれています。典型的な代謝活性化の例として、多環芳香族炭化水素 (polycyclic aromatic hydrocarbon、PAH) の一種であるベンゾ[a]ピレン (B[a]P) の発がん機構が挙げられます。B[a]Pは有機物質の不完全燃焼によって非意図的に生じるPAHの一種で、発がん性があります。B[a]Pは皮膚ケラチノサイトなどの細胞が持つシトクロムP450依存性モノオキシゲナーゼ系により反応性の高い9, 10位のエポキシドに代謝され、DNAと反応して付加体を生成し、これが発がんにつながると考えられています。一方、私たちの腸管内や皮膚などには、多くの細菌が共生的に生息しており、PAHはこれらの共生細菌の炭素源或いはエネルギー源となるため、微生物はPAHの代謝系を持っています。しかし、この代謝系によってPAHが代謝活性化するかどうかはほとんど検討されていませんでした。この論文の著者たちは、すでにB[a]P代謝能を持つ細菌を数多く分離しており、今回、これらの共生細菌をB[a]Pのみを炭素源とした最小培地で培養し、培養上清中のB[a]P代謝物を分析するとともに、培養上清の細胞毒性、遺伝毒性を検討しました。その結果、培養上清は細胞毒性及び遺伝毒性を有し、培養上清中には、真核細胞におけるB[a]P代謝物の他に、今回用いた皮膚共生細菌でのみ検出される代謝物もあることが分かりました。皮膚正常細菌叢は外界からの刺激に対するバリアーとして機能すると考えられていますが、今回の検討で、皮膚正常細菌叢でB[a]Pが代謝活性化されることが明らかになりました。

◎ 動物の薬物代謝酵素も、基本的には「解毒」的に働きますが、場合によっては化学物質を代謝活性化します。私たちの生体機能やマイクロバイオーームも含めた生態系の、複雑さや多面性を改めて感じた情報です。 (宮崎 茂)

網羅的センサーアレイでウイスキーのブランド、熟成年数及び味を見分けられる

A hypothesis-free sensor array discriminates whiskies for brand, age, and taste.

J. Han et al.

Chem, 2(6), 817-824 (2017)

食品偽装とその検出法は騒ごっこのようなところもありますが、最近、これまでの手法とは全く異なるウイスキーの判別法を開発したという報告がありました。これまでの食品偽装の判別法は、特異性の高い特定の物質を同定或いは定量するという手法が中心でしたが、ウイスキーやワインなどのように多様な特徴的成分が混合している場合は、通常の機器分析では判定が困難でした。著者らは、特異性の低いプローブの組み合わせで、多様な成分の混合割合を判別できないかという観点から、特異性の低いプローブを多数用いてアレイを作り、複雑な試料成分と網羅的に反応させてそれぞれのプローブとの結合状態を統計的に解析して、ウイスキーの種類を判別する方法を開発しました。プローブとしては、poly(*p*-aryleneethynylene) (PAE) という蛍光を持つ物質の誘導体と、緑色蛍光タンパク質 (green fluorescent protein、GFP) に電荷の異なるペプチドを結合させた物質の大きく分けて2種の物質を用いました。これらの蛍光プローブへ親和性のある物質が結合すると蛍光が消光 (クエンチング) されることを利用し、結合の有無を定量化します。PAEプローブ、GFPプローブともに、電荷の異なるものを複数合成して、アレイを構成しました。具体的には、96穴のマイクロプレートにそれぞれのプローブ溶液を加えてアレイを作り、各ウェルにウイスキーを加えて反応させたのちに蛍光マイクロプレートリーダーで蛍光を測定してその結果を統計解析するという、極めて簡便で特殊な装置を必要としない方法です。この方法を用いて、スコッチウイスキー、アイリッシュウイスキー及びバーボンの各種銘柄、熟成年数、シングルモルトかブレンドかで異なる33種のウイスキーを正確に判別することができたそうです。

◎ 試料の前処理も不要で、どこにでもある汎用機器で実施可能なこの方法は、ウイスキーだけでなく、他の食品の判別にも応用できそうです。研究のさらなる発展が望まれます。
(宮崎 茂)

トピックス**家禽の取引はこれまでどおり**

Poultry trade to continue as is.

2017年6月7日付、香港政府情報

http://www.news.gov.hk/en/categories/health/html/2017/06/20170607_142822.shtml

高病原性鳥インフルエンザ（HPAI）はアジア諸国をはじめ多くの国で依然として蔓延しており、家禽での発生を防止するため我が国でも多くの施策を実施しています。東南アジアでHPAIが蔓延している要因の一つとして、生きた家禽の市場取引によるウイルスの伝播があります。従って、HPAI対策のためには生きた家禽の取引が行われるLive Bird Marketの廃止が有効と考えられますが、伝統的な取引形態であることやこれに代わるインフラ整備の問題もあり、簡単にはいかないようです。香港政府はHPAI対策の一環として、生きた家禽の市場取引についての調査とパブリックコメントを行い、その結果を踏まえて、大陸からの生きた家禽の輸入と、域内での生きた家禽の取引を、これまでどおり認めることになったそうです。このプレスリリースからは、パブリックコメントでも意見が分かれ、現状追認にならざるを得なかった状況が読み取れます。

◎HPAIの蔓延を防ぐためには生きた家禽の取引を禁止することが重要であることは分かっていますが、いろいろな事情から禁止できないのでしょうか。担当部署の方の歯がゆい思いが伝わってきます。とはいっても、HPAIの日本への侵入を防ぐためには、周辺諸国での発生を抑える必要があります。何とか効率的な対策を取ってほしいものです。
(宮崎 茂)

海綿に寄生する細菌が有毒な難燃剤類似化合物を生合成することが明らかになった

Study finds bacteria in marine sponge produce toxic flame retardant-like compounds.

2017年5月11日付、EurekAlert! 情報

https://www.eurekalert.org/pub_releases/2017-05/uoc--sf051117.php

ポリ臭素化ジフェニルエーテル（PBDEs）は、難燃剤として建材、繊維、電気製品などに用いられていますが、一部の同族体・異性体は甲状腺ホルモン濃度に影響を及ぼすなど、動物に有害な作用を持つことが知られています。また生体蓄積性が高く、クジラなどから高濃度に検出されています。海洋生物におけるPBDEsの蓄積について、興味ある報告がありました。論文の著者たちは、数年前に海洋で自由生活をしている

バクテリアが、微量ではあるけれどもPBDEsを生合成していることを見出していました。一方海綿は、体内に多量の水を取り込んでろ過し、栄養素を捕捉しています。また、このろ過部位には多種の共生微生物が生息しています。そこで彼らは、既知のゲノム情報から生合成遺伝子や二次代謝酵素を探し出すゲノムマイニングという手法とメタゲノム解析手法を駆使し、海綿の中でのPBDEs生合成に関与する酵素とこの遺伝子の検索を行い、共生細菌がPBDEsを生合成することを明らかにしました。彼らによると、これらの微生物は人工のPBDEsより毒性の強いPBDEs異性体を生合成する可能性があるということで、注意が必要です。彼らは、海綿以外の海洋生物がこのような有毒物質を生合成しているかどうかにも検討中だそうです。

◎ 海洋生物に残留性有機汚染物質 (POPs) が高濃度に蓄積している要因のひとつに、微生物による生合成が関与しているかもしれません。本号では、ヒトの皮膚に共生する微生物による多環芳香族化合物の有毒化に関する論文も紹介していますが、いろいろな微生物の存在に改めて驚かされます。 (宮崎 茂)

若いアスリートのスポーツ障害へのPRP（多血小板血漿）や幹細胞療法の適用に対する緊急の注意喚起

Caution urged in using PRP or stem cells to treat young athletes' injuries.

2017年5月19日付、EurekaAlert! 情報

https://www.eurekaalert.org/pub_releases/2017-05/uomm-cui051917.php

卓球やサッカーなどのスポーツで10代の選手が活躍しているのは頼もしい限りですが、その背景にはハードなトレーニングがあり、スポーツ障害も多く発生していることと思います。スポーツ障害を防ぐためには、正しいトレーニング法の確立とオーバーユースを防ぐ態勢が必要ですが、発生してしまった障害に対する適切な対応・治療も重要です。最近、再生医療が様々な疾患の治療に適用され、筋肉、腱、靭帯、軟骨などの障害に対する有効性が報告されています。しかし、これらの有効性確認はほとんどが成人（或いは成獣）で行われたもので、小児や思春期の子供たちに適用した時の有効性や安全性は確認されていません。この分野の専門家であるマイアミ大学の教授が、若い世代のスポーツ障害治療における再生医療の有効性及び安全性を確認するための共同研究を呼びかける、"Not Missing the Future: A Call to Action for Investigating the Role of Regenerative Medicine Therapies in Pediatric/Adolescent Sports Injuries," という論文を American College of Sports Medicine's Current Sports Medicine Reports誌に発表しました。スポーツ障害を受けた若いアスリートや親たちは、ワラにもすがらる思いで

再生医療を受けるのですが、この技術が本当に有効で、短期或いは長期にわたる副作用がないことをきちんと確認していく必要があると強調しています。

◎スポーツ障害に苦しむ若いアスリートを救うためには、有効で副作用のない治療法が必要です。再生医療の健全な発達のためにも、その有効性と安全性に関するデータの蓄積が必要です。 (宮崎 茂)

若いヒトの血液は、高齢マウスを賢くする

Young human blood makes old mice smarter.

J. M. Castellano, et al.

Nature News (19April 2017) doi:10.1038/nature.2017.21848

高齢マウスと若齢マウスとを縫合して、血液循環システムを共有させる、パラビオーゼという手法を用いた研究で、若齢マウスの血液が高齢マウスの筋肉を再生し、認知能力を戻すことが既に報告されている（‘Young blood’ anti-ageing mechanism called into question, Nature News 19 May 2015, doi:10.1038/nature.2015.17583）。

しかし、高齢マウスはパラビオーゼによって若齢マウスの血液だけでなく臓器等も利用することになるので、若齢マウスにとって大きな負担となる。そこで、双方の血液のみを交換するシステムを構築して研究を行ったところ、高齢マウスの血液が若齢マウスの脳細胞形成と肝細胞の再生を阻害することが明らかになった（A single heterochronic blood exchange reveals rapid inhibition of multiple tissues by old blood, Nature Communications 7, Article number: 13363 (2016) doi:10.1038/ncomms13363）。

その後、若齢マウスに代わって若いヒトの血液を用いた研究も行われ、若いヒトの血液が高齢マウスの加齢を抑制し、記憶、筋肉、代謝、骨等の機能を増進することが報告されている。また、ヒトの血漿を高齢マウスに注入すると、迷路をクリアする能力の進歩、ケージ内に仕掛けられた電気刺激発生装置の回避といった学習能力の向上がみられたが、高齢のヒトから採取した血液ではこの効果が得られないことがわかっている。

最近、若い動物の血液に含まれている脳機能を活性化する成分（タンパク質）を同定したとする論文が Nature 誌に発表された（Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice, Nature, 544(7651), 488-492 (2017)）。彼らは、臍帯血血漿に含まれるタンパク質と高齢のヒトから採取した血漿中のタンパク質やマウスを用いたパラビオーゼの実験で同定されたタンパク質を比較して候補タンパク質を絞り込み、それぞれ高齢マウスに静注したところ、Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2 (TIMP2) だけがマウスの記憶に対して有効であったが、加齢によ

る脳細胞の損失は再生しなかった。ただし、若齢マウスでは今までに TIMP2 と学習や記憶との関連は確認されておらず、また TIMP2 が少ないヒト臍帯血血漿をマウスに投与しても記憶には影響がない。TIM ファミリーはタンパク質分解酵素の一種であるマトリクスメタロプロテアーゼが過剰に作用するのを抑制し、組織破壊を防いでいるが、今回観察された現象のメカニズムは不明である。TIMP2 が間接的に免疫や代謝の機能を変化させている可能性があるとの指摘もある。

脳の若返りに関与するタンパク質の候補として Growth / Differentiation Factor 11 (GDF11) があり、GDF11 を脳内に投与すると脳の血管成長を刺激するが、タンパク質は血流から脳内に入れにくい。TIMP2 は体中の機能に作用することにより、間接的に影響を与えていると考えられている。体の中で何が起きているのかが解明されていないものの、脳機能障害の治療法となる可能性はあるようである。

◎この研究により認知症の治療法が早期に確立されることを願っている。ただし、アンチエイジング効果により、実年齢と肉体年齢が伴わない人が増えてしまったらと考えると、非常に恐ろしい。
(小川 友香)

あなたの鼻は科学者が想像するより多くのことを知っている

Your nose knows more than scientists thought.

2017年5月11日付、Science情報

<http://www.sciencemag.org/news/2017/05/your-nose-knows-more-scientists-thought>

いわゆる「定説」に疑問を持ちこれを再検討していくことは、科学の発展に極めて重要です。ヒトの嗅覚に関するこれまでの「神話」に取り組んだラトガス大学のジョン・マクガンによる論文がサイエンス誌に発表され、著者へのインタビュー記事も同誌に掲載されました。脳全体の重量に対する嗅球の占める割合が、マウスでは2%、イヌでは0.31%であるのに対してヒトでは0.01%にすぎないことなどから、ヒトの嗅覚は他の動物に比べて劣っていると理解されてきました。しかしここ数年、ヒトの嗅覚に関する幾つかの興味深い報告がありました。ひとつは、ヒトは兆単位の異なる臭いを嗅ぎ分けられるという報告です。また、カリフォルニア大学で行われた実験では、耳栓と目隠しをしたヒトが犬のように臭いを嗅ぎ分けながら定められたコースを進めることも明らかになりました（この記事のウェブページから実験を紹介したユーチューブ動画へのリンクがあります）。また別の実験では、ヒトは血液の臭いに極めて敏感であることも明らかになっています。視覚や聴覚は交換台（switchboard）の役割をする視床を介して考える脳（thinking brain）へ伝達されますが、嗅覚は嗅球から直接大脳の嗅覚野へ伝達されます。またそれと同時に、情動や記憶に関わる扁桃体や海馬へ

も伝達されます。このように、嗅覚情報は他の知覚情報とは異なった処理をされるのが、動物種によって敏感な臭いが異なる原因となっているのかもしれませんが。何らかの原因で嗅覚を失ってしまう方々もいますが、その影響についてはあまり検討されていませんでした。嗅覚を失うことの心理面への影響についても、さらに理解を深める必要があるでしょう。

◎衣類の芳香剤が最近ブームのようですし、夏が近づいて脇汗防止製品のCMも増えてきました。また、例えばコーヒーの香り成分は150種以上あるそうで、ヒトはこれを嗅ぎ分けています。しかし、犬のように臭いをかぎ分けてコースをたどる実験が行われているように、嗅覚に関する科学的な理解はまだまだのようで、研究の進展が望まれます。
(宮崎 茂)

生や加熱不十分な魚の寄生虫に注意するよう医師が注意喚起

Beware of parasites in raw/undercooked fish, warn doctors.

2017年5月11日付、EurekAlert! 情報

https://www.eurekalert.org/pub_releases/2017-05/b-bop050917.php

日本でも最近、魚介類の生食によるアニサキス症の発生が増えているようですが、寿司が海外、特に欧米で普及するにつれ、欧米でもアニサキス症の発生が増えているようで、EurekAlert!に注意喚起の記事が掲載されました。この記事で紹介されている32歳の男性の症例では、患者は腹部の激しい痛み、吐き気及び発熱で1週間苦しみました。アニサキス症の可能性に気づいた医師が、内視鏡で胃粘膜から線虫を除去すると速やかに症状は回復したそうです。医師の間でもアニサキス症に対する認知度が低いため、生や加熱不十分な魚介類を喫食して、腹痛、吐き気、嘔吐などの症状を呈している患者の場合は、アニサキス症も考慮に入れるよう注意喚起しています。ちなみに、アニサキス症を防ぐためには、魚介類を十分加熱するか一定時間以上冷凍して線虫を殺すのが一番確実な方法です。生食する場合には、線虫の有無を目視で確認して除去することも有効です。生の内臓を食べるなどという行為はもちろん問題外です。ネットなどでは、よく噛んで線虫を殺すことも有効だという情報が流れているようですが、通常の咀嚼ではアニサキスは噛み切れなようです。また、食べられる程度の濃度の酢でも殺すことはできません。シメサバによるアニサキス症も発生しています。

◎食中毒を防ぐためには、食品を十分加熱することが重要です。レバ刺しの場合でも、「新鮮であれば大丈夫」という誤解があります。しかし、そもそも初めから原因病原体に汚染しているので、新鮮であれば大丈夫ということではありません。最近、和歌

山でサポウイルス（カキなどの二枚貝を汚染するカリシウイルス科のウイルス）による食中毒事例も発生しています。論文紹介でも取り上げていますが、魚介類や畜産物の生食には十分注意しましょう。

（宮崎 茂）

編集後記

企業からの研究支援は科学の発展に必要不可欠な一面も持っていますが、研究手法や結果の解釈にバイアスがかかってしまうことへの懸念もあります。最近、日本疫学会は、たばこ産業から研究費支援を受けた成果の論文は機関誌に掲載しないことを発表しました（「日本疫学会機関誌 Journal of Epidemiology のたばこ産業との関係についての新しい方針」（<http://jeaweb.jp/activities/reports/pdf/20170325policy.pdf>））。この「方針」では、たばこと各種疾患との関連について「たばこ産業は組織的かつ戦略的な干渉、歪曲、不正をしてきた」と極めて強い表現で指摘しています。最近では、多くの科学雑誌や学会で、発表の際に利益相反（COI）の開示を求めています。COIの開示では防げない事態だとして、掲載そのものを不可としたようです。日本では日本癌学会機関誌の Cancer Science、海外では British Medical Journal 及びそのグループ誌なども、たばこ産業から支援を受けた研究に関する論文を掲載しないとしています。このように毅然とした態度をとっている学会がある一方、最近増加しているオープンアクセスジャーナルの一部には投稿料目当ての「ハゲタカ出版社」の存在が指摘されています。サイエンス誌が誤りのある偽論文をオトリ投稿したところ、多くのオープンアクセスジャーナルでアクセプトされたそうです。我々が行うべき「科学的根拠に基づく判断」の「科学的根拠」は、「査読の有る雑誌に掲載された原著論文」とほぼ同義語ですが、その根拠の信頼性を担保するためには、インパクトファクターだけでは判断できない、科学雑誌の「質」を見極めていく必要があるでしょう。

編集委員長 宮崎 茂

新動薬情報 2017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、橋爪 昌美、丸山 賀子、永田 尚子、小濱 純、
中村 佳子、佐藤 彩乃、柳 充紘