

新動薬情報

○●2018年度 第4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】**

専門家の意見に基づく日本におけるアフリカ豚コレラの侵入とまん延に関する緊急リスク評価・・ 1

豚由来の *Campylobacter coli* に対する有機酸の作用・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2

マラリア予防のためにイベルメクチンを集団へ反復投与することの効果とリスク (RIMDAMAL) : クラスタランダム化試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3

【残留性・分析法】

LC-MS/MS によるイヌ血漿中のイベルメクチンの迅速かつ簡便な測定法・・・・・・・・・・・・・・・・ 4

【薬剤耐性】

野生動物への薬剤耐性の伝播における人為的環境要因・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 6

出生から屠殺までに豚から検出される薬剤耐性菌と抗生物質投与との関連・・・・・・・・ 7

【環境影響】

ハウスダスト中の複数の農薬の長期的、季節的及び職業的傾向・・・・・・・・・・・・・・・・ 8

【その他】

都市化によって野生ハチ成体の性比が変化している・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9

植物由来（ビーガン）飼料のペットへの給与：飼い主の考え方と餌やり行動に関する調査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10

スマートフォンアプリを利用した減量のための自己監視戦略の比較：無作為化対照試験・ 11

トピックス

CRISPER を持つ花粉でトウモロコシなどの重要な作物のゲノム編集ができるようになった・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 13

生肉ドッグフードから危害を与える可能性のある細菌が高レベルで検出された・・・・・・・・ 14

フロリダで困難に直面しているオレンジ果樹園に抗生物質を大量投入・・・・・・・・・・・・ 15

麻疹の再興に対する専門家の反応・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 15

明らかになった：消化管微生物が作る発がん性の DNA 損傷遺伝毒性物質・・・・・・・・ 16

ノンカロリー甘味料が腸管微生物叢へ悪影響を及ぼすという十分な証拠はない・・・・・・・・ 17

編集後記

題字：野田 篤（執行役員）

文献抄訳

感染症

専門家の意見に基づく日本におけるアフリカ豚コレラの侵入とまん延に関する緊急リスク評価

A rapid risk assessment of African swine fever introduction and spread in Japan based on expert opinions.

K. Sugiura, et al.

J. Vet. Med. Sci., **80**(11), 1743-1746 (2018)

アフリカ豚コレラ（ASF）は *Asfarviridae* 科 *Asfivirus* 属のアフリカ豚コレラウイルス（ASFV）が豚やいのししに感染することによって引き起こされる伝染病であり、発熱や全身の出血性病変を特徴とする致死率の高い伝染病です。感染動物との接触による直接的な感染のほか、ダニが媒介する間接的な感染により拡大します。また、ASFV は環境中や豚肉製品中に長期間存在することが確認されており、それらも感染源になります。ASF は 1921 年にケニアで最初に確認され、1950 年代後半に欧州、中南米など、2000 年代後半にロシア周辺に拡がりました。その後、2018 年 8 月 3 日に中国の遼寧省瀋陽市近郊の農場において発生が確認された以降、中国及び周辺国において現在も感染拡大が続いています。本病においては、有効なワクチンや治療法はなく、発生した場合の畜産業界への影響が甚大であることから、日本では未発生ですが、家畜伝染病予防法に基づいて、発生及びまん延防止等の措置を講ずるための手続き等を定めた「アフリカ豚コレラに関する特定家畜伝染病防疫指針」が制定されています。

著者らは、日本における ASF の侵入、まん延及び持続に関する 10 の質問からなるアンケートを用いて緊急リスク評価を行いました。2018 年 9 月 14 日までに 12 名の専門家（イタリア 1 名、英国 4 名、ドイツ 1 名、中国 1 名、日本 3 名、匿名 2 名）から回答を得て、以下のように要約しました。

① ASF の侵入経路として、違法に輸入した食品が感染源となるリスクが最も高く、次いで、船舶や航空機などの輸送経路及び外国人労働者による侵入が考えられる。② ASF の侵入リスクが高い地域は関東と九州で、次いで近畿である。③ 輸送経路に関わる侵入リスクでは、船舶や航空機から出る廃棄物が感染源となるリスクが高い。④ ASF の感染源となる地域として、専門家全員が東アジア（中国）のリスクが高いとした。⑤ ASF の国内でのまん延リスクについては、日本の専門家はまん延の可能性は非常に低いと回答しているが、外国の専門家はどちらとも言えないと回答していた。⑥ ASF の伝播におけるダニの関与については、日本において ASF の伝播にダニが関係する可能性は極めて低いとした。⑦ ASF のまん延リスクが高い地域は、侵入リスクと同様に関

東と九州である。⑧家族経営や集約化が進んでいない農場では、ASF まん延後に影響を受けるリスクが高い。⑨ASF が日本に侵入しても流行が持続する可能性は低い。⑩イノシシが ASF の流行の継続に大きな役割を果たす可能性が高い。

◎ 今日まで日本においてアフリカ豚コレラの発生はなく、清浄国となっていますが、東アジア地域での感染拡大や違法に輸入された豚肉製品からの ASFV 遺伝子検出など、侵入のリスクは増大しています。海外からの侵入に対する警戒も当然に必要になりますが、侵入後の対策についてもあらかじめ考えておき、迅速な決断と行動が重要だと考えます。

(中島 隆二)

豚由来の *Campylobacter coli* に対する有機酸の作用

Interactions of organic acids with *Campylobacter coli* from swine.

R. C. Beier, et al.

PLoS ONE 13(8): e0202100 (2018)

Campylobacter coli (以下 *C. coli*) による下痢症は世界中で発生しています。米国では食中毒起因菌のトップ 5 に *Campylobacter* 属菌が入っており、2011 年の米国疾病対策予防センター (CDC) の調査では、年間 845,024 人が *Campylobacter* 属菌による下痢を発症して、そのうち 8,463 人が入院、76 人が死亡したと推定されました。*Campylobacter* 属菌による食中毒のうち、家禽及び家禽製品由来の *C. jejuni* が最も多くを占め、これが注目されがちですが、地域によっては豚及び豚肉製品由来の *C. coli* の食中毒も発生しています。

食品衛生の面からみると、食肉処理工程において、枝肉に付着した細菌を除去する目的で有機酸による洗浄が行われています。これまで、有機酸による細菌発育抑制効果は、細胞膜を通過できる非解離型分子の役割が高いと考えられていました。低 pH ほど水素イオン濃度が増加して非解離型分子の割合が高くなるため、食肉処理工程における有機酸の使用技術として、濃度ではなく pH が重要であるとされています。

著者らは、以前、大腸菌 O157:H7、緑膿菌、O157 以外の志賀毒素産生性大腸菌 (non-O157 STECs) 及び種々の血清型のサルモネラに対する有機酸の効果の評価し、pH 及び非解離型有機酸濃度のいずれも最小発育阻止モル濃度 (MIC_M) と関連せず、解離型有機酸濃度が密接に関連していること報告しました。また、解離型有機酸は細菌の LPS 層 (細胞壁表面のリポ多糖) を崩壊して細菌発育抑制効果を示すことも明らかにしています。これらの研究成果から著者らは、これまでの非解離型分子濃度を高める食肉処理工程での有機酸利用法では、解離型有機酸濃度が低下するため、有機酸による殺菌効果が減弱してしまう可能性を指摘してきました。

今回、豚及び豚肉製品から分離された111株の*C. coli*と6種類の有機酸（酢酸、酪酸、クエン酸、ギ酸、乳酸及びプロピオン酸）の*C. coli* に対する発育抑制効果の評価したところ、これまでの研究結果と同様、有機酸のpH及び非解離型有機酸濃度との関連はみられず、解離型有機酸濃度との間のみ密接な関連が認められました。このことは、解離型有機酸濃度が有効値を下回った場合、*C. coli* の殺菌効果が期待できないことを示すもので、枝肉の洗浄工程で解離型有機酸濃度を注意深く制御することが重要だということになります。6種類の有機酸のうち、枝肉に付着した *C. coli* を除去するためには、解離型の酢酸、酪酸、クエン酸、ギ酸、乳酸及びプロピオン酸濃度をそれぞれ29、23、11、35、22及び25 mMに維持して洗浄することが最も有効であることが示されました。ただし、酢酸、ギ酸、乳酸及びプロピオン酸は*C. coli* が栄養素として利用するため適切な選択肢とは言えず、食肉処理工程での*C. coli* の除去には11 mM以上の解離型クエン酸が最も効果的であると結論しました。

◎本報告は米国の USDA と FDA に所属する研究者らによる調査結果です。カンピロバクターは家畜や家禽が高率に保菌しているため、食中毒を防ぐには屠畜場、食肉処理場、流通経路、家庭までの全ての段階での汚染及び増殖防止が重要だと言われています。特に食肉処理場での有機酸などによる洗浄が有効ですが、適切な薬剤を適切な条件で使用しなければ十分な効果が得られません。肉質に影響しても困ります。著者らは豚肉に付着した *C. coli* の除去には 11 mM のクエン酸が最も効果的であることを示しましたが、USDA、FDA 又は米国政府の公式な方針を反映するものではないとの記述があります。
(橋爪 昌美)

マラリア予防のためにイベルメクチンを集団へ反復投与することの効果とリスク (RIMDAMAL) : クラスタランダム化試験

Efficacy and risk of harms of repeat ivermectin mass drug administrations for control of malaria (RIMDAMAL): a cluster-randomised trial.

B.D. Foy, et al.

Lancet, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32321-3, (2019)

WHO はマラリア対策に力を入れていますが、抗マラリア薬アルテミシニンへの耐性などにより、患者の減少に行き詰まりが見えているようです。マラリアの予防には、マラリア原虫を媒介する蚊の防除も有効で、新動薬情報 2017 年第 4 号ではこの話題を取り上げました。

一方、WHO は顧みられない熱帯病 (neglected tropical diseases) として 18 種の疾病を取り上げ、これらに対する対策も進めています。このうち、糸状虫が原因のリンパ系フ

ィラリア症や河川盲目症に対しては、イベルメクチンの集団投与が試みられています。さらに、ヒトや動物の血中イベルメクチン濃度が十分高ければ、これを吸血した蚊が死亡するという報告もあります。

このような背景から、この論文の著者たちは、イベルメクチンをヒトへ反復集団投与すれば、マラリア原虫を媒介する蚊の防除を介してマラリアの発生を減らせるのではないかと考え (repeat ivermectin mass drug administrations for control of malaria、RIMDAMAL)、ブルキナファソで、雨季の18週間に渡る野外実証試験を行いました。彼らは、4つの村を介入群、他の4つの村を対照群とし、全ての対象者にイベルメクチンとアルベンダゾールを単回投与しました。そして、介入群にはその後3週ごとにイベルメクチンの投与を繰り返しました。感受性の高い6歳以下の子供たちは試験期間中に複数回マラリアを発症しましたが、対照群の子供1人あたりの発症回数2.49回に対し、介入群では1人あたり2回と20%減少しました。また、試験期間中に1回も発症しなかった子供の割合は、対照群では9%であったのに対し、介入群では20%とほぼ2倍になっていました。一方、イベルメクチンの反復投与による副作用である嘔吐、そう痒感、浮腫などの発生率は、対照群と介入群で差がなかったということです。

◎ マラリアのように対策の難しい疾病に対しては、複数の手段を講じて総合的に防除を図ることが重要でしょう。新動薬情報2017年第4号では、殺虫剤処理した蚊帳の効用を紹介しましたが、イベルメクチンの集団投与もオプションの一つになる可能性があります。 (宮崎 茂)

残留性・分析法

LC-MS/MSによるイヌ血漿中のイベルメクチンの迅速かつ簡便な測定法

A quick and simple method for the determination of ivermectin in dog plasma by LC-MS/MS.
E. Morbidelli, et al.

MethodsX, doi: 10.1016/j.mex.2018.11.011, (2018)

[緒言]

イベルメクチン (IVM) は、大環状ラクトン類に属する動物用駆虫剤であり、犬系状虫予防薬や外部及び内部寄生虫感染症の治療に使用されている。犬におけるIVMの有効な用量は低いため、血漿中濃度も低く、薬物動態の研究には高感度な分析法が必要となる。既存の血漿中IVM測定法は、固相抽出カートリッジを用いた精製を必要とし、費用や時間がかかる他、質量分析法ではなく蛍光検出器を使用している。本研究では、試料を液液抽出により精製した後、より高感度で特異性の高い選択的反応モニタリン

グ (SRM) モードの LC-MS/MS を用いて犬血漿中 IMV 濃度を測定する方法を開発した。

[方法]

犬血漿 0.5 mL にアセトニトリル 4 mL 及び *n*-ヘキサン 2 mL を加え、攪拌した後、遠心分離を行い、その下層 4 mL を分取した。窒素気流下 70 °C で蒸発乾固させ、5 mM ギ酸アンモニウム含有 0.1%ギ酸溶液/メタノール (50 : 50) 溶液 0.2 mL で再溶解し、遠心分離後、フィルターろ過したものを LC-MS/MS 分析に供した。

LC-MS/MS にはアジレント製 1290 ポンプ及び AB Sciex 製 API3200 質量分析計を用い、カラムには Zorbax RRHD Eclipse Plus C18 カラム (1.8 µm、2.1 mm×50 mm) を使用した。移動相は、5 mM ギ酸アンモニウム含有 0.1%ギ酸溶液及びメタノールのグラジエント条件とし、流量は毎分 0.4 mL、サンプル注入量は 20 µL とした。

[結果及び考察]

欧州医薬品庁 (EMA) のガイドライン (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009) に従って分析法のバリデーションを行った。マトリックス検量線は 0.5~20 ng/mL の範囲で良好な直線性を示し ($R^2=0.9998$)、定量下限 (LLOQ、 $S/N>10$) は 0.5 ng/mL、検出限界 (LOD、 $S/N>3$) は 0.2 ng/mL であった。3 濃度 (0.5、1.0 及び 20 ng/mL) の IVM 添加試料を用いて 3 日間繰り返しで真度及び精度を検討した結果、日間及び日内の相対誤差は ±3% 以内、変動係数 10%未満であり、0.5 及び 5 ng/mL における添加回収率は 80%以上であった。IVM のメタノール溶液は 2~8 °C で 31 日間安定であり、試料溶液中では室温で 6 時間、2~8 °C で 24 時間、-15 及び -75 °C で 49 日間安定であった。また、遮光下では室温でも 24 時間安定であることが確認された。

本分析法は、犬血漿中の IVM 測定のための最初に妥当性が確認された LC-MS/MS 法であり、サンプル調製は、感度を犠牲にすることなく、簡便で、迅速、安価である。また、少量の血漿で測定が行うことができるため、本分析法は小型犬における薬物動態学的研究にも適していると考えられる。

◎LC-MS/MS によるイヌ血漿中のイベルメクチンの測定について検証された方法である。試料調製はシンプルで、かつ感度が損なわれない。また必要な血漿量が少量であるため、小型犬の薬物動態学研究にふさわしい試験方法である。 (小林 未花)

薬剤耐性**野生動物への薬剤耐性の伝播における人為的環境要因**

Anthropogenic environmental drivers of antimicrobial resistance in wildlife.

B. M.C. Swift, et al.

Sci Total Environ., 649, 12-20 (2019)

ヒトや家畜の排泄物が環境を汚染し、野生哺乳類や野鳥へ薬剤耐性菌が伝播することが危惧されている。本研究では、野生哺乳類及び野鳥の糞便を採材し、大腸菌を分離し、分離された大腸菌における薬剤耐性及び多剤耐性パターン、医学的に重要な抗菌剤に対する表現型耐性の伝播及び耐性原因遺伝子について調査した。薬剤耐性菌や抗菌剤を含むヒトや家畜の排泄物に接する地域である Farm site、人為的汚染源のない森林公園や耕作地からなる central site、及び抗菌剤を使用したヒトの糞便等に暴露される下水処理施設である STP site で野生哺乳類及び野鳥の糞便を採材し、大腸菌を分離した。野生哺乳類の方が野鳥よりもより多くの大腸菌を保菌し、大腸菌の保有状況、薬剤耐性、多剤耐性パターンは夏と秋で変化がみられた。これは、調査地域の気温や降水量、抗菌剤の使用パターン、食性と関連する腸内細菌叢などを反映していると考えられた。STP site では、他の二つのサイトよりも薬剤耐性大腸菌の分離率が有意に高く、多剤耐性も多く認められた。これは、STP site ではより多くの多剤耐性菌、耐性因子を持つプラスミド、及び抗菌剤に暴露されるためであると推察された。薬剤耐性の伝播及び多剤耐性パターンが人為的抗菌剤使用又はヒトや家畜の薬剤耐性菌に暴露することで生じるのであれば、Farm site と STP site では薬剤耐性の伝播が同程度であり、central site ではほかの二つのサイトよりも低いことが予想される。しかし本研究では、STP site で分離した大腸菌の薬剤耐性率は他の二つのサイトよりも高く、薬剤耐性菌の伝播には、宿主、個体、時間などその他の要因も関係していると考えられた。今回の調査で最も多く認められた多剤耐性パターンは、アンピシリン、コリスチン、シプロフロキサシンの組み合わせであった。β-ラクタム系抗生物質に耐性率が高かったのは、ヒト及び動物医療における使用が高いためであると考えられた。また、コリスチン耐性が高率に認められ、さらにほとんどのコリスチン耐性株が多剤耐性菌であったことから、コリスチン耐性は水平伝播で拡散していると考えられた。しかしプラスミド性の耐性遺伝子である *mcr-1* 遺伝子は PCR では検出されず、他のプラスミド性の耐性遺伝子の報告も無いため、コリスチン耐性の伝播メカニズムは現在解析中である。シプロフロキサシン耐性株 9 株中 2 株に大腸菌で報告のない突然変異が認められ、環境中に新しい又は臨床的に重要な薬剤耐性遺伝子が存在し、野生動物が保有し拡散させていると考えられた。環境中でヒトの糞便等に暴露することが、基質拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL) 及び AmpC β-ラクタマーゼによる耐性が野生動物へ伝播する一因とされてい

るが、本研究でも STP site でこれらが多く認められ、同様の伝播方式が示唆された。このように薬剤耐性を広める因子は、単に薬剤耐性菌や抗菌剤を含むヒトや家畜の排泄物の野生動物への暴露など的人為的要因だけではなく、気温や気候、野生動物の食性などの因子が複合的に関連しており、野生動物を環境中の薬剤耐性又は汚染の指標に使用する場合は注意が必要であると思われた。

◎野生動物における薬剤耐性及び多剤耐性を調査した文献です。薬剤耐性菌の伝播は、ヒト医療及び動物医療で使用される抗生物質が環境を汚染し広がることが一因とされており、世界的に抗生物質の適正使用が推奨されています。本文献から薬剤耐性の伝播は人為的要因だけで説明できない複合的な要因からなっていることが示唆され、薬剤耐性の監視の参考となると思われました。(水谷 恵子)

出生から屠殺までに豚から検出される薬剤耐性菌と抗生物質投与との関連

Antibiotic resistance in *Escherichia coli* from pigs from birth to slaughter and its association with antibiotic treatment.

E. Burow, et al.

Prev. Vet. Med. doi: 10.1016/j.prevetmed.2019.02.008, (2019)

薬剤耐性菌の問題について多くの研究が行われており、新動薬情報でもたびたび取り上げてきました。養豚現場では多くの抗菌剤が使われていますが、生まれた豚が出荷されるまでに投与される抗生物質と薬剤耐性菌の保有状況の変化を追跡した情報はほとんどありませんでした。

今回ご紹介する論文の著者たちは、ドイツの29の農場から2頭ずつの繁殖雌豚を選択し、それぞれの母豚の同腹豚7頭(5頭プラス2頭の予備)への抗菌剤投与状況を記録するとともに、これらの豚から、哺乳中、離乳期、肥育期間中3回の合計5回直腸スワブを採取し、大腸菌を分離してその薬剤耐性状況を調べました。

およそ30%の哺乳豚が主に注射で抗生物質を投与されており、離乳期には64%の豚が主に飼料を介して抗生物質を投与されていました。肥育前期には約11%、肥育後期には2%の豚が、主に飼料を介して抗生物質を投与されていました。抗生物質の種類別では、βラクタム系30%、テトラサイクリン19%、ポリミキシン(コリスチン)20%、マクロライド16%、その他17%という割合でした。投与時期でみると、哺乳豚ではβラクタム系の投与量が多く、離乳期ではコリスチンとテトラサイクリン、肥育前期ではマクロライド系が最も多く、ついでテトラサイクリンとコリスチン、肥育後期ではテトラサイクリンとその他の抗生物質が使われていました。分離した大腸菌のアンピシリン、テトラサイクリン、コリスチン、アジスロマイシンに対する耐性を検査したと

ころ、哺乳豚由来大腸菌は、薬剤投与前からアンピシリンとテトラサイクリンに耐性を持つ傾向が見られました。また、アンピシリンとアジスロマイシンでは、耐性大腸菌を持つ母豚から生まれた子豚の方が、耐性菌を持たない母豚から生まれた子豚より、これらの抗菌剤に対する耐性大腸菌を持つ割合が高いことも確認されました。さらに、観察した全期間を通して、抗生物質投与豚由来大腸菌の方が非投与豚由来大腸菌より薬剤耐性率が高いことが明らかになりました。抗生物質の投与ルートと耐性菌の出現については、飼料や飲水を介した全頭への投与の方が、注射や経口投与による個別投与に比べて耐性菌が出現しやすいと予想されますが、今回の調査結果のロジスティック解析では、投与ルートと耐性菌の出現頻度とに明確な関連は見られませんでした。そのため、著者らはさらに例数を増やして検討する必要があると考察しています。

◎ 抗生物質の投与と耐性菌の出現について、母豚の持つ耐性菌の影響と出生後の抗菌剤投与の影響を追跡した興味ある論文報告です。この論文の著者たちが指摘しているように、さらに例数を増やして検討を進め、リスク管理の参考になるデータを蓄積することが必要でしょう。
(宮崎 茂)

環境影響

ハウスダスト中の複数の農薬の長期的、季節的及び職業的傾向

Longitudinal, Seasonal, and Occupational Trends of Multiple Pesticides in House Dust.

B. Bennett, et al.

Environ. Health Perspect., **127**(1), 17003 (2019)

【目的】

米国ワシントン州の重要な産業である農業において、農薬の使用は作物を栽培する上で非常に重要である。農薬を使用する農業労働者 (FW) 及びその家族は、非農業労働者 (NFW) 及びその家族と比較して、農薬による健康へのリスクが高いと考えられるが、両者の農薬暴露状況に関する情報は少ない。本研究では、家庭内での長期的な農薬暴露量の検証を行うため、FW と NFW の家庭内の埃 (ハウスダスト) を採取して農薬を分析し、農薬暴露状況の実態調査及びその比較を行った。

【方法】

2005年及び2011年に、同一のFW40世帯及びNFW35世帯、合計75世帯よりハウスダストを採取し、ヒトの健康リスクとなりうる農薬99種類のハウスダスト中濃度をLC-MSで分析した。

【結果及び結論】

採取したハウスダストから、99種類の分析対象農薬中87種類の農薬が検出された。そのうちの47種類の農薬は、5%以上のサンプルからLODを上回って検出された。この47種類の農薬は大きく19系統に分かれ、中でも有機リン系殺虫剤(OP)が多く検出されていた。2005年では、FWの48%から75パーセンタイル値(4.63 nmol/g dust)より高いレベルのOPが検出され、NFWより有意に高かった。2011年の結果では、FW家庭でOP濃度が4.63 nmol/g dustを超える割合は13%まで下がったが、NFWと比較すると依然として高濃度であった。その他の農薬も、FWとNFWの濃度比較では、NFWよりもFWの方が有意に高く検出される事例が多かった。また、大多数の農薬の使用量が2005年から2011年にかけて減少しており、ハウスダスト中の農薬濃度は、多くの農薬で2005年から2011年にかけて低下していたが、殺菌消毒剤のクロロフェノール等、一部の農薬のハウスダスト中濃度は上昇していた。これらの農薬のハウスダスト中濃度は、FWとNFWのいずれでも上昇していたことから、農作物への使用が原因ではなく、住居での消毒薬や殺菌剤の使用増加が原因と考えられる。

◎長期間にわたり、ワシントン州における家庭内での農薬等の暴露残留実態を、農業労働者と非農業労働者の世帯ごとに比較した興味深い論文であった。農作物や人の尿、血液ではなく、家族が家庭内に持ち込むハウスダストを調査対象にしたことにより、農業労働者が農作物へ使用する農薬だけでなく、それ以外の用途で使用される農薬の調査が行えていることが、本研究の意味のある所だと考える。論文内には世帯の細かい情報や、残留していた農薬の詳細が記述されているので、興味があればご一読頂きたい。
(小林 久人)

その他**都市化によって野生ハチ成体の性比が変化している**

Changes in adult sex ratio in wild bee communities are linked to urbanization.

G. Fitch, et al.

Sci. Rep., <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39601-8>, (2019)

野生のハチは、農業にとってもまた生態系(生物多様性)にとっても重要な花粉媒介者です。最近、様々な原因によって野生のハチが減少していることが指摘されています。しかし、野生のハチが減少する要因の一つと考えられている都市化の影響についての知見は多くありません。都市化によって蜜源となる植物の種類や量が変化します。また、ヒートアイランド現象で都市部の気温が上昇します。これらの要因が野生ハ

チの雌雄割合に影響を及ぼす可能性が指摘されているのですが、具体的なデータは少ないのが現状です。この論文の著者である米国・ミシガン大学の研究者たちは、都市化の程度と野生のハチの雌雄比との関連を明らかにするため、ミシガン州南東部の人口の多い地域から郊外の農業地域まで、およそ 112 km (70 マイル) にわたる 26 の試験サイトで、143 種、3,336 匹のハチを捕獲し、その構成を調査しました。なお、彼らは野生のハチを対象として調査したため、セイヨウミツバチは採取しませんでした。彼らは、都市化の指標として、地表が不透過性の物質で覆われている割合を用い、数理モデルを使って都市化の程度と野生ハチの雌雄比との関連を解析しました。その結果、各調査地点でのメスの割合が、都市化が進むに従って低下することがわかりました。営巣形態別に見ると、地中に営巣する野生ハチでは、メスの数が都市化とともに減少していましたが、オスの数には変化が見られませんでした。一方、地上に営巣する野生ハチの雌雄比は都市化の影響を受けていませんでした。メスのハチは採蜜のために巣の周辺を飛び回るので、メスの数が少ないということは、都市化が進んだ地域では、試験サイトの周辺の地中営巣ハチの巣の密度が低いことを示している可能性があります。一方、オスの行動範囲は巣にとらわれず広いので、都市化によってもオスの数は変動しなかったと考えられます。また、蜜源となる花の数や、養育すべき幼虫の数によってもハチの雌雄比が変動することが知られており、これが都市化によるメスのハチの減少に関与しているとも考えられます。都市化による地中営巣ハチのメスの減少の原因については今後さらに解析する必要がありますが、野生の地中営巣ハチのメスの減少は、ハチへの都市化の影響の有用なマーカーであると、この論文の著者たちは考察しています。

◎ 都市化が花粉媒介者として重要な役割を果たしている野生ハチへ与える影響の一端を明らかにした、興味ある文献です。ただ、ハチの雌雄の割合は非常に多くの要因で変化するようなので、今後もさらに詳細な検討が必要です。 (宮崎 茂)

植物由来（ビーガン）飼料のペットへの給与：飼い主の考え方と餌やり行動に関する調査

Plant-based (vegan) diets for pets: A survey of pet owner attitudes and feeding practices.

S.A.S. Dodd, et al.

PLOS One, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210806>, (2019)

今号では、犬に生肉を与えることの是非に関する話題を取り上げましたが、一方、雑食である犬や肉食である猫に植物主体の飼料を与えている（与えたいと思っている）人もいるようです。多くのベジタリアンやビーガン（絶対菜食主義者）も、犬や猫をペ

ットとして飼育しています。彼らにとって、犬や猫にどのような飼料を与えるかはある種のジレンマでしょうが、彼らがどのような認識を持ち、実際にどのような飼料をペットに給与しているかの調査は行われていませんでした。カナダとニュージーランドの研究グループは、ペット飼い主の基本情報、食事習慣、飼っているペットの種類、ペットへ与えている飼料、ペット飼料に対する考え方などについて、ネットを利用したアンケート調査を実施し、3,673人から回答を得ました。アンケートに回答した人のうちビーガンは212人(5.8%)、ベジタリアンは229人(6.2%)でした。また、ペットに完全な植物由来飼料のみを与えているのは、ビーガン58人(ビーガンの27%)とベジタリアン1人で、さほど多くはありませんでした。その理由として、犬や猫にとって植物由来飼料は自然ではないと考えていること、また、植物由来飼料が高価なことが関連していることが明らかになりました。しかし、ビーガンのおよそ80%はペットに植物由来飼料を与えたいと思っており、肉も食べる人たちでもおよそ20%はペットに植物由来飼料を与えたいと考えていました。その理由として家畜に対する動物福祉をあげる飼い主が最も多かったようです。また飼い主の多くが、植物由来飼料でペットの必要な栄養を十分まかなえるかどうか、十分な情報がないと回答しています。

◎ヒトの場合は、植物由来食品だけだとビタミン B_{12} が欠乏するので、ビーガンの人たちはサプリメントでビタミン B_{12} 補給する必要があります。ペットへ与える飼料だけではありませんが、飼育しているペットに自分の嗜好を押し付けることの是非について、飼い主さんには冷静に判断してほしいものです。(宮崎 茂)

スマートフォンアプリを利用した減量のための自己監視戦略の比較：無作為化対照試験

Comparing Self-Monitoring Strategies for Weight Loss in a Smartphone App: Randomized Controlled Trial.

M.L. Patel, et al.

JMIR Mhealth Uhealth, Doi:10.2196/12209, (2019)

肥満と食習慣の関連について、前号の新動薬情報では食品の多様性を強調すると食品摂取量が増加してしまうという論文を紹介しましたが、今回は、ユーザーが食べた食品の種類と量を記録・追跡する無料のスマートフォンアプリの利用が、減量に有効であるという論文をご紹介します。

肥満の人たちが減量を進めるためには、毎日の食品摂取量を自己監視することが重要で、監視の頻度と減量効果には正の相関があるという論文報告もあります。この論文の著者たちは、無料のスマートフォンアプリ「MyFitnessPal」を使って、食品摂取量

を自己監視させる介入研究を行い、その効果を確認しました。

彼らは、被験者全員に先ず12週間で体重を5%減少させるという目標と、そのためのカロリー摂取量について説明しました。また、アプリでリアルタイムにフィードバックを行うよう設定しました。そして被験者を以下の3つのグループに分け、それぞれの介入の効果を比較しました。

- (1) アプリによる食品摂取量のモニタリングだけを12週間続けるグループ
- (2) (1)に加えて、体重のモニタリングと、週1回のメールによるフィードバック、目標の再確認、各種の助言、及び行動計画の提示を行なったグループ
- (3) 最初の4週間は体重のモニタリングのみを行い、その後はグループ(2)と同様の介入を行うグループ

その結果、12週間の試験終了時の体重減少量にはグループ間で有意差がないことが明らかになりました。しかし、試験終了からさらに12週間後には、グループ(1)及び(3)の被験者の体重は増加してしまいましたが、グループ(2)の被験者の体重はさらに減少し続けました。

この実験結果は、食品の摂取量をモニタリングすることが、体重コントロールに効果があること、またアドバイスを遵守し続けることがキーポイントであることを示しています。

◎この報告は、無料のスマートフォンアプリを利用した減量法は、専門家が個別にアドバイスや指導をする減量法よりコストが低く、また十分な効果も得られることを示しています。「MyFitnessPal」は日本語にもローカライズされていて、ネット上には使い方の解説記事もあります。気になる方は試してみてください。 (宮崎 茂)

トピックス

CRISPER を持つ花粉でトウモロコシなどの重要な作物のゲノム編集ができるようになった

Corn and other important crops can now be gene edited by pollen carrying CRISPR Science.

2019年3月4日付情報

<https://www.sciencemag.org/news/2019/03/corn-and-other-important-crops-can-now-be-gene-edited-pollen-carrying-crispr>

ゲノム編集技術が様々な動物や植物の育種に応用されつつあります。しかし、植物の細胞は強固な細胞壁を持っているため、ゲノム編集の有力なツールである CRISPR-Cas9 を発現するプラスミドを標的細胞に導入することが難しく、細胞内寄生菌を利用した遺伝子導入や金粒子を使ったパーティクルガンによる遺伝子導入が試みられています。しかし、これらの方法による植物細胞への CRISPR-Cas9 発現プラスミドの導入効率は低く、また多くの植物では成功していませんでした。最近、世界的なアグリビジネス企業であるシンジェンタの研究者たちが、花粉が雄性の遺伝子を伝達することなく植物を受粉できる半数体誘導 (haploid induction) という現象を利用して、植物細胞でのゲノム編集を効率的に行う技術を開発しました。彼らは、トウモロコシでの半数体の誘導が、花粉特異的なホスホリパーゼである *MATRILINEAL* のフレームシフト変異によって引き起こされることを見だし、*MATRILINEAL* が機能していないトウモロコシ系統を作出しました。この系統を目的のガイド RNA (gRNA) と Cas9 で形質転換すると、この系統のトウモロコシの花粉を受粉させることにより、ゲノム編集の対象品種へ gRNA と Cas9 編集系を導入することが可能になりました。この技術を応用すると、トウモロコシの花粉を利用して小麦の遺伝子編集を行うこともできるそうです。この技術では、花粉の雄性ゲノムに導入された CRISPR システムは受粉後に速やかに消失するそうです。また、この方法は宿主細胞の遺伝子に CRISPR 遺伝子を挿入するわけではないので、米国の基準では遺伝子組換え作物には該当しません。シンジェンタの研究者たちは、植物でのゲノム編集を効率的に行う手法は他にも開発されているが、彼らが開発した方法がこれまでで最も効率的な方法だと考えているそうです。

◎厚生労働省は、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会新開発食品調査部会等での審議を踏まえ、ゲノム編集で開発した一部の食品については、安全審査を受けずに届出だけで流通を認める方針であることを発表しました。ゲノム編集は家畜や作物の育種において極めて有用な技術ですので、その安全性について十分説明しつつ、活用していく必要があるでしょう。 (宮崎 茂)

生肉ドックフードから危害を与える可能性のある細菌が高レベルで検出された

High levels of potentially harmful bacteria found in raw meat dog food products.

EurekaAlert!, 2019年3月4日付情報

https://www.eurekaalert.org/pub_releases/2019-03/b-hlo022819.php

ヒトに飼いならされている犬や猫に、彼らが野生だった頃と同じ飼料を食べさせるべきだとの考えから、ペットの犬や猫に生肉を与える飼い主が、欧州などで増えているようです。しかし、生肉は細菌や寄生虫などに汚染されている可能性が高く、ペットや飼い主への危害が懸念されます。最近オランダの研究者たちが、オランダで市販されているペット用生肉を汚染している細菌を調査し、その結果を *Veterinary Record* 誌で発表しました。

彼らは、市販されている生肉飼料 60 パックを材料に、ペットや飼い主の健康に危害を及ぼす可能性のある、腸内細菌科細菌、*Clostridium perfringens*、サルモネラ及びカンピロバクターの検査を行いました。その結果、糞便汚染の指標である腸内細菌科細菌が、検査した全てのサンプルから検出され、52% (31 サンプル) からは EU の基準値以上の腸内細菌科細菌が分離されたそうです。具体的な菌種については詳しく調べられていないようですが、大腸菌はおよそ 1/3 のサンプルから検出されたようです。また、腸内細菌科細菌と同様に糞便汚染のマーカーである *Clostridium perfringens* も 30% のサンプルから検出され、このうち 2 サンプルの菌数は、スウェーデンの基準値を上回っていました。人獣共通感染症の原因菌であるサルモネラについては、EU でも飼料から検出されてはならないとされていますが、今回の調査では 4 サンプル (7%) から検出されました。サルモネラと同様に人獣共通感染症の原因菌であるカンピロバクターは、3 サンプルから検出されました。カンピロバクターは冷凍保存に弱いため、検出率が低かったのだろうと研究者たちは考察しています。

今回の調査で、オランダで市販されているペット用生肉飼料の多くが、ペットやその飼い主に危害を与える可能性のある細菌に汚染されていることが明らかになりました。研究者たちは、ペットに生肉を与えることが、ペットだけではなく飼い主、特に高齢者や子どもの健康へのリスクであると注意を喚起しています。

◎ 本号では、ペットに植物由来飼料を与えるという話題も取り上げていますが、誤った根拠による思い込みで、ペットにも飼い主にも好ましくない飼料を与えることのないよう、飼い主さんに注意喚起することが重要です。 (宮崎 茂)

フロリダで困難に直面しているオレンジ果樹園に抗生物質を大量投入

Antibiotics set to flood Florida's troubled orange orchards.

Nature News Feature, 2019年3月19日付情報

Nature, doi: 10.1038/d41586-019-00878-4, (2019)

カンキツグリーニング病 (citrus greening disease) は、アフリカ、アジア、米国、ブラジル等で発生しているかんきつ類の細菌感染症で、果実が大きくならず緑のままになってしまうことから、グリーニング病と名づけられました。感染した樹木は衰弱し、やがて枯死してしまいます。日本でも奄美群島以南で発生していることから、国内での植物の移動が規制されています。米国では、かんきつ類の大産地であるフロリダに2005年に侵入し、その後大きな被害を及ぼしています。そのため米国環境保護局 (EPA) は、農家が本病対策のためにヒト医療でも使われているストレプトマイシンとオキシテトラサイクリンを使用することを許可する手続きを進めているそうです。EPA は、本病対策のためにおよそ 440 トンの抗生物質の使用を認めるそうです。しかし、世界各国が薬剤耐性 (AMR) 問題に取り組んでいる中でのこの決定に対し、研究者や公衆衛生関係者から懸念の声が上がっています。

本病の原因菌は培養ができず、その性状が明らかになっていないため、「候補」を意味する暫定的な学名 (*Candidatus*) がついています。したがって、抗生物質の散布がどの程度の有効性を示すか、また耐性菌が出現するかどうか、科学的な根拠が不足しています。野外での効果検証でも、抗生物質の散布が本病に対して有効であったという報告がある一方、無効であったという報告もあり、一定の見解が得られていません。また、ストレプトマイシンやオキシテトラサイクリンは抗菌スペクトルが広いため、果樹の表面で生息している有用な細菌を殺してしまう可能性がある」と指摘している研究者もいます。抗生物質の散布が環境に及ぼす影響についても諸説があり、リスク評価ができない状況だそうです。

◎フロリダにとって主要な農産物であるオレンジを守ることは重要です。しかし、カンキツグリーニング病防除の緊急性と、ストレプトマイシンやオキシテトラサイクリンを果樹園に大量散布することの影響について、今回の対応のリスクとベネフィットがどの程度評価されているのか、ちょっと不安になってしまいます。 (宮崎 茂)

麻疹の再興に対する専門家の反応

Measles resurgence – Expert Reaction.

Science Media Centre, 2019年3月1日付情報

<https://www.sciencemediacentre.co.nz/2019/03/01/measles-resurgence-expert-reaction/>

日本では2019年の麻疹（はしか）発生数が4月3日現在ですでに378例に上っており、マスコミでも頻繁に取り上げられています。日本と同じように島国であるニュージーランドでも麻疹の発生が続いています。2012年以降のニュージーランドでの麻疹発生は、すべて旅行者が海外から持ち込んだものであることから、保健省（Ministry of Health）では旅行者に対して麻疹に対する免疫を持っているかどうか確認するよう注意喚起をしています。同国のウェブサイト”Science Media Centre”では、オークランド大学の専門家による、麻疹再興に対する次のようなコメントを掲載しています。

「麻疹には極めて有効な医薬品であるワクチンがあり、麻疹ウイルスに対する十分な免疫を有していれば、麻疹を発症することはありません。それでは、なぜ麻疹を根絶できないのでしょうか。その原因として、ワクチンに対する恐れや不信から接種率が低下していることが指摘されています。欧州の一部の国では、ソーシャルメディアでのフェイクニュースにより、反ワクチン感情を持つ人が増えています。1998年に、麻疹・おたふくかぜ・風疹の3種混合ワクチン（MMR ワクチン）と自閉症が関連している可能性があるとの論文が発表されて以降、反ワクチン運動が広まりました。しかし、ワクチン接種と自閉症発症には関連がないことが、その後の多くの調査で確認されています。それにもかかわらず、いまだにこの論文を根拠に反ワクチン運動を続けている人がいます。今後は、正しい科学的知見の周知に努め、社会的な信用を高めることが必要です。」

◎日本では、科学的根拠のない反ワクチン感情を持つ人は欧米ほど多くないようですが、麻疹ワクチンの接種率が低いために集団としての免疫率が低く、海外からの侵入リスクが高いと言われています。麻疹ワクチン接種の重要性（必要性）についてさらに周知する必要があるでしょう。（宮崎 茂）

明らかになった：消化管微生物が作る発がん性のDNA損傷遺伝毒性物質

Revealed: The gut microbe source of a carcinogenic, DNA-smashing genotoxin.

EurekaAlert!, 2019年2月14日付情報

https://www.eurekaalert.org/pub_releases/2019-02/aaft-rtg021119.php

日本人のがんによる死亡数のうち、大腸がんによる死亡数は女性で1位、男性で3位と上位を占めています。大腸がんの原因の一つとして、pks（polyketide synthase、ポリケチド合成酵素）アイランドという遺伝子ドメインの働きで生成するポリケチド合成酵素の働きで、コリバクチン（colibactin）という物質を産生する大腸菌の関与が指摘されていますが、その詳細は明らかになっていませんでした。大腸がん患者からはpks アイランド保有大腸菌が高頻度に検出されることから、コリバクチンの大腸がん誘

発への関与が指摘されているのですが、生成されるコリバクチンの量は非常に少なくまた不安定であるため、コリバクチンの単離・構造決定にも至っていません。

細胞のがん化のきっかけは、遺伝毒性を持つ物質によって正常な細胞の遺伝子に傷がつくことだと考えられています。特定の遺伝子に傷がつくと、細胞の増殖にブレーキが利かなくなり、異常な細胞が増殖してしまいます。化学物質によって遺伝子に傷がつくことをイニシエーションといいます。その直接の証拠は、化学物質の DNA への付加体 (adduct) の検出です。

最近、コリバクチンの DNA 付加体を検出し、大腸菌が産生するコリバクチンに遺伝毒性があることを直接確認したという論文が発表されました。この論文の著者たちは、LC-MS3 DNA adductomics という、液体クロマトグラフ質量分析計を使用した DNA 付加体の網羅的分析技術を応用して、ヒト DNA からコリバクチン付加体 2 種を検出することに成功したそうです。この成果は、コリバクチンの化学的性質や発がん性に関する理解を深めるものだと彼らは考察しています。

◎ 日本人のがんによる死亡数のうち上位にある大腸がんの発症メカニズムの一端が明らかになった興味ある論文です。この成果が、大腸がんの予防・治療法の開発にもつながるよう期待します。
(宮崎 茂)

ノンカロリー甘味料が腸管微生物叢へ悪影響を及ぼすという十分な証拠はない

Not enough evidence linking noncaloric sweeteners with adverse effects on gut microbiota.

EurekAlert!, 2019年2月21日付情報

https://www.eurekalert.org/pub_releases/2019-02/uog-nee022119.php

ショ糖、果糖、ブドウ糖などの遊離糖の過剰摂取は、メタボリックシンドローム、循環器系疾患、2型糖尿病などの誘因となることから、WHOでは、これらの遊離糖の摂取をコントロールするよう呼び掛けています。そこで、「甘み」は有しながら、毎日のエネルギー摂取量に影響を及ぼさず、かつショ糖などより甘みが強い、ノンカロリー或いは低カロリーの甘味料が注目を浴びています。ノンカロリー甘味料には、アスパルテーム、サッカリン、アセスルファムなどの化学合成甘味料と、ソーマチン、ステビオール配糖体 (ステビア) などの天然物由来の 2 種類があり、低カロリー甘味料としては、糖アルコールなどが用いられています。これらの安全性については、JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議)、EFSA (欧州食品安全機関)、FDA (米国食品医薬品局)、IARC (国際がん研究機関)、そして日本では食品安全委員会などのリスク評価により、安全性が確認されたものが使用されています。しかし、これらの甘味料の腸内細菌叢への影響については、十分明確になっていませんでした。

最近、甘味料のヒト腸内細菌叢への影響に関する論文を調査し、レビューとして取りまとめた論文が発表されました。この論文の著者たちの調査では、腸内細菌叢に影響を及ぼす可能性のあるノンカロリー甘味料は、サッカリンとスクラロースのみでした。しかし、これらの甘味料による腸内細菌叢の変化が、ヒトの健康にどの程度影響があるか不明なので、これらの影響についてさらに詳しい検討が必要だと彼らは指摘しています。また、ステビオール配糖体は、ADI（1日許容摂取量）を超えて摂取すると腸内細菌叢に影響を及ぼすというデータがあるそうです。アスパルテームなどのアミノ酸系甘味料は、十二指腸や回腸で吸収されるため、腸内細菌叢へ影響を及ぼす可能性は低いそうです。一方、イソマルトースやキシリトールなどのポリオール甘味料は腸管ではほとんど吸収されず、むしろプレバイオティクスとして作用し、ヒトや動物の大腸内ビフィドバクテリウム属菌を増加させます。

以上のように、現在使われている甘味料のほとんどは、ADI以下で正しく使用する限り、ヒトの腸内細菌叢へ悪影響を及ぼすという科学的知見は無いことが明らかになりました。

◎ 甘味料に限りませんが、何か代替物質を採用する際には、その有用性だけでなくリスクもきちんと評価する必要があります。現在添加物として承認されている甘味料は、最新の科学的知見に基づいたリスク評価を受けているので、正しい使い方をすれば安全です。（宮崎 茂）

編集後記

春になると、山菜と間違えて毒草を食べてしまう中毒事故が毎年起きています。今年も、ニラと間違えてスイセンを食べてしまった事故などがすでに報道されています。私たちの身の回りには、有毒な物質を含む植物がたくさんありますので、注意が必要です。手前味噌ですが、編集子らが作成したウェブサイト「写真で見る家畜の有毒植物と中毒」では、豊富な写真で有毒植物を紹介していますので、興味がありましたらご覧ください。

写真で見る家畜の有毒植物と中毒

URL: http://www.naro.affrc.go.jp/org/niah/disease_poisoning/plants/index.html

それから、これを機会に「ナチュラルイコール安全」ではないことも、再認識していただければ幸いです。

編集委員長 宮崎 茂

新動薬情報 2018年 第4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、小濱 純、中村 佳子、
丹治 希望、反町 有里奈、布目 真梨