

# 新動薬情報

○●2020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】**

牛の乳房炎から分離された <i>Staphylococcus aureus</i> に対する植物の水・メタノール溶解性抽出物の抗バイオフィルム活性	1
ミツバチのヨーロッパ腐蛆病発症における微生物学的環境の影響：ミクロバイオームと病原体感受性との関係を理解する	2
飼い猫から獣医師への重症熱性血小板減少症候群ウイルスの直接感染	3
SARS-CoV-2 感染に対するアンギオテンシン変換酵素 2 受容体の動物種差	4
犬呼吸器コロナウイルス：COVID-19 の自然発症モデル	6

**【残留性・分析法】**

ブドウ中の残留農薬レベルの測定に及ぼすサンプルの均質化時間と抽出前の放置時間の影響	7
---	---

**【環境影響】**

米国における酪農業の環境への影響と栄養供給源としての役割	9
カナダ北極圏のワモンアザラシ中水銀濃度と時間及び気候との関連	10

**【その他】**

アルコールは pH 依存的にノロウイルスの感染性を不活化する	11
--------------------------------	----

**トピックス**

ゴールデンミート：牛の細胞を改変してβ-カロテンを産生させる	13
科学雑誌の要旨を一か所で自由に読めるようにするための計画が進んでいる	14
HPV ワクチンは子宮頸がん予防に有効である	15
抗体を産生する酵母が致死的な腸管感染症を防御することをマウスで確認	16

**編集後記**

題字：野田 篤（執行役員）

## 文献抄訳

## 感染症

牛の乳房炎から分離された *Staphylococcus aureus* に対する植物の水・メタノール溶解性抽出物の抗バイオフィルム活性

Anti-biofilm activity of hydromethanolic plant extracts against *Staphylococcus aureus* isolates from bovine mastitis.

F. Gomes, et al.

Heliyon, doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e01728 (2019)

牛乳房炎の治療には主に抗菌剤が用いられているが、その多用が耐性菌の増加につながっている。一方、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) は牛乳房炎の主要な原因菌の一つであり、バイオフィルムを形成することが確認されている。バイオフィルムとは、物質に付着した細菌が産生する多糖類の膜であり、外界の刺激から内部の細菌を守る防御壁の役割を示す。バイオフィルムを形成した *S. aureus* は、浮遊時よりも10倍から10000倍抗菌剤に抵抗性を持つようになるだけでなく、酪農現場での消毒や清掃による菌の除去も困難にさせる。

この論文の著者らは、植物成分の抗バイオフィルム活性に着目し、ユーカリ (*Eucalyptus globulus*) 及びテウチグルミ (*Juglans regia*) のメタノール：水抽出物を用いて、その牛乳房炎由来 *S. aureus* に対する抗バイオフィルム活性について検討した。

牛乳房炎由来 *S. aureus* 6株と参照株 (*S. aureus* ATCC 25923) を用い、3.125 mg/mL と 6.25 mg/mL の2濃度のユーカリ抽出物において、バイオフィルムの形成抑制効果 (供試菌の培養開始時に抽出物添加) と、形成済みバイオフィルムに対する効果 (供試菌を一夜培養後に抽出物添加) をそれぞれ検討した。3.125 mg/mL 添加では、全菌株のバイオフィルム形成中及び形成済み細菌において、無添加の場合と比較して有意 ( $p < 0.05$ ) な菌数の減少を認めた。6.25 mg/mL 添加では、バイオフィルム形成中及び形成済み細菌のいずれにおいても、3菌株で3.125 mg/mL 添加と比較し、有意 ( $p < 0.05$ ) に菌数が減少した。

さらに、牛乳房炎由来株1株と参照株を用い、MICの16倍のユーカリ抽出物 (MIC: 0.19 mg/mL ~ 0.39 mg/mL) とテウチグルミ抽出物 (MIC: 0.78 mg/mL ~ 1.56 mg/mL) の単独及び同時添加による、形成済みバイオフィルムに対する効果を解析した。単独添加では、テウチグルミ抽出物の方がユーカリ抽出物より強い効果 (細菌数の減少) を示した。両抽出物の同時添加では、単独添加した場合と比較し有意 ( $p < 0.05$ ) に菌数が減少した。しかし、単独添加と同時添加による菌数の減少の差は僅かであり、両抽出物の相加或いは相乗効果は認められなかった。

本研究から、植物抽出物が酪農現場での器材や床等の表面部の消毒に有効である可能性が確認できた。将来的には、植物抽出物を酪農現場で消毒剤として利用することが、乳房炎や下痢等の牛の疾病予防に有効な手段になるかもしれない。しかし、実用化のためには、これらの抽出物の *in vitro* での作用機序の解明や、有効成分の確認等の基礎研究が必要であると筆者は指摘している。

◎世界的に問題となっている耐性菌への対策の一つとして、有効なものとなることを期待している。また、バイオフィルムに対する効果が認められるということで、ヒトにおける利用等、他の用途への応用も可能だろう。今後の研究に注目していきたい。

(丹治 希望)

### ミツバチのヨーロッパ腐蛆病発症における微生物学的環境の影響：マイクロバイオームと病原体感受性との関係を理解する

Microbial Ecology of European Foul Brood Disease in the Honey Bee (*Apis mellifera*):

Towards a Microbiome Understanding of Disease Susceptibility.

A. S. Floyd, et al.

Insects, doi: 10.3390/insects11090555 (2020)

ミツバチはハチミツなどを生産するだけでなく、農業生産や生態系において花粉を媒介する主要な昆虫である。しかし、最近の養蜂環境においては、病原体や環境のストレスにしばしば直面することにより疾病が発生して、蜂群の逸失が起こっていると考えられている。また抗生物質の使いすぎや不適切な使用による薬剤耐性菌の出現により、疾病のコントロールがますます困難になってきている。このため、代替的な疾病管理として、耐性が出現しにくい天然由来の抗菌性物質の利用や、プロバイオティクスなどが着目されている。ヨーロッパ腐蛆病菌 (*Melissococcus plutonius*) は、幼虫に対して類似の疾病を起こすアメリカ腐蛆病菌と比較すると、日和見的な病原体であり感染毒力も弱い。また、病原体の発見後も長らく感染実験が困難であったことから、ヨーロッパ腐蛆病はアメリカ腐蛆病と比べて注目度が低かった。しかしここ数年、ヨーロッパ腐蛆病の発症数増加と発症時の被害の深刻さが問題となっている。また発症機構の解明についてブレイクスルーがあり、目覚ましい進展があったことから、新たに注目されている病気である。筆者らは、ミツバチの常在菌である *Parasaccharibacter apium* の C6 株にヨーロッパ腐蛆病の発症を抑えるプロバイオティクス効果があることを見出していた。本研究では、本菌が幼虫の微生物的環境においてどのような位置づけにあるかを明らかにすると共に、そのプロバイオティクス効果について追試して再現性を確認した。

健康な幼虫体内の微生物学的環境は、*Lactobacillus kunkeei* を含むラクトバチルス属や *P. apium* を含むアセトバクター科の菌により占められているという報告がある。まず筆者らは、微生物の移行経路であると考えられる貯蔵花粉、働きバチの口器、幼虫及びハチミツについて、細菌 16S rRNA の塩基配列を解析して、それぞれの微生物学的な環境を明らかにした。その結果、幼虫体内及び成虫の口器では *L. kunkeei* や *P. apium* が多くの割合を占めていること、またヨーロッパ腐蛆病の原因菌である *M. plutonius* が低頻度ではあるが検出されることがわかった。その上流である貯蔵花粉やハチミツでも、これらの菌は見られるがそれほど高頻度ではなく、*L. kunkeei* や *P. apium* は幼虫に適応、共進化して幼虫体内環境の優占種となっていることが伺える。

次に *P. apium* C6 株と *M. plutonius* を共存させ、病原菌による幼虫の死亡率に対する *P. apium* C6 株の影響を検討した。その結果、以前の報告で見られたような死亡率を低下させる現象は確認することができなかった。これについて筆者らは、前回の実験では、*M. plutonius* の複数回投与により幼虫に対して強いダメージを与えていたことから、試験区プレート毎にばらつきが生じる可能性があり、また陰性対照区の死亡率も高かったこと、実験の精度が低かったのではないかと推察している。今回の実験では、*M. plutonius* 接種回数を 1 回にするとともに、試験区プレート毎にばらつきが生じないよう設計しており、陰性対照区死亡率も 10%以下に低減した。このように実験の精度を上げたことが、正しい結果を導くことにつながったと考えられる。

◎ ミツバチ幼虫の飼育実験は、ミツバチの生態的な特徴から技術的に難しいことが知られている。しかし近年ミツバチに対する農薬等の影響評価に注目が集まっていることもあり、飼育法については改良が進んでいる。今後も改良された飼育法を用いて、幼虫罹患疾病の発症機構や抗生物質に頼らない予防や治療法について研究が進むことが期待される。

(中村 佳子)

### 飼い猫から獣医師への重症熱性血小板減少症候群ウイルスの直接感染

Direct Transmission of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus from Domestic Cat to Veterinary Personnel.

A. Yamanaka, et al.

Emerg Infect Dis, doi: 10.3201/eid2612.191513. (2020)

重症熱性血小板減少症候群ウイルス(severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, SFTSV)は、フェニイウイルス科バンヤンウイルス属に属し、主にダニを媒介としてヒトや動物に感染する。臨床症状は、高熱、血小板減少症、白血球減少症等で、死亡率は日本では 27%に達する。まれに、感染性血液、粘液、エアロゾルによるヒトからヒ

トへの感染も起こる。

本報告は、日本国内の獣医師及び動物介護士の2名が、SFTSVに感染した飼い猫を扱うことで、ダニを媒介とせずに、動物病院にて院内感染をした症例を紹介している。

感染源となったのは、2018年に、黄疸、食欲不振、嘔吐、直腸温40.4℃で動物病院に入院した1歳の飼い猫で、血液学的検査では、白血球減少症、血小板減少症及び総ビリルビンレベルの上昇がみられ、入院3日後に死亡した。宮崎大学動物病管理センターにて遺伝子検査をおこなったところ、血清中に $10^{11}$ コピー/mLのSFTSV遺伝子が検出された。入院中の猫に接触した獣医師と動物介護士は、手袋及び手術用マスクを着用していたが、目は保護していなかった。両者とも猫に噛まれたり引っかかれたりせず、ダニに噛まれることもなかったが、猫の死後にSFTSと一致する症状が現れた。

獣医師は、高熱、疲労、筋痛等の症状があり、入院した。血液学的検査では、白血球数及び血小板数が減少していた。入院後2日目及び3日目に、血清中に $10^6$ コピー/mLのSFTSV遺伝子が検出され、SFTSVに対する特異的IgGも検出された。また、この猫の死亡から11日後に動物介護士にも発熱や白血球数減少がみられ、血清から $10^6$ コピー/mLの遺伝子及びSFTSVに対する特異的IgGが検出された。同猫、獣医師及び動物介護士から分離したウイルスについて、全ゲノムシーケンス解析したところ、塩基配列には100%の相同性があった。

今回の症例から、SFTSVは、ダニを介さずにエアロゾル、猫の血液或いは他の体液との接触によって猫からヒトに伝播して感染する可能性があることがわかった。また、限られた防護措置（フェイスマスクやゴム手袋などの着用）だけでは、感染した動物を扱う際に獣医を病原体から防護するには不十分であることが明らかになった。

本報告は、致命的疾病を誘発する可能性のある動物由来の病原体への職業的曝露について注意喚起している。また、SFTSの症状のある動物を取り扱う際には、エアロゾルに対する防護も含め、厳格なバイオセーフティ対策が必要であることも強調している。

◎ 病原体微生物を扱う作業に従事する場合、職業的曝露の危険性を念頭に、適切な防御もしくは拡散防止対策に努める必要があると感じた。 (小河 千文)

### SARS-CoV-2 感染に対するアンギオテンシン変換酵素2受容体の動物種差

Broad and Differential Animal Angiotensin-Converting Enzyme2 Receptor Usage by SARS-CoV-2.

X. Zhao, et al.

J Virol. 94(18), e00940-20 (2020)

新型コロナウイルス (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)

は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (Severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) や中東呼吸器症候群コロナウイルス (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) と同様、野生動物由来と考えられているがその詳細は不明である。そこで本研究は SARS-CoV-2 を増幅、媒介する宿主域を探索するため、その主要な細胞受容体である Angiotensin-Converting Enzyme2 (ACE2) に注目して解析した。

SARS-CoV-2 は細胞に感染する際、そのスパイク (S) タンパク質が受容体に結合する必要があるため、S タンパク質と受容体の親和性は宿主動物域、組織指向性、種間伝播、病原性等を決定する重要な因子である。本研究ではヒト、アカゲザル、キクガシラコウモリ、メキシコオヒキコウモリ、ラット、マウス、ハクビシン、タヌキ、イタチアナグマ、ブタバナアナグマ、犬、猫、ウサギ、センザンコウの 14 種の ACE2 受容体をそれぞれ発現させた 293T 細胞を用いて、SARS-CoV-2 の感染効率を測定した。その結果、ヒト、アカゲザルの ACE2 が最も感染効率が高く、一方マウス、ラットはヒトの 10%以下の感染効率であった。他 10 種はその間で、犬、猫、ウサギ、センザンコウはヒトの 50%以上の感染効率であった。このことから SARS-CoV-2 は、げっ歯類を除く多くの動物種に感染可能であることが示唆された。

次に、すでに報告されている ACE2-S タンパク質複合体の構造解析情報から、S タンパク質との結合に重要な ACE2 の 23 アミノ酸の領域について、その配列を比較した。その結果、アカゲザルはヒトと完全に一致していた。一方マウス、ラットは特有のアミノ酸置換が 3 か所存在し、いずれもヒト ACE2 において S タンパク質と直接接触するアミノ酸であったことから、これらの置換が親和性低下に寄与したと予想される。またコウモリ 2 種の ACE2 も同様に S タンパク質との相互作用に関わる置換が存在し、親和性低下の一因であると予想される。このように 14 動物種の ACE2 のアミノ酸配列から S タンパク質との親和性を予測すると、前述の感染効率と相関する結果となった。このことから ACE2 の構造からその動物の感受性をある程度予測できると考えられる。

ヒトと接触機会の多い犬、猫の ACE2 の感染効率は、ヒトの 50%以上と高く、SARS-CoV-2 はヒトと犬・猫間で相互伝播する可能性がある。実際、感染患者から飼育犬や猫に感染したとする報告もある。上記実験では特に猫の ACE2 の感染効率が犬よりも高く、さらに ACE2 の結晶構造解析でも猫の方がよりヒトに類似していたことから、犬より猫で感受性が高いことが示唆される。現時点で感染ペットからヒトへ伝播したという証拠はないが、ACE2 の親和性から予測するとおそらくペットからヒトへの伝播も可能であることから、ペットもヒト同様の防疫対策が必要かもしれない。

◎ヒトの ACE2 が最も感染効率が高かったことから、SARS-CoV-2 は動物由来であったとしてもすでにヒトに適応していることがわかった。また本文献から SARS-CoV-2 感受性動物は多岐に渡ると予想されるが、実際にヒトの感染源になり得る動物を特定することが防疫上重要になると考える。デンマークにおいてはミンクで SARS-CoV-2 の変異

株が複数発生し、ヒトへの感染が報告されている。この変異株は既存の SARS-CoV-2 感染者由来の中和抗体では不活化されにくいことが報告されており、S タンパク質の抗体認識部位が変化している可能性がある。現在開発中の SARS-CoV-2 ワクチンは S タンパク質を主な標的としているため、S タンパク質の抗体認識部位が変化した変異株が出現すれば、ワクチンが効かない可能性があり警戒が必要である。（小林 淳也）

### 犬呼吸器コロナウイルス：COVID-19 の自然発症モデル

Canine Respiratory Coronavirus: A Naturally Occurring Model of COVID-19?

S. L. Priestnall

Vet. Pathol., 57(4), 467-471 (2020)

2002年に中国で発生した SARS の原因ウイルスである SARS-CoV、2012年にサウジアラビアで発生した MERS の原因ウイルスである MERS-CoV 等と同様に、COVID-19 を引き起こす SARS-CoV-2 はベータコロナウイルスに属しており、いずれもコウモリからの種の壁を越えたと考えられている。従って、動物におけるコロナウイルスの調査・研究が重要であり、獣医学分野での研究が医学分野に知見を提供する可能性がある。

犬呼吸器コロナウイルス（CRCoV）は、2003年にロンドンで発見されたベータコロナウイルスであり、犬感染性呼吸器複合疾患（CIRDC）の主な原因である。一般に持続性の咳、鼻汁等の軽度の臨床徴候を引き起こし、ウイルスは非常に感染性が高い。ヒトの一般的な風邪の原因の一つであるヒト HCoV-OC43 及び牛コロナウイルス（BCoV）と遺伝的に近縁で、祖先が共通である。

英国の動物保護施設に本ウイルスが侵入した事例では、侵入時には 30%であった抗体陽性率が 3週間以内に 99%に上昇していたことから、伝染性の高いウイルスと考えられている。感染の拡大には、動物同士の直接接触は必要なく、空気中の呼吸器分泌物の吸入が重要な感染経路である。イタリアの最近の研究では、CRCoV スパイクタンパク質の主要な抗原性エピトープの 1つと SARS-CoV-2 の間に 100%の同一性が示され、犬の自然感染に対する免疫応答を研究することが COVID-19 に対しても有用な情報を提供できると思われる。

SARS-CoV を含む他のベータコロナウイルスは、転写因子 IRF-3 を受動的及び能動的に阻害することにより、抗ウイルスエフェクター遺伝子の活性化を抑制し、炎症性サイトカインの産生を減少させることが明らかになっている。犬の気管移植片へ CRCoV 接種後、IL-6、IL-8 及び TNF $\alpha$  の 3つの主要な炎症誘発性サイトカイン遺伝子の mRNA 発現レベルを調べたところ、すべての mRNA 発現レベルは、接種後 24 時間から 48 時間では有意に抑制されていた。この間、組織内のウイルス量は安定したまま

であったが、96時間ではウイルス量が増加し、サイトカインの mRNA 発現レベルも上昇していた。このことから、CRCoV は宿主の初期の炎症誘発性免疫反応を抑制することがうかがわれ、無症候性又は発症前のヒトが不顕性感染者として SARS-CoV-2 を広めている病態の解析の参考になるかもしれない。また、96時間で観察された IL-6 mRNA 発現レベルの上昇及び組織内のウイルス量の増加は、急性呼吸窮迫症候群のような最も重篤な病態の発現と関係する可能性があり、IL-6 は COVID-19 で発生するサイトカインストームにとっても重要なサイトカインであると考えられる。

◎ 本文献は、近年発見された犬のベータコロナウイルスである CRCoV の病態を解説した総説である。サイトカインの mRNA 発現と不顕性感染及びサイトカインストームの関係を解説しており、ヒトの COVID-19 及び猫コロナウイルスによる猫伝染性腹膜炎の病態解明の一助となると思われた。 (水谷 恵子)

## 残留性・分析法

### ブドウ中の残留農薬レベルの測定に及ぼすサンプルの均質化時間と抽出前の放置時間の影響

Influences of sample homogenization time and standing time before extraction on the determination of incurred pesticide residue levels in grapes.

S. Hikino, et al.

J. Pestic. Sci., 44(3), 162-170 (2019)

農産物中の残留農薬は均一ではないため、野菜や果物の正確な残留農薬濃度を知るためには、十分な量と数から得た代表的なサンプルを均質化する必要がある。しかし、果皮部分と果肉部分の農薬含量に偏りがあつたり、作物の組織の柔らかさの違いなどによって均質化が難しかったりする。そこで、この論文の著者たちは、正確な分析結果を得るために、均質化の時間など最適なサンプル処理条件を検討した。

皮が薄くて硬く果肉部分が柔らかい収穫前のブドウを均質化しにくいサンプルとして選択した。農薬については、物理化学特性が異なる 5 種類を選択した。すなわち、極性の高い農薬としてアセタミプリドを、非極性農薬としてビフェントリンを、中間的な極性の農薬としてメチダチオン、マラチオン及びテブコナゾールを選択した。これらの農薬を混合して 7 日間隔で 2 回、ブドウに噴霧した。ブドウをブレンダーで均質化する時間については、検討の結果、3 分間を標準均質化（微粒子サンプル）とし、1 分間を問題のある均質化（粗粒子サンプル）とした。さらに均質化後の放置時間を直後、30 分、120 分で比較すると時間がたつにつれて不溶性組織が浮き上がり、不均一

になることが分かった。均質化直後の微粒子サンプルを分析したところ、農薬残留レベルはアセタミプリドで  $1.92 \pm 0.04$  mg/kg、DMTP で  $1.84 \pm 0.07$  mg/kg、マラチオンで  $4.00 \pm 0.18$  mg/kg、テブコナゾールで  $1.94 \pm 0.05$  mg/kg、ビフェントリンで  $0.24 \pm 0.02$  mg/kg であった。微粒子サンプルと粗粒子サンプルをそれぞれ直径 10.3 cm 高さ 16.5 cm のガラス容器に入れて、30分と120分放置後の上部、中部、下部を採取して分析したところ、粗粒子サンプルで放置時間が長くなるほど残留のレベルに大きい変動がみられた。特に120分放置した粗粒子サンプル上部では、ビフェントリンの相対残留濃度は200%にも達した。均質化直後の微粒子サンプルでは、5つの農薬とも分析値の相対標準偏差（RSD）は10%より小さかったが、粗粒子サンプルでは16%であった。粗粒子サンプルは放置時間が長くなるに従って、RSD値が増加する傾向が見られた。30分放置後の微粒子サンプルのRSDは7%~16%であったが、粗粒子サンプルでは16%~57%と大きく上回った。120分放置後のRSDは、アセタミプリドの24%からビフェントリンの93%で、非極性農薬のRSDは極性農薬より大きくなる傾向が見られた。

採取後直ちに分析できないサンプルは通常凍結保存されるが、凍結保存したサンプルを解凍すると不溶性物質と液体層に分かれてしまう。そこで解凍後に混合したサンプルと混合しないサンプルでの濃度分布を比較した。農薬の相対濃度は下部、中部、上部の順に増加した。特に粗粒子サンプルで解凍後に混合しなかった場合、非極性農薬ビフェントリンの相対残留濃度は上部で292%、下部で13%だった。解凍後によく混合したサンプルでは残留農薬相対濃度の変動は少なく、均質化直後の値に近いものであった。

さらに均質化後のサンプルを沈殿物と上澄みに分けて分析した結果、高極性のアセタミプリドは沈殿物に60%、水相に40%が残留していた。一方、非極性のビフェントリンは沈殿物のみを検出された。この結果は、ブドウを均質化したサンプルの不溶性組織の偏りが非極性農薬の定量誤差に大きな影響を与えることを示している。

正確な残留農薬の分析結果を得るためには、サンプルを十分均質化すること、また均質化後の放置時間に留意し、均質化サンプルの計量前に十分混合をすることが重要である。

◎ 社会人になったときに携わった残留農薬のサンプリングの話でとても興味深かった。すぐに分析できないサンプルは通常凍結保存するが、解凍後に混合が不十分だと結果に大きく差が出てしまうので、気を付けたいところだと思った。（宇野 明子）

**環境影響****米国における酪農業の環境への影響と栄養供給源としての役割**

Contributions of dairy products to environmental impacts and nutritional supplies from United States agriculture.

D. L. Liebe, et al.

J. Dairy Sci., **103**(11), 10867-10881 (2020).

新動薬情報では、これまでも畜産と環境影響の問題について取り上げてきました。しかし、ヒトに必要な栄養素の供給という畜産の役割と、温室効果ガスの排出など環境への影響を総合的に解析した報告はほとんどありませんでした。この論文の著者たちは、栄養素の供給と環境への影響のバランスをとるために最適な方法を検討する目的で、米国の酪農業の形態を変える三つのシナリオを設定し、それぞれのシナリオでの栄養素の供給と環境への影響の変化について解析しました。

一つ目のシナリオは、消費者の乳製品消費量の減少に合わせて乳牛の数を減らしていくというもので（depopulation, DEP）で、乳牛用の穀物等を生産していた圃場で他の作物を生産します。乳製品として摂取していた栄養素は、この代替作物から摂取することになりますが、どのような作物を生産するか、或いは生産できるかが大きな問題となります。また、これまで牛へ給与されていた「かす類」等の処分法或いは有効利用法を検討する必要があります。さらに、堆肥生産が減少しますので、化学肥料を増産する必要があります。二つ目のシナリオは、現状の乳牛飼育を継続し乳製品は輸出等に向けるというもの（current management; export dairy, CME）で、乳製品から摂取していた栄養素のみ影響を受けます。牛の数は減らないため牛の飼料を生産するための圃場はそのままです。また、牛への給与が行われなければ何らかの形で廃棄される各種のかす類はそのまま牛の飼料として利用され、また排泄物も堆肥として利用されます。三つ目のシナリオは、乳牛を牧草のみでの飼育に「退役」させるというもの（retirement, RET）で、乳牛の数は利用可能な牧草地の面積に応じて減少します。このシナリオでは、量は減少しますが乳製品や肉の生産が継続しますので、DEP を緩やかに進めるシナリオとも言えます。しかし、牛の糞尿は放牧地に放置されますので利用できません。

このような三つのシナリオ下で、温室効果ガスの発生量と栄養素の供給量が現状からどの程度変化するかを詳細に解析したところ、乳牛の数を減らしても、米国の温室効果ガス発生量のおよそ0.7%程度しか減少しないことが明らかになったそうです。一方、牛の飼料を生産していた圃場で他の農作物を生産することにより、多くの栄養素を十分量供給できますが、カルシウム、ビタミンA、ビタミンB12などは供給不足になるそうです。

◎ 環境へのインパクトや持続可能性という観点から畜産への風当たりが強い状況ですが、生産性の向上を優先した集約的な現在の酪農が、温室効果ガス当たりの栄養素生産という点でも実は効率がいいということなのかもしれません。 (宮崎 茂)

### カナダ北極圏のワモンアザラシ中水銀濃度と時間及び気候との関連

Mercury in Ringed Seals (*Pusa hispida*) from the Canadian Arctic in Relation to Time and Climate Parameters.

M. Houde, et al.

Environ.Toxicol., <https://doi.org/10.1002/etc.4865> (2020).

アザラシなどの海生哺乳類は、イヌイットなどの北極圏に住む人々の貴重なタンパク質源ですが、残留性有機汚染物質や水銀などの毒性の高い物質に汚染されており、彼らの健康のリスク要因となっています。このため、カナダ政府は、食物連鎖上重要なワモンアザラシにおける残留性有機汚染物質と水銀のモニタリングプログラムを長期間実施しています。この論文の著者たちは、1972年から2017年にわたりカナダ北極圏の5つの地域で採取されたワモンアザラシの、肝臓及び筋肉中総水銀量の経時変化とこれに影響を及ぼす要因の解析を行いました。

環境汚染物質の排出を抑制する取り組みが世界的に行われていることから、ワモンアザラシ中の水銀濃度は減少していることが期待されましたが、彼らの解析では、45年が経過しても肝臓中の総水銀濃度には有意な減少傾向は認められませんでした。また、筋肉中総水銀濃度は5地域中2地域で有意に減少していましたが、その割合はおよそ1%程度でした。北極圏への環境汚染物質の移動は、気流等の影響を受けます。また、気候の変動は食物連鎖にも影響を与える可能性があります。そこで彼らは、アザラシ組織中総水銀濃度と、気候との関連を解析しました。さらに、アザラシの年齢や餌との関連も解析しました。その結果、肝臓中総水銀濃度には年齢が大きく関与しており、餌や気候との関連も認められました。気候要因の中では、北極振動 (arctic oscillation) と呼ばれる北極圏と北半球中緯度地域の気圧差の変動と、最も強い正の関連が認められました。一方、他の気候要因との関連は地域によって異なっていました。

今回の検討では、45年が経過してもワモンアザラシの肝臓及び筋肉中総水銀濃度はほとんど変化していないことが明らかになりました。また、ワモンアザラシ組織中総水銀濃度とある種の気候要件との「相関」が認められましたが、あくまで相関であり因果関係は不明です。最も明確な相関関係が認められた北極振動については、北極振動が正の時は北極圏と北半球中緯度地域の気圧差が大きくなり、極を取り巻くジェット気流が強くなりますが、これがアザラシ組織中総水銀濃度と因果関係があるのか

どうかは不明です。この論文の著者たちは、地球温暖化を含め、気候要因とアザラシ組織中総水銀の変動との関連について、今後も検討を進める必要があると考察しています。

◎水俣では、大規模なしゅんせつと埋め立てで水銀を除去しましたが、広大な海域で水銀を除去する効果的な方法はありません。現在、世界中で環境への水銀排出を抑制するための取り組みが行われていますが、すでに排出されたものを除去することは困難です。重金属による環境汚染の怖さを再認識させる報告です。 (宮崎 茂)

## その他

### アルコールは pH 依存的にノロウイルスの感染性を不活化する

Alcohol abrogates human norovirus infectivity in a pH-dependent manner.

S. Sato, et al.

Sci. Rep., <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72609-z> (2020).

前号でもノロウイルスに関連した論文をご紹介しましたが、今回はノロウイルスの不活化に関する論文のご紹介です。ノロウイルスのようにエンベロープのないウイルスは消毒薬に対する耐性が強く、消毒用アルコールでは不活化しません。しかし、消毒用アルコールの pH を調整することで、ノロウイルスを不活化できることを確認したと言う論文が発表されました。これまでも、消毒用アルコールの pH を酸性とすることで抗ウイルス作用が高まることは知られており、ヒトノロウイルスの代替として、マウスノロウイルスやネコカリシウイルスを用いた実験でその有効性が確認されています。しかし、ヒトノロウイルスは培養細胞で増殖させることができなかつたため、ヒトノロウイルスに対する有効性は確認できませんでした。この論文の著者たちは、ヒト iPS 細胞から作出した腸管上皮細胞を用いたヒトノロウイルス増殖系を確立し、この細胞系を使って、アルコールのヒトノロウイルス不活化と pH との関連を検討しました。その結果、最も多く検出されるヒトノロウイルス遺伝子型 GI/4 は 70 %エタノールで不活化できることが明らかになりました。しかし、他の遺伝子型のヒトノロウイルスはエタノールのみでは不活化できませんでした。ついで、クエン酸で酸性としたアルコール液でその効果を確認したところ、70%のエタノール或いはイソプロパノールに 1%程度クエン酸を加えて 30 秒処理することで、検討したすべての遺伝子型のヒトノロウイルスを不活化できることが確認できたそうです。さらに、この実験系を使って、エンベロープのないウイルスを不活化できると称して市販されている酸性化アルコール製品のヒトノロウイルス不活化効果を確認したところ、検討した 4 製品のうち 2 製品は

---

ヒトノロウイルスを不活化することができなかつたそうです。

◎ エタノール或いはイソプロパノールへの低濃度のクエン酸添加という比較的安全性の高い条件で、ヒトノロウイルスを不活化できることを直接確認した報告です。次亜塩素酸ナトリウムなどの刺激性の強い消毒薬を代替できるきわめて有用な方法です。また、扱いにくいウイルスに対する消毒薬の効果を近縁のウイルスで検討することがありますが、この論文の成果は、代替ウイルスでの結果は参考情報にとどめておいた方がいいということを示しています。 (宮崎 茂)

## トピックス

## ゴールデンミート：牛の細胞を改変してβ-カロテンを産生させる

Golden meat: Engineering cow cells to produce beta carotene.

EurekaAlert , 2020年10月15日情報

[https://www.eurekaalert.org/pub\\_releases/2020-10/nh-gme101420.php](https://www.eurekaalert.org/pub_releases/2020-10/nh-gme101420.php)

世界中の貧しい国と地域でビタミンA欠乏症により多くの命が失われています。そこで、コメを主食としている地域でビタミンAを補充するため、ビタミンAの前駆体であるβ-カロテンをコメに蓄積する稲が遺伝子組換え技術で作出され、ゴールデンライスと呼ばれています。しかし、遺伝子組換え作物に反対する豊かな国の人たちの抵抗で未だ実用化されずにいることは、新動薬情報でも取り上げました。

今回ご紹介するのは、米国タフツ大学の研究グループが、ゴールデンライスを作るのと同じ技術を使って、β-カロテンを産生する牛の筋肉細胞を作出したという報告です。彼らは、遺伝子組換え技術を使ってβ-カロテンや植物が作るその他の栄養成分を産生する牛筋肉細胞を作出しました。培養肉については、環境負荷が低くまた動物福祉にもつながるとして多くの研究が行われています。しかし、その実用化にはコストの問題を解決する必要があります。彼らは、培養肉への付加価値の追加という観点からこの研究を実施しており、牛の筋肉細胞がβ-カロテンを産生することにより、脂質の過酸化を抑制してがんの予防につながると主張しています。今回はβ-カロテンを産生する牛筋肉細胞についての報告ですが、遺伝子組換え技術を応用することにより、培養肉にさまざまな機能性を付与できるので、多少コストが高くても普通の肉と競争できると彼らは考えているようです。

◎報道によると、シンガポールが培養鶏肉の販売を承認したそうです。残念ながら、タフツ大学の研究者たちには貧困に苦しむ人たちは見えていないようですが、この技術が多くの人たちに還元されるような方向に研究が発展することを期待したいと思います。  
(宮崎 茂)

**科学雑誌の要旨を一か所で自由に読めるようにするための計画が進んでいる**

Initiative pushes to make journal abstracts free to read in one place.

Nature, News 2020年10月12日情報

<https://www.nature.com/articles/d41586-020-02851-y>

科学論文の全文購読が有料であっても、その要旨は科学雑誌のウェブサイトやPubMedのようなデータベースで自由に見ることができます。しかし、世界中のすべての研究成果に1か所から辿り着くことはできず、情報はパッチワーク状態にあります。そこで、科学論文の要旨を1か所で確認できるようにするため、科学雑誌の出版社などによって、論文要旨を一元的に公開するI4OAという計画（initiative for open abstracts）が進められているそうです。

ほとんどの科学論文にはデジタルオブジェクト識別子（Digital Object Identifier, DOI）が付与されています。I4OAのメンバーである出版社は、DOIの公式登録機関であるCrossrefに論文要旨を提出し、Crossrefは共通のフォーマットでこれらの要旨を提供するという枠組みだそうです。現在、米国科学アカデミー（US National Academy of Science）など52の出版社がこの計画に参加しています。この計画が進めば、ほとんどの学術出版物で使用されているCrossrefを介して、研究論文の要旨が機械検索可能な形で提供されます。この取り組みは、論文購読費を負担できない発展途上国の研究者などには特に有用かもしれません。

一方、現時点でこの取り組みに参加している出版社は一部に限られ、CrossrefでDOIが付与されている記事の11%にすぎません。Springer NatureやElsevierなどは参加に躊躇しているようです。また、この取り組みは、製品を買う余裕のない人に通販カタログを送るようなものと批判する研究者もいるようです。Open abstractsに力を入れすぎると、本来力を入れるべきであるopen publishingの拡大を阻害することになると懸念しているようです。

◎最新の論文の要旨に容易にアクセスできるようになることは、論文の著者にも読者にも大きな福音ですが、上記のようにマイナスの面もありますので、今後の動向を注視したいと思います。（宮崎 茂）

## HPV ワクチンは子宮頸がん予防に有効である

HPV vaccine effective against cervical cancer.

EurekAlert , 2020年9月30日情報

[https://www.eurekalert.org/pub\\_releases/2020-09/ki-hve092820.php](https://www.eurekalert.org/pub_releases/2020-09/ki-hve092820.php)

ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンは反ワクチン運動の主要な対象になっており、新動薬情報でもとりあげてきました。ヒト子宮頸がんのほとんどは HPV 感染によって誘発されることから、HPV 感染予防のために、100 以上の国で HPV ワクチンの接種プログラムが実施されています。HPV ワクチンにより HPV 感染が予防でき、HPV 感染による性器疣贅や悪性のがんに進行する可能性のある前がん病変の発生も予防できることから、HPV ワクチンにより悪性の子宮頸がんを予防できると「推察」されていました。しかし、HPV ワクチンが子宮頸がんを予防できるかどうか、個人レベルでは確認されていませんでした。最近、スウェーデン、カロリンスカ研究所の研究グループが、HPV ワクチンが前がん病変だけではなく浸潤性の子宮頸がんも予防できることを、大規模な疫学解析により明らかにしました。

彼らは、過去 11 年間にわたる 10 歳から 30 歳の女性 170 万人の情報を解析しました。対象者のうちおよそ 50 万人は HPV ワクチンを接種しており、そのほとんどは 17 歳以前にワクチン接種を受けていました。彼らの解析により、17 歳以下での HPV ワクチン接種は子宮頸がんの発生リスクを 88%、17 歳から 30 歳での接種では 50%、それぞれ減少させることが明らかになりました。HPV は性交で感染すること、またワクチンはすでに感染している HPV には無効であることから、初交前の若い女性へのワクチン接種が重要であると考察しています。なお、今回の解析では対象者の年齢、居住地、教育レベル、収入、出生国、他の病歴等の交絡要因についても十分考慮しているそうです。

◎ 子宮頸がんにより世界中で毎年およそ 25 万人の女性が亡くなっており、2020 年の第 73 回 WHO 世界保健総会では、子宮頸がんに対抗するための戦略の一つとして、2030 年までに 15 歳以下の少女の 90 %がワクチンの接種を受けられるようにすることが決議されました (<https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/11/17/default-calendar/launch-of-the-global-strategy-to-accelerate-the-elimination-of-cervical-cancer>)。この論文の成果が、HPV ワクチン接種率の向上につながるよう期待します。 (宮崎 茂)

**抗体を産生する酵母が致死的な腸管感染症を防御することをマウスで確認**

Antibody-producing yeast vanquishes deadly gut infection in mice.

Science, News, 2020年10月28日情報

<https://www.sciencemag.org/news/2020/10/antibody-producing-yeast-vanquishes-deadly-gut-infection-mice>

ある細菌感染症の治療のために抗菌薬を投与すると、別の細菌が増殖して重篤な症状をもたらすことがあります。その一例が *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*) による重篤な腸炎で、アメリカでは毎年3万人が死亡しているそうです。*C. difficile* は2種類の外毒素を産生し、この毒素が重篤な腸炎を誘発します。最近、この毒素を中和する抗体を産生する酵母を作出してマウスに投与したところ、*C. difficile* による下痢からの回復を早めることができたという論文が発表されました。

*C. difficile* は健常者の腸管に常在する細菌ですが、抗菌剤投与によって正常な腸内細菌叢が破壊されると増殖し、特に高齢者で重篤な腸炎を引き起します。*C. difficile* による腸炎の治療法として、2つの外毒素を中和するモノクローナル抗体の利用が考えられていますが、モノクローナル抗体は製造コストが高く、静脈内に投与して腸管に移行させる必要があります。そこでこの論文の研究者たちは、FDAからプロバイオティクスとして承認されている酵母 *Saccharomyces boulardii* を利用し、*C. difficile* の外毒素に対する抗体を作らせることを思いつきました。そしてこの改変酵母の有効性をマウスモデルでの実験で確認しました。マウスに抗生物質を投与して正常な腸内細菌を死滅させ、*C. difficile* を接種して腸炎を誘発しました。このマウスに改変酵母を経口投与したところ、マウスの死亡率を大幅に低下させることに成功したそうです。

◎この研究グループは成果をヒトへ応用するための研究を進めているそうですが、治療だけではなく予防としても利用できる技術で、その成果が期待されます。(宮崎 茂)

**編集後記**

新動薬情報、2020 年度第 3 号をお届けします。

今号では、科学雑誌の要旨を一か所で自由に読めるようにするための計画についてご紹介しました。一方、世界的な科学雑誌である Nature 誌を発行しているシュプリンガー・ネイチャー社は、2021 年 1 月から、Nature 誌とその関連雑誌でオープンアクセスオプションを提供すると、2020 年 11 月 24 日に発表しました (<https://www.nature.com/articles/d41586-020-03324-y>)。オープンアクセスになることによって引用数が増えるといわれており、論文著者にとってはメリットになります。しかし、論文をオープンアクセスにするためには、著者は 9500 ユーロ（およそ 120 万円）という高額な投稿料を支払う必要があるようです。オープンアクセスジャーナルについては、投稿料だけを目的にしたいわゆるハゲタカジャーナル問題があります。質の高い論文へのアクセスが容易になることは読者にとって大きなメリットではありますが、Nature 誌のオープンアクセスオプションがどう発展していくのか、興味あるところです。

編集委員長 宮崎 茂

新動薬情報 2020 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 丸山 賀子、山崎 晶子、小濱 純、阿部 素子、永根 麻子、  
中村 佳子、伴瀬 恭平、水谷 恵子、丹治 希望、長谷川 彩子