

新動薬情報

○●2021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】

- 抗ウイルス作用を持つケルセチンは *in vitro* 及び *in vivo* でオーエスキー病ウイルスを阻害 1
- 奈良県の居住者及びその環境からのヘリコバクター・ピロリ検出 2

【その他】

- リシヌスマダニ (*Ixodes ricinus*) から新規分離された唾液タンパク質 Iripin-3 は、*in vitro* で免疫調整作用及び抗血液凝固作用を示す 3
- 家畜におけるアトピー性皮膚炎: 現在理解されている内容と臨床に対する応用 4
- この犬はあなたの家で引き取れますか? リホーミング組織が引き取り手をスクリーニングする方針及び手順の科学的特質の定性分析及び評価 6
- CRISPR-Cas9 エフェクターは同腹の子をすべて同じ性にして性特異的な表現型の発現を促進させる 7
- バイオプラスチック及び植物由来材料は従来のプラスチックよりも安全か? *in vitro* 毒性及び化学組成において 8

トピックス

- なぜプラセボが効くのか? 科学者たちが脳の重要な経路を特定した 10
- 2021 年に米国の多くの州で類鼻疽が発生 11
- AI がタンパク質複合体のコードを解析—新薬開発ターゲットへのロードマップを提供 12
- ライム病に対する希望? 新しいワクチンはダニを標的にする 13
- SUTD の研究者たちは 3D 印刷技術を使ってオカラに付加価値をつける簡便な方法を開発 14
- より効果的な方法で乳牛が金属片を飲みこむリスクを低減する 15

編集後記

題字: 野田 篤 (執行役員)

文献抄訳

感染症

抗ウイルス作用を持つケルセチンは *in vitro* 及び *in vivo* でオーエスキー病ウイルスを阻害

Quercetin as an antiviral agent inhibits the Pseudorabies virus *in vitro* and *in vivo*.

Y. Sun, et al.

Virus Res., doi: 10.1016/j.virusres.2021.198556 (2021)

オーエスキー病ウイルス (Aujeszky's disease virus; ; ADV) 感染症は、主に豚の感染症であり、ワクチンは存在するものの確実な予防は難しく、特異的治療法も存在しない。また免疫獲得後も ADV は潜伏感染し、宿主のストレス等で再活性化する。こうした事情から世界中の養豚産業に大きな経済的損失を与えており、新規抗 ADV 薬の開発が求められている。

一方近年、食品等に由来する天然物質が新規医薬品開発の資源として注目されている。ケルセチンは、広く知られた植物フラボノイドで、果物、野菜、穀物、漢方薬、お茶、ワイン等に含まれ、抗酸化、抗腫瘍、抗菌、抗ウイルス活性等が報告されている。そこで本研究ではケルセチンの抗 ADV 作用を調べた。

はじめに培養細胞を用いてケルセチンの抗 ADV 作用を検討した。ADV をケルセチン処理し培養細胞に接種したところ、ケルセチン濃度依存的に感染力価は減少していた。この作用は複数の ADV 株に対して同様に認められた。次に ADV 感染サイクル中の 1 時点に限定してケルセチン処理したところ、感染初期の細胞への吸着と侵入ステージのみが抑制されていた。また ADV 或いは培養細胞いずれか一方のみをケルセチン処理したところ、ADV を処理した場合のみで感染が抑制された。加えて、ADV のエンペロープタンパク質である gD の結晶構造解析の結果、宿主細胞の受容体である nectin-1 との結合部位にケルセチン結合部位も存在すると予測された。これらの結果からケルセチンは、宿主細胞ではなく ADV 粒子を標的とし、gD に結合して細胞受容体との結合に競合することで宿主細胞への吸着、侵入を阻害していると予測された。

次にマウスを用いて抗 ADV 作用を調べた。ADV 単独、或いは ADV とケルセチンを混合してマウス足底内に接種したところ、ADV 単独接種群は全頭とも神経症状を示して死亡した。一方、ケルセチンとの混合接種群は、一部個体に神経症状や死亡が認められたが、生存率と平均生存時間が増加したことから、生体内においてもケルセチンの ADV 抑制効果が確認された。また脳組織中のウイルス DNA コピー数は、ADV 単独接種群に比べ、ケルセチン混合接種群で非常に低値であった。

これらの結果から、ケルセチンは *in vitro* 並びに生体内においても抗 ADV 作用を有

することが示唆され、感染予防薬や治療薬としての可能性が期待される。

◎身近な食品等からも新しい医薬品が生まれる可能性があり、今後の発展が期待される。ケルセチンは複数のウイルス科に対して抑制効果が報告されており、特にエンベロープウイルスに対して普遍的な抑制作用を持つ可能性も示唆されていることから、飼料に添加することで広範なウイルス感染症の予防につながるかもしれない。

(小林 淳也)

奈良県の居住者及びその環境からのヘリコバクター・ピロリ検出

Prevalence of *Helicobacter pylori* among residents and their environments in the Nara prefecture, Japan.

S. Horiuchi, et al.

J. Infect. Public Health, 14(2), 271-275 (2021)

胃がんはがん関連死の最も一般的な原因の一つであり、全世界での症例の半数以上が東アジア、特に韓国と日本で発生している。胃がんの最も重要な危険因子の一つであるヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）の慢性感染は、胃がんのリスクを有意に増加させる。ピロリ菌は経口的にヒトの体内に侵入し、胃粘膜に付着して増殖する。ピロリ菌の感染者は世界人口の50%以上と言われており、東アジアで特に多く、国内では50歳以上の半数以上が感染している。ピロリ菌が持つ *CagA* 遺伝子は胃がん発症に寄与する病原因子の一つであり、国内で分離されるピロリ菌は95%以上が *CagA* 陽性株である。

国内の胃がん発生率や胃がんによる死亡率は減少傾向にあるが、依然高い地域もある。本研究では、それらの割合が高い奈良県南部におけるピロリ菌感染によるリスクを評価するため、*CagA* 陽性株を含むピロリ菌の出現率を、90人（男性44人、女性46名）の糞便試料と73サンプルの環境試料（水、野菜、動物の糞便）で調べた。さらに、参加者に対してアンケート調査を実施し、年齢、性別、衛生、飲料水をはじめとする日常生活の水源、生活環境、動物や土壌との接触、消化管疾病の病歴など10項目を評価した。調査の結果、参加者のうち30歳～80歳の18人（20%）の糞便試料からピロリ菌の遺伝子が検出され、検出率に性差はなかった。ピロリ菌遺伝子陽性者における *CagA* 遺伝子陽性者は18人中6人（33.3%）であり、その全てがピロリ菌の除菌治療を受けていた。*CagA* が除菌治療後の再発患者の97.5%で検出されたことから再発の原因と考察している報告もあるが、今回の調査ではその確認にいたっていない。また、ピロリ菌は環境試料からは検出されなかったが、アンケート調査で陽性者の1割程度が犬と日常的に接触していたことが判明し、さらに糞便試料からは *CagA* が検出された。

ピロリ菌の感染対策のためには、今後も地方で暮らす健康な人を対象とした調査が求められる。

◎ 筆者は幼少時代井戸水を飲んでいていた時期があったが、ピロリ菌の検査結果は陰性だった。しかし、同じ水を飲んでいていた家族は陽性であった。何が感染源となったのか大変興味がある。今後も様々な地方の調査データが集められることを期待したい。

(小川 友香)

その他

リシヌスマダニ (*Ixodes ricinus*) から新規分離された唾液タンパク質 Iripin-3 は、*in vitro* で免疫調整作用及び抗血液凝固作用を示す

Iripin-3, a New Salivary Protein Isolated From *Ixodes ricinus* Ticks, Displays Immunomodulatory and Anti-Hemostatic Properties *In Vitro*

A. Chlastáková et al.

Front Immunol., doi: 10.3389/fimmu.2021.626200 (2021)

リシヌスマダニ (*Ixodes ricinus*) はヨーロッパに生息する吸血性の外部寄生虫であり、ライム病やマダニ媒介脳炎などの病原体を媒介することで知られています。マダニの刺咬に伴う皮膚の損傷やダニの抗原の侵入は、周辺組織の細胞や免疫細胞によって感知されてマダニへの宿主応答を引き起こします。しかし、マダニは唾液を介して刺咬部位から何百もの生理活性分子を分泌し、止血や免疫反応を阻害して長期間の吸血を可能にします。マダニの唾液成分の研究を進めることは、止血や免疫反応にかかわる疾病に対する新規薬剤開発や抗マダニワクチンとしてダニ媒介性の疾患の防除に繋がることが期待できます。

リシヌスマダニの唾液に含まれる成分の1つに Serpin (Serine protease inhibitor、セルピン) があり、これまでに2種類のセルピンの機能が解明されています。本研究では Iripin-3 (*Ixodes ricinus* serpins -3) という新規セルピンについて、その遺伝子発現やセリンプロテアーゼ阻害活性、免疫細胞への影響を確認しました。

若ダニ及び成ダニにおける Iripin-3 の遺伝子発現の変化について確認すると、どちらも吸血後から発現し、成ダニでは唾液腺で最も多く発現し、唾液中に分泌されていることがわかりました。17種のセリンプロテアーゼに対する Iripin-3 の酵素阻害活性を調べたところ、特にカリクレインとマトリプターゼに強い阻害活性を示しました。カリクレインは内因系血液凝固経路の活性化、血管拡張の誘導、痛みや痒みを惹起する働きがあり、マトリプターゼは上皮細胞の創傷治癒に関与することが知られています。

したがって、Iripin-3 はこれらを阻害することで、吸血の持続に貢献している可能性があります。

さらに、Iripin-3 で処理した後のマクロファージを LPS で活性化すると、炎症性サイトカインである IL-6 の発現を有意に阻害することがわかりました。また、Iripin-3 の濃度依存的に、B 細胞と T 細胞の生存率が低下しました。マクロファージや樹状細胞の生存率には影響しないことから、B 細胞及び T 細胞を特異的に死滅させる可能性があります。

ナイーブな CD4⁺T 細胞を Iripin-3 存在化で分化誘導し、Th1、Th2、Th17、及び Treg への分化に関する転写因子の発現を解析したところ、炎症や免疫の活性化に関わる Th1 への分化は有意に抑制され、免疫の鎮静・抑制に関わる Treg に特徴的な転写因子の発現が増加する傾向が認められ、Iripin-3 が免疫機能の抑制に関わる可能性が示唆されました。

これらのことから、マダニの唾液に含まれる Iripin-3 は、セリンプロテアーゼ活性の阻害、マクロファージの炎症性サイトカイン産生抑制、B 細胞及び T 細胞の選択的死滅、Th1 細胞への分化抑制等に関わる可能性が示唆されました。今後、さらに Iripin-3 の機能を解明するために、*in vivo* での検討も含めた研究の実施が望まれます。

◎ マダニの唾液の特定の成分を解析した研究として、明確で興味深い結果が得られた論文です。マダニの唾液中には免疫抑制の他、血液凝固抑制、組織溶解因子、抗補体因子など、様々な物質が含まれることが知られています。単体でも複合体でも、これらの機能が解析されていくことは、ダニへの新規薬剤の開発や、止血剤、免疫抑制剤等として、ヒトを含む哺乳類への応用につながることも期待できます。(井上 貴裕)

家畜におけるアトピー性皮膚炎：現在理解されている内容と臨床に対する応用

Atopic Dermatitis in Domestic Animals: What Our Current Understanding Is and How This Applies to Clinical Practice.

R. Marsella, et al.

Vet. Sci., doi: 10.3390/vetsci8070124 (2021)

国際アレルギー機関の定義によれば、アトピーとはタンパク質などのアレルゲンに対する通常の曝露で感作されて IgE を産生する、個人或いは家族性の傾向のことであり、典型的な症状として喘息、鼻結膜炎、湿疹などを発現する

(<https://www.jacionline.org/action/showPdf?pii=S0091-6749%2804%2900930-3>)。このうち、憎悪と軽快を繰り返す癢痒のある湿疹を主病変とする疾患をアトピー性皮膚炎と呼ぶ。アトピー性皮膚炎は、IgE を産生しやすい体質（アトピー素因）とバリア機能

の脆弱性等に起因する様々な病因が複合的に関わっている多病因性の疾患である。

(日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021」)。

動物においても、ヒトと同じようなライフスタイルの変化を受け入れた犬等の動物が、清潔な屋内環境下でアレルゲンに曝露されたり、加工したペットフードを摂取したりすることで、発症するリスクが高まっている。

アトピー性皮膚炎の病態には、①炎症、②バリア機能の破壊、③痒み、という3つの要素がある。長年アトピー性皮膚炎の治療の中心となっているステロイド外用薬は、炎症にはとても効果的だが、バリア機能は修復せずむしろ悪化する。また、バリア機能を保持するために保湿外用薬が推奨されているが、これも根本的にバリア機能を修復するものではない。その他にも減感作療法やインターフェロン療法等、多くの治療法が開発されてきたが、完治が難しく、長期間の治療が必要であり、飼主の精神面のみならず医療費負担に対する問題も多い。

最近の研究で、ビーグルに IL-31 を投与し、ビデオモニタリングで掻痒行動を観察、定量化した実験や、健康な猫とアレルギー性皮膚炎又は喘息症状がある猫のサイトカイン発現レベルを調査した結果から、犬及び猫に掻痒を誘発する主要なサイトカインが IL-31 だと判明した。また、馬においても、正常な馬に IL-31 タンパク質組換え物質を投与した実験により、IL-31 が掻痒に関与していることが報告されている。

このように、IL-31 は動物種を越えて掻痒に関与する重要な因子であることがわかってきた。IL-31 は、JAK(ヤヌスキナーゼ)-STAT (シグナル伝達兼転写活性化因子) 経路を介して末梢神経を活性化させ、脳へ痒みシグナルを伝達する。このシグナルをブロックする分子標的薬として、2016年に、JAK 阻害薬のオクラシチニブが発売された。また抗体医薬品としては、2019年に IL-31 受容体阻害薬であるロキベトマブが、犬で承認された。こうしたサイトカインにピンポイントに働く生物学的製剤は、副作用が少なく、効果がすぐに現れるとされている。新しい治療法のため、長期的な管理方法が確立されていないという課題があるが、今後、生物学的製剤の臨床への応用が期待される。

◎アトピー性皮膚炎は、すでに様々な薬剤が発売されているにもかかわらず、人畜共通の疾患として課題が多い。昨今、犬アトピー性皮膚炎等が増加傾向にあるなか、コロナ禍におけるペットブームで、犬のペットオーナーが増加しているため、さらに注目される疾患であると予想される。本文献により疾患への理解を深めたい。

(宮永 千文)

この犬はあなたの家で引き取れますか？リホーミング組織が引き取り手をスクリーニングする方針及び手順の科学的特質の定性分析及び評価

Can This Dog Be Rehomed to You? A Qualitative Analysis and Assessment of the Scientific Quality of the Potential Adopter Screening Policies and Procedures of Rehoming Organisations.

K. E. Griffin, et al.

Front Vet. Sci., doi: 10.3389/fvets.2020.617525 (2020)

英国では犬等の譲渡を行うリホーミング（家庭等の新たな引き取り先で動物を引き取ること）組織があり、それらの組織は譲渡を成功させるため、引き取り手をスクリーニングしている。本研究では、犬の引き取り手のスクリーニングで行われている手順や方針について調査するため、英国国内のリホーミング組織 269 箇所に対して、引き取り手のスクリーニング手順、収集している情報、その結果の判定基準や数値化等について書面によるアンケート調査を行い、82 箇所から回答を得た。回答によれば、スクリーニング方法は家庭訪問が最も一般的であり、次に面接、自記式アンケートの順であった。質的な情報を分類する手法である主題（テーマ）分析で、スクリーニングのポイントを解析したところ、住居の構造、犬のニーズに対する意識、年齢・職業などの引き取り手の情報、探している犬の情報、引き取り手に対する犬の反応、引き取り手に対する教育、犬を飼うことで生じる義務に対する意識、家族構成、仕事やワークスタイルの 10 項目がテーマとして浮かび上がった。それらのテーマには、引き取り手としての適否の判断基準となる 36 項目のサブテーマが含まれていた。回答者の約半数はこのようなスコアリングシステムを持っていると回答した。メインテーマとサブテーマの中で最も重要な特性である 37 項目には、住居であればフェンスの高さや安全性、引き取り手の情報であれば引き取り手の年齢、仕事やワークスタイルでは飼い主が一日のうち不在となる時間数等といった、犬の譲渡を妨げる要因となる項目が 31 項目あった。これらのテーマの学術的なエビデンスを文献調査で調べたところ、見つかったのは放棄のリスクファクターやヒトの安全性リスクについての 8 文献のみであった。著者はこの結果で、リホーミング組織が行っているスクリーニングには科学的根拠がほとんどないとしているが、スクリーニング項目の一部は犬の幸福や、生活の質の確保につながり、それを裏付けるための研究が不足しているとも述べており、必要な研究が行われるまでは現行の基準を緩和し、スクリーニングに用いていたリソースを譲渡後の支援に使うべきであると提案している。

◎ 前述の譲渡を妨げる要因とされる 31 項目の中には、そのほとんどが納得のいくものであったが、一部リスクとは認識していない項目もあった。恐らく、各々で印象が異なるのではないかと。今後、スクリーニング項目に関する研究が待たれる。（小川 友香）

CRISPR-Cas9 エフェクターは同腹の子をすべて同じ性にして性特異的な表現型の発現を促進させる

CRISPR-Cas9 effectors facilitate generation of single-sex litters and sex-specific phenotypes.
C. Douglas et al.

Nature Communications, doi: 10.1038/s41467-021-27227-2 (2021).

畜産業では、メスの動物の方が重要なことが多いのはご存知のとおりです。乳牛や産卵鶏はもちろんですが、豚でも肉の雄臭を防ぐためにオス子豚の去勢が行われています。このため、オスの動物は淘汰されることも多く、経済性だけではなく動物福祉の面からも問題があります。また、実験動物においても、繁殖やホルモンの研究など、一方の性の動物だけを必要とする研究が数多くあり、実験動物の雌雄生み分け技術も必要です。このため、動物の雌雄生み分けに関する研究が数多く行われていますが、理想的な技術の開発には至っていません。

今回ご紹介するのは、遺伝子編集に使われる CRISPR-Cas9 の系を巧みに利用し、マウスで 100 % の生み分けを可能にしたという報告です。CRISPR-Cas9 は、ゲノム内の標的遺伝子を物理的に破壊する酵素複合体と、標的遺伝子を認識して酵素複合体を適切な場所に誘導する「ガイド RNA」の 2 つの部分で構成されています。そこでこの論文の研究者たちは、CRISPR-Cas9 のコンポーネントを 2 つに分離し、ガイド RNA 遺伝子をメスに、酵素遺伝子をオスの Y 遺伝子或いは X 遺伝子に組み込み、受精して X/X 或いは X/Y となった時に CRISPR-Cas9 が再構成される系を考え出しました。この系を利用すれば、X/X 或いは X/Y になった時に目的の遺伝子を破壊することができます。効率よく生み分けをするためには、目的ではない性の胚を着床前に死滅させた方が効率的です。彼らは、破壊する標的遺伝子として細胞分裂に関与しているトポイソメラーゼ 1 の遺伝子 (*Top1*) を選びました。この遺伝子を破壊することにより、マウスでは着床前の 4~16 細胞期の胚が消失します。彼らは、*Top1* を標的とするガイド RNA 遺伝子をメスゲノムに入れ、切断酵素遺伝子をオスマウスの Y 染色体に組み込みました。これらのマウスを交配すると、受精卵のうちオスになる X/Y の胚では CRISPR-Cas9 の再構成によって *Top1* が破壊され、胚が早期に消失してしまい、メスしか生まれませんでした。逆に、オスの X 染色体に切断酵素遺伝子を導入すれば、X/X の胚が消失してオスだけが生まれてきます。彼らの考えた方法を使うとマウスでは 100 % の効率で生み分けができたそうです。また、*Top1* は多くの動物で保存されているので、マウス以外の多くの動物（哺乳類だけでなく鳥類や魚類も含め）に一般化できると考察しています。

◎ 彼らの考えた方法は非常に巧みで、また比較的簡便であることから、他の動物でも応用できれば多くの分野が恩恵を受けるでしょう。 (宮崎 茂)

バイオプラスチック及び植物由来材料は従来のプラスチックよりも安全か？ *in vitro* 毒性及び化学組成において

Are bioplastics and plant-based materials safer than conventional plastics? *In vitro* toxicity and chemical composition.

L. Zimmermann, et al.

Environ. Int., doi: 10.1016/j.envint.2020.106066 (2020)

バイオプラスチックとは、土壌細菌などの微生物によって容易に分解される生分解性プラスチックと、原料に植物を使う植物由来プラスチックの総称である。バイオプラスチックは石油由来である従来の非生分解性プラスチックに代わり、環境にやさしく持続可能な代替品として肯定的にとらえられている。しかし、それらを構成している化学物質やその安全性に関しては情報が少ない。本研究では、バイオプラスチックに含まれる化学物質の毒性に焦点を当て、*in vitro* バイオアッセイを行った。また、高分解能質量分析計を用いたノンターゲットスクリーニング分析により、様々な化合物のフラグメントイオンを測定した。これらを合わせ、バイオプラスチックの毒性及び化学組成に関する特徴を調査した。

評価には、主に食品接触材料として使用されている、植物由来の生分解性材料、石油由来の生分解性材料、生物由来の非生分解性材料及びデンプン、セルロース、竹の植物由来材料などの原材料及びこれらを原料にした最終製品の計 43 種を対象とした。各サンプルの溶媒抽出液をバイオアッセイ及び化学分析に供した。過去の研究における条件と合わせ、抽出溶媒はメタノールを用いた。

バイオアッセイの結果、全 43 製品のうち 29 製品が急性影響で全般的な細胞活性の低下を招くベースライン毒性を示した。また、18 製品が酸化ストレス反応を誘発し、10 製品が抗アンドロゲン活性を、1 製品がエストロゲン活性をそれぞれ示す化学物質を含んでおり、食品接触材料として使用されている多くのバイオプラスチックが有毒な化学物質を一定量含有していた。

バイオプラスチックと従来のプラスチックについて、毒性を示したサンプルの割合は同じであったが、バイオプラスチックの方がベースライン毒性を誘発する割合がわずかに高く、従来のプラスチックは内分泌かく乱活性を有する割合がわずかに高かった。

一方、高分解能質量分析によるノンターゲットスクリーニング分析の結果、個々のバイオプラスチックから 186~20,965 もの特徴を検出した。ほとんどのサンプルには 1,000 を超える化学的特徴があり、多種多様な低分子化合物が含まれていた。これら全てが人体や環境への影響に関連しているわけではないが、プラスチックやその他合成材料の化学組成と安全性を比較・解析するために重要な情報である。検出された化学的特徴は最終製品よりも原材料の方が全体的に少ない結果となった。

33 の最終製品と 10 の原材料における毒性の差を比較すると、全ての評価項目にお

いて最終製品の方が原材料よりも毒性を示す割合が高い結果となった。このことは、原材料から最終製品を製造する際に新たな物質を添加又は生成していることを示しており、高分解能質量分析で得られた化学的特徴の数からも裏付けられている。

本研究の結果は、バイオプラスチックが従来のプラスチックと比較して安全であるとは言えないことを示している。従来のプラスチックよりも優れた材料の開発に取り組む際には、持続可能性と安全性の双方を同様に取り扱いねばならず、そのためには材料のライフサイクルを考慮した毒性評価を行うことを提案している。

◎最近の環境問題への取組みにおいて、環境に配慮しつつも従来の機能を十分に有した材料が多く開発されているが、消費者の安全を考慮すると構成する化学物質の毒性評価は非常に重要であると感じた。 (長谷川 彩子)

トピックス

なぜプラセボが効くのか？ 科学者たちが脳の重要な経路を特定した

Why do placebos work? Scientists identify key brain pathway.

Science, News. 2021年10月27日情報

<https://www.science.org/content/article/why-do-placebos-work-scientists-identify-key-brain-pathway>

薬としての有効成分を持たないプラセボ（偽薬、プラシーボ）を投与した時に現れる効果をプラセボ効果と言います。また、プラセボに有害な副作用があると伝え、被験者が副作用を感じてしまう事をノセボ効果と言います。しかし、なぜプラセボ効果やノセボ効果が現れるのか、実はよくわかっていませんでした。

オーストラリア・シドニー大学の研究者たちは、被験者の腕に痛みを感じる程度の熱刺激を与えた後、ワセリンを「鎮痛作用のあるクリーム」或いは「痛みを誘導する作用があるクリーム」と伝えてから塗ってもらい、高解像度の機能的核磁気共鳴画像法（fMRI）という手法を使って、痛覚に対して脳のどの部分が反応するのか詳細に解析しました。「鎮痛作用のあるクリーム」を渡された被験者の3分の1が、痛みが和らいだ（プラセボ効果）と答え、一方、「痛みを誘導する作用があるクリーム」を渡された被験者の半数が、痛みが強くなった（ノセボ効果）と答えたそうです。fMRIでの解析によると、プラセボ効果を示した被験者では、痛みの情報を伝える吻側延髄腹内側野の活動が上昇し、痛みを抑える中脳水道周囲灰白質の活動が低下したそうです。これに対し、ノセボ効果を示した被験者では、脳の活動も逆の反応だったということです。直感的には、脳の活動の変化が反対のように見えますが、痛みを作り出す反応について、脳幹の複数の部位が複雑に関与しているためだと、論文の著者たちは考察しています。いずれにしても、この研究で脳幹のどの部位が痛覚に関与しているのか、高解像度で特定することができました。これによって、これまで難しかった疼痛の管理が容易になるかもしれません。慢性疼痛に対する治療法の一つとして脳深部刺激療法が用いられていますが、今回の成果が、この治療法で刺激すべき脳の部位を明確にして、治療効果を上げることに繋がると期待されます。

◎ 私たちは様々な原因で「痛み」を感じますが、これらの「痛み」の中には、原因が不明で治療の困難なものも数多くあります。効果的に「痛み」和らげる治療法が開発されれば、私たちのQOL向上に大きく寄与するでしょう。 (宮崎 茂)

2021 年に米国の多くの州で類鼻疽が発生

2021 Multistate outbreak of melioidosis.

CDC, 2021 年 11 月 4 日情報

<https://www.cdc.gov/melioidosis/outbreak/2021/index.html>

類鼻疽は、類鼻疽菌 (*Burkholderia pseudomallei*) による人獣共通感染症で、感染症法では四類感染症に、家畜伝染病予防法では届出伝染病に指定されています。オーストラリア北部、東南アジア、南アジア、アフリカや中南米の熱帯地域で類鼻疽の流行が見られますが、米国での発生のほとんどは、これらの地域へ旅行した人たちが帰国後に発症したものです。しかし、今回の CDC の発表によると、2021 年の 3 月から 7 月にかけて、ジョージア州、カンザス州、ミネソタ州、テキサス州で、これらの地域への渡航経験が無い人に類鼻疽が発生しました。分離された類鼻疽菌の遺伝子解析から、これら 4 つの症例に関与した類鼻疽菌が極めて近縁であり、南アジアで流行している株とも類似していることがわかりました。これらのことから、CDC は今回の事例には南アジアから輸入された物品が関与していると推察しました。そこで、患者の自宅にある身の回りのものなどについて検査したところ、ジョージア州の患者が使っていたアロマテラピースプレーから類鼻疽菌が検出され、患者から分離された菌株と同一であることが確認されました。このアロマテラピースプレーはウォルマートが取り扱っていた商品で、ウォルマートはこの製品をリコールしました。CDC は、ウォルマートや製造元のインドとも協力し、このスプレーの成分が他の商品にも使われていたかどうか調査しています。さらに、医療関係者には、類鼻疽発生地域への渡航経験がなくても類鼻疽に感染する可能性があるため、疾病の診断にあたって類鼻疽を排除しないよう注意喚起しています。

ちなみに、日本でも国内での発生はなく、まれに発生地域からの帰国者での発生があるそうです。

◎ 多品目で多量の物品がグローバルに移動している現在、思いもかけないルートで病原体が侵入・拡散する可能性があることに注意が必要です。 (宮崎 茂)

AIがタンパク質複合体のコードを解析—新薬開発ターゲットへのロードマップを提供

AI cracks the code of protein complexes—providing a road map for new drug targets.

Science, News, 2021年11月11日情報

<https://www.science.org/content/article/ai-cracks-code-protein-complexes-providing-road-map-new-drug-targets>

私たちが構成するタンパク質はさまざまな機能を持っています。また、これらのタンパク質は他のタンパク質等との相互作用でその機能を発現します。そのため、これらの物質間の相互作用を解析するためには、タンパク質の三次元構造を明らかにすることが重要です。タンパク質の三次元構造決定には、X線結晶解析や核磁気共鳴分光法などの経費と時間のかかる分析法が必要でした。しかし、これまでに積み重ねたタンパク質構造解析のデータを用い、タンパク質のアミノ酸配列から人工知能（AI）技術で三次元構造を予測することが可能になってきました。特にここ数年のこの分野でのAI技術の進歩にはめざましいものがあるそうです。特に英国のDeepMindというグループと米国ワシントン大学の研究グループの研究が進んでいるようで、ワシントン大学のグループは、彼らが開発したプログラムとDeepMindの技術を使って、真核生物の712のタンパク質複合体の構造を明らかにしたと、Science誌に発表しました（DOI: 10.1126/science.abm4805）。彼らは、先ず複合体を形成する可能性のあるタンパク質を見つけるために、酵母の全てのタンパク質のアミノ酸配列を他の真菌や真核生物のものと比較し、これらのタンパク質が進化の過程でどのように変化したかを追跡しました。そして、さまざまなタンパク質の中でタンデムに変化したように見える配列を特定しました。彼らは、タンデムに変化したと思われるタンパク質が複合体を形成する可能性があり、相互作用を維持するために段階的に変化したと推論しました。そして、彼らのAI技術を駆使して、相互作用する可能性が高い712のタンパク質の三次元構造を推定したということです。今回三次元構造を推察できたタンパク質複合体の中には、DNAの損傷修復、リボソームでのRNA翻訳とタンパク質合成、細胞分裂中の染色体の引き離し、細胞膜を介した分子運搬などに関与するタンパク質複合体があります。これらのタンパク質複合体の相互作用を調節することがさまざまな疾患の治療につながる可能性があり、新薬を開発するための貴重な情報になります。

◎このような最新解析技術の飛躍的な進歩が、各種難病の早期克服につながることを期待します。（宮崎 茂）

ライム病に対する希望？ 新しいワクチンはダニを標的にする

A hope for Lyme disease? New vaccine targets ticks.

Science, News, 2021年11月17日情報

<https://www.science.org/content/article/hope-lyme-disease-new-vaccine-targets-ticks>

ライム病はスピロヘータの一種であるライム病ボレリア (*Borrelia burgdorferi sensu lato*) に起因する感染症で、マダニがこのスピロヘータを媒介します。感染初期には、マダニに噛まれた部分の周囲で紅斑が見られ、その後全身に移行して皮膚症状、神経症状などを呈し、さらに数ヶ月から数年後に慢性期に移行します。我が国では北海道での発生が多く、海外では特に欧米での発生が多い疾病です。治療には抗菌薬や非ステロイド系抗炎症薬が使われていますが、予防のためのワクチンは実用化されていません。今回ご紹介するのは、ライム病ボレリアに対するワクチンではなく、病原体を媒介するマダニをターゲットにしたワクチンでライム病を予防しようという研究の成果です。米国エール大学の研究者たちは、mRNA ワクチンの技術を使ってライム病ボレリアを媒介するマダニに対するワクチンを試作し、モルモットで病原体の伝播を阻止できたと発表しました (DOI: 10.1126/scitranslmed.abj9827)。マダニに繰り返し噛まれるとマダニに対する耐性ができ、これによってマダニが媒介する病原体の感染を防げると考えられていたことから、彼らは、10年以上前からマダニをターゲットにしたワクチンの開発に取り組んでいました。最近、mRNA ワクチンの技術に出会って、研究が一気に進展したそうです。彼らは、マダニの唾液中の 19 種のタンパク質の mRNA をリポソームに封入したワクチンを作り、その効果をモルモットで検証しました。このワクチンで免疫したモルモットにマダニを付着させると、咬傷部位に速やかに紅斑が生じ、十分に飼料である血液を摂取できずに栄養不良で皮膚から脱落しました。また、これによりライム病ボレリアの感染も防御できたということです。研究者たちは、このマダニに対するワクチンと、病原体そのものに対するワクチンを組み合わせることで、ライム病を効果的に予防できると考えているそうです。

◎この情報のように、ベクターをターゲットにした感染症予防法の開発が数多く試みられているようです。感染症の特徴に応じて、より効果的な予防法が開発されることを期待します。本号では、ベクターであるマダニに関する論文紹介も掲載していますので、こちらも参考にしてください。 (宮崎 茂)

**SUTD の研究者たちは 3D 印刷技術を使ってオカラに付加価値をつける簡便な方法を
開発**

SUTD researchers developed simple method to upcycle okara using 3D printing.

EurekaAlert!, 2021年12月15日情報

<https://www.eurekaalert.org/news-releases/938238>

3D印刷の技術はさまざまな分野に応用されていますが、食品製造分野での利用も試みられており、食品を印刷するように造形する機器（3Dフードプリンター）の研究も進んでいます。通常の3Dフードプリンターでは、原料を含んだ「食物インク」はペースト状で、原料の食材に親水コロイドや増粘剤などの食品添加物を加えてレオロジー特性を調節し、3D印刷を可能にして印刷された構造も保持できるようにします。しかし、これらの添加物を加えることにより、元の食材の食感や風味が変化してしまうことがあります。一方、豆腐や豆乳製造で生じるオカラは食物繊維やタンパク質などを豊富に含んでいますが、食品としての有効利用は限定的です。Singapore University of Technology and Design（SUTD）の研究者たちは、多くが廃棄されているオカラに添加物を加えずにそのレオロジー特性を3D印刷に最適な状態にする方法を検討し、オカラスナックを作る技術を開発したそうです（<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsfoodscitech.1c00236>）。彼らは、オカラの粒子サイズとインク中の濃度に注目し、100 μm 未満の粒子を33%の濃度としたオカラインクで、レオロジー調整用添加物を加えずにオカラスナックを作ることに成功したそうです。彼らは、このような技術の開発が食品の有効利用につながるので、他の食品廃棄物への応用も検討しているそうです。なお、この研究グループには、東京工業大学及び金沢大学の研究者も加わっています。

◎3Dフードプリンターの研究では、食感をうまくコントロールして、要介護者の状況に合わせた介護食を作る研究なども進んでいるそうです。（宮崎 茂）

より効果的な方法で乳牛が金属片を飲みこむリスクを低減する

How to better prevent risks of ingestion of metal fragments by cows.

ANSES, News, 2021年11月24日情報

<https://www.anses.fr/en/content/how-better-prevent-risks-ingestion-metal-fragments-cows>

牛が釘や針金などの金属片を飲み込むと第二胃の下方に沈んで第二胃粘膜を傷害して第二胃炎を起こし、さらに胃壁を貫通して横隔膜やさらに心臓まで達して、横隔膜炎や心膜炎を起こします。最新（2018年版）の家畜共済統計表の病傷事故病名別件数によれば、乳牛と肉牛を合わせおよそ1000件の症例が発生しています（外傷性第二胃炎、外傷性胃横隔膜炎、外傷性心膜炎）。これらの疾病の予防には、飼料や飼育環境中の金属片の除去が重要ですが、飲み込んでしまった金属片が胃壁を傷つけないよう、永久磁石を飲み込ませて金属片を捕捉する予防法も古くから用いられています。磁石を用いた予防法は特に新しいものではありませんが、ANSES（フランス食品環境労働衛生安全庁）のウェブサイトにも、磁石による予防法を紹介する情報が掲載されていたのでご紹介します。

フランスではおよそ1000万頭の牛が飼養されており、そのうち少なくとも7%の牛が金属片を飲み込んでいるという報告があるそうで、被害も大きいということです。ANSESは、フランスで1985年に設立された環境保護NGOであるRobin des Boisの要請を受け、この問題に関する専門家向けのレポートを発表しました（<https://www.anses.fr/en/system/files/SABA2020SA0009Ra.pdf>）。このレポートは200ページ近い大部なもので、金属片発生源への対処法や磁石による予防の紹介とその効果、安全性等について詳細に紹介されています。

◎わが国でも磁石による外傷性心膜炎等の予防は一般的ですが、ここまで詳細に調査・解析したレポートはないと思います。動物福祉に関心の高いフランスならではの報告ですが、残念ながらフランス語版のみのようです。 （宮崎 茂）

編集後記

新動薬情報、2021 年度第 3 号をお届けします。

2021 年の春に、米国国勢調査局などいくつかのグループが大規模なアンケート調査で得た「ビッグデータ」をもとに、米国の COVID-19 ワクチン接種率を見積もりましたが、これらの数値は、後に CDC が精査した数値よりかなり過大に見積もっていたことがわかりました。この差の原因を解析した論文が最近報告されたそうです

(<https://www.eurekaalert.org/news-releases/937034>)。この論文では、その原因を「ビッグデータパラドクス」によるものだと結論付けています。このような調査での重要なポイントの一つはサンプル数なので、ビッグデータによる解析というについ信じてしまいがちですが、その調査の系統的バイアス、つまり使ったビッグデータが全体を反映しているかどうかについてのチェックがおろそかになっていたため、このような誤りが起きたとこの論文は指摘しています。同様な事例として、2016 年の米国大統領選挙でのヒラリー・クリントンの支持率予測が外れた時も、トランプ支持者の「無回答バイアス」が原因だと指摘されていました。何事につけても、データの量だけではなくその質も重要であることを再認識する必要があるでしょう。

編集委員長 宮崎 茂

新動薬情報 2021 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、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