

新動薬情報

○●2021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】**

ウマパルボウイルス肝炎	1
イングランドとウェールズにおけるミツバチ疾病の気候要因特定	2
抗狂犬病糖タンパク質抗体の検出と定量化：現状と展望	3
ブチハイエナにおけるトキソプラズマ・ゴンディ感染とステロイドホルモンレベルの関連	4
トキソプラズマ・ゴンディ感染が雌ラット脳内オキシトシン及びその受容体を大きく増加させる	6
新生児集中治療室で投与したプロバイオティクスに起因する <i>Bifidobacterium breve</i> 菌血症 6 症例の臨床及び細菌学的特徴	7

【薬剤耐性】

アメリカ腐蛆病菌 <i>Paenibacillus larvae</i> の病原性毒素である Toxin Plx2A の低分子阻害物質を用いた抗生物質使用に代わる病原因子阻害戦略について	8
英国の住宅の庭園土壌中のトリアゾール耐性 <i>Aspergillus fumigatus</i> についての市民による科学的調査	9

【その他】

様々な種類のエンリッチメントの使用—これらの使用がケージでの雌マウスの行動に及ぼす影響	10
持続可能でより健康なライフスタイルのために培養肉は畜産物の代用品となるか	11

トピックス

尿の革命：おしっこのリサイクルが地球を救う	13
遺伝子編集小麦は農薬なしでも恐ろしい病原真菌に耐えられる	14
農場から食卓まで：革新的な飼料添加物が EU の乳牛からのメタン排出を減少させるだろう	15
毒キノコを食べるリス	16
食品を介した PFAS 曝露を理解し削減するために FDA が続けている努力についての最新情報	17

編集後記

題字：野田 篤（執行役員）

文献抄訳

感染症

ウマパルボウイルス肝炎

Equine parvovirus hepatitis.

A. S. Ramsauer, et al.

Equine Vet. J., doi: 10.1111/evj.13477 (2021)

ヒト用の生物学的製剤は関節リウマチ、乾癬、潰瘍性大腸炎などの自己免疫疾患に用いられ、患者の QOL 改善に大きく寄与しています。過去には、HIV や HCV に汚染された生物学的製剤の投与により患者に甚大な被害を及ぼしたこともあります。現在では、製剤出荷前にウイルス否定試験を実施する等、高い安全性が要求されています。当研究所ではヒト用バイオ医薬品、医薬品原料、再生医療等製品だけでなく、動物用生物学的製剤等のウイルス否定試験を受託しています。今回ご紹介するのは、ウマ由来材料のウイルス汚染による動物用医薬品を介したウマパルボウイルス肝炎の話題です。

ウマ由来材料を使った生物学的製剤の投与後にタイラー病が発症し、致命的経過を経た症例として、2018年に馬パルボウイルス (EqPV) による肝炎が最初に報告されました。タイラー病の発生は稀ですが時に致命的な急性肝炎を発症する疾患で、生物学的製剤の投与から 4~12 週間後に発症することが報告されており、ウイルス感染が原因である可能性が示唆されていました。以来、EqPV はタイラー病に罹患したウマから頻繁に同定されています。

EqPV とタイラー病との関連の調査のため、EqPV で汚染された生物学的製剤を投与する、ウマへの感染実験を行いました。ほとんどの試験馬は潜在性肝炎を発症し、臨床徴候を示しませんでした。肝機能に関する血液生化学的パラメーターが悪化しました。感染馬のうち 1 頭では、黄疸、軽度の倦怠感、食欲不振などの肝炎の徴候が見られました。投与した全てのウマで、感染から約 5 週間後にウイルス血症のピークが見られ、さまざまな臓器や体液からウイルス DNA が検出されました。ウイルス血症は急性肝炎後に減少しましたが、感染したほとんどのウマでは数週間ウイルス血症が持続し、感染後少なくとも 15 週間は体液及び組織の大部分にウイルス DNA が低レベルで残存していました。これらの結果から、実験感染した馬では接種後 0~6 週間でウイルス血症を発症し、その後ウイルス血症のピークを迎え、血清転換 (セロコンバージョン) を起こし、感染後約 5~8 週間で肝炎を発症しており、タイラー病の転帰と密接に関連していることが確認されました。

以上のように、EqPV がタイラー病の原因であるという仮説が支持され、臨床的な疾

患に至るまでに4~10週間の潜伏期間があることが確認されました。さらに、感染したウマの肝細胞で、肝細胞の壊死とリンパ球の浸潤を伴うウイルス複製が確認されたことから、ウイルスの肝指向性は確認されましたが、今後の研究で他臓器へのEqPVの影響を調査する必要があると考えられます。

EqPVがウマに肝炎を引き起こすことを示すこれらの結果に基づき、ウマ由来の生物学的製剤の投与の際には潜在的なリスクを意識する必要があります。

◎ヒトや動物の難治性疾患の治療に用いられる生物学的製剤は高い安全基準のもとで出荷されています。未知のウイルスの混入により健康被害が生じないように、今後も高い品質の生物学的製剤が求められます。当研究所でも品質の高い試験を継続して実施することが求められていると感じています。また、今後EqPVのワクチンの開発に期待したいです。
(宮崎 ひとみ)

イングランドとウェールズにおけるミツバチ疾病の気候要因特定

Identifying the climatic drivers of honey bee disease in England and Wales.

B. W. Rowland, et al.

Sci. Rep., doi: 10.1038/s41598-021-01495-w (2021)

セイヨウミツバチ (*Apis mellifera*) はハチミツ、ローヤルゼリーや蜜蝋などの生産物の他に花粉媒介者として重要な役割を担っている。世界の主要な農作物の約75%は花粉媒介者に依存するため、ミツバチなどの花粉媒介者の活動状況は我々の食料生産や経済活動にも大きな影響がある。しかし、ミツバチは減少傾向にありミツバチ不足が問題となっている。蜜源植物の減少や農薬の曝露、寄生虫や病原菌など、蜂群の喪失に寄与する多因子の問題について多くの研究がされている。ミツバチのあらゆる行動は天候に左右されるため、疾病と天候との関連は蜂群喪失の主な要因として認識されているが、それらがどのように相互作用しているのかについてはほとんど分かっていない。この論文では、National Bee Unit (NBU) of the Animal and Plant Health Agency (APHA) のミツバチの疾病データとCEDA(Centre for Environmental Data Analysis)の気象データを組み合わせて、天候がヨーロッパ腐蝕病(EFB)、アメリカ腐蝕病、慢性麻痺病、バロア症、チョーク病などにどのように影響するかを分析した。疾病のリスクは空間的に変化し、気象変数の影響を受けるため、R-INLA (R-Integrated Nested Laplace Approximation、統計ソフトRを使った積分入れ子型ラプラス近似で空間上のデータの複雑な構造を推計するパッケージ)を使用し、平均気温、降水量、養蜂場の密度、時間、風などの変数が疾病の罹患率と疾病リスクにどのように影響するか解析した。このシステムを活用して得られた結果の一例として、バロア症の発生は気温の上昇と共に増

加し、雨や風の増加と共に減少した。バロア症の病原体であるミツバチヘギイタダニはミツバチ成虫に寄生し、ミツバチの盗蜂行動や迷い込みにより別の蜂群へ移動拡散をしているため、ミツバチの採餌行動に適した気温で雨や風が弱い、夏の終わりの天候が恵まれた時期に発生する。上記の解析結果は、ミツバチヘギイタダニが発生しやすい要件と符号すると考えられる。逆に EFB ではミツバチの活動時期に悪天候が続くと、採餌の機会が減って栄養上のストレスがかかり、働きバチが卵や蜂児を食べるようになることで感染リスクが上がった。このように、感染症の発生と天候とは密接な関係があるため、今後の気候変動（温暖化）はミツバチの疾病発生に悪影響を及ぼす可能性が高い。R-INLA を使用し、気候変動がミツバチに与える影響を予測するシステムを構築したことで、気候の変動を反映したミツバチ疾病の発生予測が容易になるであろう。

◎この研究で開発したシステムによるミツバチ疾病発生要因の特定は、天候を考慮した蜂群管理方法の参考になり、健康的な群を維持するために役立つと考える。

(原田 真理子)

抗狂犬病糖タンパク質抗体の検出と定量化：現状と展望

Detection and quantification of anti-rabies glycoprotein antibodies:
current state and perspectives

Maria Celeste Rodriguez, et al.

Appl Microbiol Biotechnol., 105(18), 6547–6557.(2021), doi: 10.1007/s00253-021-11515-4

狂犬病は致死性の人獣共通感染症であり、150 か国以上で年間 4 万人から 6 万人が死亡し、95 %がアフリカ及びアジアで発生している。狂犬病は、ウイルス曝露後のワクチン接種以外に治療法はない。犬、猫及びコウモリを含む野生動物の咬傷により感染し、犬がヒトへの感染の主な原因となっている。コンパニオンアニマル及び野生生物のワクチン接種が、2030 年までに犬を介したヒトの狂犬病を根絶するという計画（Zero by 30）のための重要な政策である。

狂犬病ウイルス中和抗体（VNA）は、ウイルスの細胞への侵入を阻害し、ウイルス感染を防御又は軽減する。狂犬病ウイルス中和抗体価によってウイルス曝露前又は曝露後の予防効果を評価できるため、狂犬病予防において VNA 検査は最も重要なツールである。狂犬病 VNA 検査には RFFIT（迅速蛍光フォーカス抑制試験）及び FAVN（蛍光抗体ウイルス中和試験）がある。これらは、世界保健機関（WHO）と国際獣疫事務局（OIE）の両方が推奨する VNA 検査であり、効率的な検査法で広く使用されているが、試験、評価方法を統一し、品質を保証する標準化が容易ではなく、生きた狂犬病ウ

イルス、封じ込め施設及び熟練した検査担当者を必要とする。そのため、標準化しやすく、時間のかからない ELISA 法等の代替法が検討されている。

ベクターとしてレンチウイルス等を用い、レンチウイルスのエンベロープ蛋白質の代わりに狂犬病ウイルスのエンベロープ蛋白質を表面に一過性に発現させたシュードタイプ組換えウイルスを用いた新しい検査法は、ウイルスの複数の株又は遺伝子型をより安全な方法で評価できる。シュードタイプ組換えウイルスは通常、一過性のトランスフェクション法によって生成され、得られたウイルス粒子は複製的ではないため、より低いバイオハザードレベルで実験が可能となる。

ELISA 法はハイスループットで、少ない時間及び費用で検査ができ、生ウイルスを取り扱わないため既存の検査法よりも安全で、より低いバイオハザードレベルの実験室で実施できる。そのため、狂犬病が流行している発展途上国でも検査が実施できる。ただし、ELISA 法と VNA 検査による結果の相関性を十分に確認する必要がある。

血清学検査の設計、最適化及び検証を行うことは、目的の適合性と信頼できる血清学検査の両方を達成するために重要であり、その結果、信頼できる結果が得られる。

狂犬病の予防戦略を改善するための最大の課題の 1 つは、世界中の狂犬病血清学の結果を標準化及び調和させることであり、国内及び国際的に研究所、企業、規制当局間の継続的な協力が必要である。

◎ 狂犬病は現在日本では発生がないが、アフリカ及びアジアでは発生が多く、動向を注視すべき人獣共通感染症である。本文献では既存及び最新の血清学検査法を紹介している。バイオセーフティーレベルの低い実験室内で検査可能な方法を用いることで、世界各国で検査できるため、検査法の開発が重要であり、標準化できるように改良することも必要である。

(水谷 恵子)

ブチハイエナにおけるトキソプラズマ・ゴンディ感染とステロイドホルモンレベルの関連

Associations between *Toxoplasma gondii* infection and steroid hormone levels in spotted hyenas.

Z. M. Laubach, et al.

Int. J. Parasitol. Parasites Wildl., doi: 10.1016/j.ijppaw.2021.11.007 (2022)

トキソプラズマ・ゴンディ (*Toxoplasma gondii*、以下「トキソプラズマ」とする。) は温血動物に感染し、ネコ科動物を終宿主とする原虫である。これまでの研究で、トキソプラズマの感染は、ヒトや実験動物に対して生理機能、健康、恐怖行動に影響を与えていることがわかっている。トキソプラズマの感染は、テストステロンやグルココルチコ

イドといったホルモンの変調に関連し、げっ歯類やヒトの実験で正の相関、負の相関の両方が見られたという報告がある。テストステロンやグルココルチコイドは野生動物の捕食者等への恐怖行動に関係することから、本文献では、ブチハイエナ 109 頭を対象にトキソプラズマ感染とステロイドホルモンレベルの変動を調べ、トキソプラズマ感染と血漿中のテストステロンやグルココルチコイドの性別、年齢層別（幼獣、性成熟前、成獣）及びサンプリング時期別の回帰分析を行い、さらにトキソプラズマ感染と性ホルモンに関する文献調査も行った。対象とした 109 頭のうち 63 頭はトキソプラズマ陽性であった。雌の幼獣、性成熟前、雄の成獣の陽性個体は陰性個体よりもテストステロンレベルが低かった。一方、トキソプラズマ感染と血漿グルココルチコイド濃度には関連が見られなかった。

筆者はこれまでの報告から、トキソプラズマ感染個体のテストステロンレベルが下がるのは、テストステロンの免疫抑制効果を弱め、免疫学的応答を促進させることによりトキソプラズマ感染に適応している可能性や、トキソプラズマ感染により脳内に炎症が起こり、テストステロン産生を抑制している可能性がある」と述べている。ヒトでは、トキソプラズマ感染とテストステロンレベルの正の相関について報告されており、テストステロンの上昇により行動が大胆になることは、ラット等の感染個体がネコ科に捕食される可能性につながり、宿主行動操作の仮説と一致する。筆者はこの寄生虫による宿主行動操作の可能性を支持する一方で、トキソプラズマが宿主の行動を変化させるメカニズムの解明が必要であると述べている。また、グルココルチコイドは、恐怖行動に関連する脳の領域に作用し、これまでのヒトを対象とした研究でトキソプラズマ感染との正の相関が報告されているが、本文献では関連が見られなかった。これについて筆者は、サンプルサイズの制限やハイエナと他の宿主種との生物学的差異による影響を示唆している。

本文献は、野生のネコ科動物を対象としたトキソプラズマ感染に係る数少ない研究であり、これまで行われてきた実験室での研究結果を裏付ける結果をもたらした。その一方で、トキソプラズマ感染についてより多くの野生動物種で研究が行われるべきであることと筆者は述べている。

◎ 新動薬情報 2021 年度第 2 号でも、ヒトのトキソプラズマ感染による影響について紹介した。今号でも本稿の他にラットの文献について紹介した。寄生生物の宿主行動操作のメカニズムは現在のところ未解明であるが、大変興味深い。この分野におけるさらなる研究に期待したい。

(小川 友香)

トキソプラズマ・ゴンディ感染が雌ラット脳内オキシトシン及びその受容体を大きく増加させる

Toxoplasma gondii Infection Causes an Atypical Abundance of Oxytocin and Its Receptor in the Female Rat Brain.

S. Abdulai-Saiku, et al.

Pathogens., doi: 10.3390/pathogens10111495 (2021)

トキソプラズマ・ゴンディ (*Toxoplasma gondii*、以下「トキソプラズマ」とする。)は、ネコ科動物を終宿主とする原虫である。トキソプラズマに感染したラットは猫の臭いに嫌悪感を示さなくなることから、感染ラットがネコ科動物に捕食され、トキソプラズマ伝播が促される可能性がある」と推測されてきたが、まだ実証されていない。

ラットを用いた過去の実験で、トキソプラズマ感染がテストステロン合成を促すことがわかっている。テストステロンは内側扁桃体におけるアルギニンバソプレシンの転写を増強するが、テストステロンと視床下部外のアルギニンバソプレシンには性的二形性があり、雄ではより強く発現し、雄の典型的な行動に特定の役割を果たす。一方、雌の場合は雄と異なり、猫の臭いに対する嫌悪感がテストステロンやエストラジオールのような性ホルモンとは関係なく低下する。このことは、トキソプラズマが性の異なる宿主に対して、異なるメカニズムを介して作用し、同じ行動の変化を誘発することを示唆しているが、その詳細はまだわかっていない。アルギニンバソプレシンとオキシトシンはともに9アミノ酸からなるペプチドで、2つのアミノ酸が異なっている。オキシトシンは性的二形性であり、雌ラットの脳内のオキシトシン系は、雄の脳でのアルギニンバソプレシンのシグナル伝達に似た働きをする。そこで、筆者らはトキソプラズマ感染が雌の脳内のオキシトシン系の変化につながるかどうかを調べた。コントロール群と感染群（感染後10週）における視床下部の室傍核及び後背側内側扁桃体のオキシトシン mRNA 量及びオキシトシン受容体 mRNA 量の変化を分析したところ、いずれの mRNA 量も感染後に増加していた。

筆者らは、オキシトシンは雌のげっ歯類の社会的及び性的行動のために重要であり、オキシトシンとその受容体の変化は、社会的顕著性回路の活性を変化させ、防御行動を抑制してアプローチのような行動をもたらす可能性があるとし、トキソプラズマ感染は、雄ではバソプレシン、雌ではオキシトシンという性的二形性ではあるが、類似したメカニズムを通じて、宿主の行動を単形性に変化させる可能性がある」と述べている。

◎ 今号では本稿の他に野生のブチハイエナを対象にした研究についても紹介している。
(小川 友香)

新生児集中治療室で投与したプロバイオティクスに起因する *Bifidobacterium breve* 菌血症 6 症例の臨床及び細菌学的特徴

Clinical and Bacteriologic Characteristics of Six Cases of *Bifidobacterium breve* Bacteremia Due to Probiotic Administration in the Neonatal Intensive Care Unit.

Y. Sakurai et al.

Pediatr. Infect. Dis. J., **41**(1), 62-65 (2022)

腸内細菌叢が私たちの健康に大きく関わっていることは広く認められており、生後すぐに始まる腸内細菌叢の形成が重要なイベントと考えられています。そのため、新生児へのプロバイオティクス投与も行われています。新生児集中治療室（NICU）でケアを受けている低出生体重児へ投与した乳酸菌が腸管に定着し、腸内細菌叢が改善したという報告もあり（<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.610080/full>）、その効果についての知見も蓄積しつつあるようです。しかし、NICUでケアを受けている新生児へ投与したプロバイオティクスによる菌血症も散発しているようです。今回ご紹介する論文は、NICU中の新生児へ投与した *Bifidobacterium breve* BBG-01（ビフィズス菌ヤ Kult 株、以下 BBG-01）による BBG-01 血症の症例報告です。

宮城県立こども病院では、NICUでケアを受けている新生児には母乳を与えることが困難なことから、早産による低出生体重児や先天異常による外科症例児など NICUでケアを受けている新生児に対して、BBG-01を投与しているそうです。論文の著者たちは、2014年から2019年にかけてNICUでBBG-01を投与した298症例の新生児のうち、敗血症の疑いで血液の培養検査を行って細菌が検出された6症例について、後ろ向き研究による解析を行いました。6症例の内5症例では、血液培養で分離された菌がBBG-01であることが確認できました。しかし、BBG-01は通常の細菌より発育が遅く、1症例では菌の発育不良で同定ができなかったそうです。これらの症例の患者の背景として、壊死性腸炎、食物タンパク質誘発胃腸炎、腸捻転等の消化管疾病が見られたそうです。BBG-01投与による症状としては、末梢循環不全、無呼吸などの呼吸器疾患が多く見られましたが、非代償性ショックなどの重篤な症状は無かったそうです。これらの症例に対して抗生物質投与による治療を行い、全ての症例が回復したそうです。また、分離されたBBG-01は主要な抗生物質に感受性であることが確認できました。

まとめとして、新生児へのBBG-01投与は有用ではあるが、消化管粘膜の損傷を起こす疾患はリスク要因となるので注意する必要があるとあり、異常が認められた場合は直ちに抗生物質を投与すべきとしています。

◎個人的には、手術後の抗菌剤大量投与によって腸管細菌叢がズタズタになり、ひどい下痢と嘔吐に苦しんだことがあるのですが、治療のために摂取した生菌剤のおかげ

(?)でおなかの調子が手術前より劇的に改善したという経験があります。しかし、NICU でプロバイオティクスを使うことのリスクとベネフィットについての判断は慎重になるべきでしょう。 (宮崎 茂)

薬剤耐性

アメリカ腐蛆病菌 *Paenibacillus larvae* の病原性毒素である Toxin Plx2A の低分子阻害物質を用いた抗生物質使用に代わる病原因子阻害戦略について

Anti-virulence strategy against the honey bee pathogenic bacterium *Paenibacillus larvae* via small molecule inhibitors of the bacterial Toxin Plx2A.

J. Ebeling, et al.

Toxins, doi: 10.3390/toxins13090607 (2021)

アメリカ腐蛆病 (AFB) はセイヨウミツバチの若齢幼虫が死亡して蜂群が崩壊する伝染性の高い病気で、病原菌は *Paenibacillus larvae* という芽胞形成グラム陽性桿菌です。

P. larvae は遺伝子型により ERIC I と ERIC II の 2 つのタイプに分けられ、それぞれコロニー及び芽胞の形状、代謝、幼虫及び蜂群に対する毒力が異なります。両タイプの *P. larvae* に共通する病原因子は PICBP49 というキチン分解酵素であり、この酵素が幼虫中腸を保護している囲食膜を破壊します。さらに ERIC I タイプでは AB トキシンと呼ばれる酵素 Plx1 と Plx2 が毒性に関与し、ERIC II タイプでは SplA というタンパク質が幼虫中腸上皮に接着して、菌の体腔内への侵入に関与します。Plx2 毒素は 2 つのドメインで構成され、Plx2A サブユニットは ADP リボース化酵素を阻害して細胞質分裂を阻害します。

これまで病原微生物の予防に対して慣行的に使用されてきた抗生物質は、病原菌の生存や増殖に影響を与えることで薬剤耐性を持つ病原体を選択、定着させるため、使用には慎重になる必要があります。また病原体以外の細菌にも悪影響があるため、宿主の細菌叢が破壊されます。この代替法として、病原因子のみに影響を与える低分子の病原因子阻害剤が着目されています。病原因子阻害剤を用いれば治療に使用される抗生物質耐性菌は発生せず、宿主体内細菌叢への影響も軽減することができます。

この論文では ERIC I タイプ *P. larvae* の Plx2 毒素の Plx2A サブユニット酵素活性阻害剤として、3 種の低分子阻害剤 (合成分子 1 種及び植物抽出物 2 種) についてその効果を調べました。低分子阻害剤 3 剤は Plx2 毒素の酵素活性を阻害し、2 剤 (合成及び植物抽出物 1 剤) については、Plx2 毒素による培養昆虫細胞の 2 核化を阻害することが確認されました (残り 1 剤は細胞に対して毒性のない濃度では阻害効果が確認

できませんでした)。しかし *P. larvae* 感染幼虫に低分子阻害剤 3 剤を投与しても、毒力を減ずることはできませんでした。

筆者らは、幼虫体内で期待される結果が全く得られなかったことについて、Plx2 毒素遺伝子ノックアウト株の幼虫感染実験で死亡率が 65 % 低減した結果と比較すると意外であると述べています。Plx2 毒素には今回予想した機序による毒性以外にも機能を持つ可能性があることから、病原性毒素ターゲットとしては ERIC I、II 両タイプ共通である PICBP49 キチン分解酵素の方が、より有望かもしれないと述べています。また幼虫腸内という複雑な環境下で阻害剤の不活化が起こる可能性もあり、阻害活性を幼虫腸内で保つ技術開発についても今後期待されます。筆者らは AFB に対する低分子阻害剤の探索のためには、酵素活性レベルや培養細胞レベルだけではなく、ミツバチ幼虫個体レベルでの確認が大変重要であると述べています。

◎ これまでの抗生物質使用に代わる抗病原性物質を用いる戦略をミツバチに活用した研究です。病原因子の作用機序解明については一筋縄ではいかないことが多く、一歩一歩地道な検討が求められるようです。
(中村 佳子)

英国の住宅の庭園土壌中のトリアゾール耐性 *Aspergillus fumigatus* についての市民による科学的調査

Citizen-science surveillance of triazole-resistant *Aspergillus fumigatus* in UK residential garden soils.

J. M. G. Shelton, et al.

Appl. Environ. Microbiol., doi:10.1128/AEM.02061-21 (2022).

肺アスペルギルス症は、*Aspergillus fumigatus* などのアスペルギルス属真菌による感染症です。アスペルギルス属真菌は、土壌、堆肥、植物、家の中の塵などに存在していますが、健康なヒトが真菌の胞子を吸い込んでも肺アスペルギルス症をおこすことはほとんどありません。しかし、免疫機能が低下しているとアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA, allergic bronchopulmonary aspergillosis) や侵襲性アスペルギルス症 (IA, invasive aspergillosis) を発症し、重篤な症状に至ることもあります。英国では、2011 年の調査で 178,000 人が ABPA を 2,900 人が IA をそれぞれ発症したそうです。肺アスペルギルス症の治療にはトリアゾール系抗真菌薬が用いられますが。英国では、イトラコナゾール (ICZ)、ボリコナゾール (VCZ)、ポサコナゾール (PCZ) などの抗真菌薬に耐性を持つ真菌が増えているそうです。一方、トリアゾール系のテブコナゾールは麦類の赤カビ病など真菌による病害防除用の農薬 (殺菌剤) として広く用いられていますが、医療用に用いられているトリアゾール系抗真菌薬に交差耐性をもたらし、

公衆衛生上の懸念があります。

ガーデニングを楽しむ人が多い英国では堆肥から *A. fumigatus* の孢子を吸い込む可能性が高いことから、この論文の著者たちは英国の「市民研究者」246人の協力を得て庭の土壌 509 サンプルを収集し、ここから分離した *A. fumigatus* のテブコナゾール耐性について調査しました。収集した土壌 509 サンプルのうち 327 サンプル（土壌サンプルの 64%）から 5174 株の *A. fumigatus* が分離され、このうち 101 サンプル（土壌サンプルの 20%）からテブコナゾール耐性株 736 株（全分離株の 14%）が分離されたそうです。トリアゾール系抗真菌薬は真菌のステロール合成に関与する酵素 CYP51 を阻害して抗菌作用を示し、CYP51 が変異することにより真菌は耐性を獲得します。そこで、今回の調査で分離した *A. fumigatus* の *cyp51A* 遺伝子の変異を確認したところ、遺伝子解析ができた 643 株のうち 542 株で、ICZ、VCZ、PCZ への耐性に関与している TR34/L98H 型の変異が認められたそうです。今回の調査では、分離されたテブコナゾール耐性 *A. fumigatus* の医療用トリアゾールに対する感受性は調べていません。しかし、堆肥から高頻度でテブコナゾール耐性 *A. fumigatus* が分離されることから、園芸作業に当たっては *A. fumigatus* の孢子を吸い込まないように注意する必要があると、この論文の著者たちは指摘しています。

◎細菌だけでなく *A. fumigatus* のような真菌の中にもヒトに対して病原性を示すものがあるので、抗真菌薬耐性真菌の発現にも十分注意する必要があります。（宮崎 茂）

その他

様々な種類のエンリッチメントの使用—これらの使用がケージでの雌マウスの行動に及ぼす影響

Evaluation of different types of enrichment - their usage and effect on home cage behavior in female mice.

U. Hobbiesiefken, et al.

PLoS One, doi: 10.1371/journal.pone.0261876 (2021)

1959年にラッセル氏やバーチ氏が提唱した3Rの概念の一つとして、「実験動物の苦痛軽減（Refinement）」がある。実験動物の飼育にエンリッチメントとして様々なシェルター、寝具、ネスティング材料、おもちゃを使用することは、マウスでは常同行動（目的や意味もなく何度も繰り返す行動）が減少し、不安行動が改善されること等が知られ、実験動物にエンリッチメントを提供することは3RのうちのRefinementにつながるといえる。

エンリッチメント使用によるマウスへの影響は他にもあり、マウスの学習能力や記憶機能の改善、ストレス緩和、ナチュラルキラー細胞の活性化につながったという報告がある。実験動物にエンリッチメントを提供することは、実験動物の幸福に大きな影響を与えると見える。さらに、一般的に実験結果の変動につながらないという報告がある。一方で、現状では多種多様なエンリッチメントが用いられており、動物福祉のために最も適切なエンリッチメントについてのコンセンサスは得られていない。

そこで、C57BL/6J マウスの雌 24 匹を従来型住居群とエンリッチメント使用群に 12 匹ずつ分け、エンリッチメント使用の雌マウスへの影響を調査した。従来型住居群にはアスペンの寝具材料、紙、綿のネスティング材料、アクリルガラスのトンネル及びプラスチックハウスを使用した。エンリッチメント使用群には、マウスイグルー付きランニングホイール、ペーパーネスティング、ロールコットンウールに加え、「構造」、「ハウジング」、「採餌」の 3 つのカテゴリからランダム化された 5 つのアイテムを使用し、エンリッチメント使用群は週ごとにアイテムを交換した。

その結果、3 つのカテゴリのうち、「構造」では、穴の空いた木製の仕切り板が積極的に利用された。「ハウジング」では、ドーム型の紙製住居がプラスチックハウスよりも好まれた。「採餌」ではフラップパズルが多く利用された。従来型住居群のマウスはエンリッチメント使用群のマウスよりも有意に不活性（覚醒しているが活動しない状態）であり、常同行動が多かった。常同行動は、動物にとって好ましくない飼育条件下ではマウス以外の様々な動物種にも現れ、不活性は常同行動の代わりに現れる慢性的なストレス状態といわれている。

著者は本研究の結果を受けて、多様なエンリッチメントの使用は重要であり、種固有のエンリッチメントに対する好みに対応するために、ケージの設計に種固有の条件を実装する必要があると述べている。

◎ 本研究では多種多様なエンリッチメントを用いているが、論文中に画像付きで説明があり、参考になった。また、エンリッチメントを用いた実験を行っても、実験の再現性には一般的に影響がないという情報は大変有用であった。 (小川 友香)

持続可能でより健康なライフスタイルのために培養肉は畜産物の代用品となるか

Can Cultured Meat Be an Alternative to Farm Animal Production for a Sustainable and Healthier Lifestyle?

C. Munteanu, et al.

Front Nutr., doi: 10.3389/fnut.2021.749298 (2021)

世界人口は年々増加の一途をたどっており、国連によれば 1950 年に約 25 億人、2021

年には約 79 億人であったが、21 世紀の終わりまでには約 110 億人になる可能性があるという。また、畜産は農地や水といった多くの天然資源を必要とし、多くの温室効果ガスを排出する。畜産で排出されるメタンは、地球温暖化への影響が二酸化炭素の 28 倍であり、肥料の貯蔵や肥料の使用で発生する窒素酸化物は二酸化炭素の 265 倍である。さらに、食肉加工製品を生産するには動物をと殺すの必要があり、加工段階での食中毒のリスクもある。こういった中、環境面やヒトの健康への悪影響が少ない、持続的に供給可能な代替肉の開発が注目されており、その一つに培養肉がある。

培養肉が広く認知されたのは、オランダのマーストリヒト大学のマルク・ポスト教授が 2013 年に開催したロンドンでの培養肉ハンバーガーの試食会である。試食会で提供された培養肉ハンバーガーの製造コストは 33 万ドル（約 3,800 万円）であった。培養肉は牛から幹細胞を採取し、それをバイオリクターで培養して作製する。現在、この技術による大規模生産はできず、またステーキ肉のような厚みのある肉を作るまでには至っていない。

培養肉は脂肪（特に飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸）の比率を変えることができ、家畜に投与されているホルモン剤や抗生物質が残留しないという利点がある。ダイオキシンの含有量や食中毒についての懸念もないことから「クリーンミート」と呼ばれるが、その生産に使用されるエネルギーは、必ずしも畜産よりも小さいとは言えない。牛や羊の場合は畜産よりもエネルギーを消費しないものの、豚や鶏では培養肉の方がエネルギーを消費する。さらに、現状では世界各国の研究所では培養時に牛胎子血清を用いているが、牛胎子血清は牛胎子の犠牲なしには作ることができない。

筆者は、培養肉に関連する動物福祉問題や技術的問題を解決し、大規模生産や汚染度の低い培養肉の生産を容易にするための研究を進めることが、国連の掲げる持続可能な開発目標に貢献につながると述べている。

◎ 培養肉の他にも、昆虫食や植物肉といった代替食の選択肢はあるが、昆虫食はアレルギーや食中毒の危険があり、植物肉は材料となる植物の栽培に農薬を用いたり、加工時に食品添加物を用いたりする。いずれの代替肉も畜産に比べて温室効果ガスの削減につながるが、それぞれデメリットもある。さらに、畜産物で得られる栄養素は代替肉では得られない。現在、メタンや窒素酸化物の排出が低減される飼料が開発されており、代替肉と畜産物の持続可能な共存が望まれる。

（小川 友香）

トピックス

尿の革命：おしっこのリサイクルが地球を救う

The urine revolution: how recycling pee could help to save the world.

Nature, Feature. 2022年2月9日情報

<https://www.nature.com/articles/d41586-022-00338-6>

私たちは毎日排尿し、これを流すために大量の水を使っています。しかし、尿には窒素やリンのように有用な成分も含まれているので、尿のリサイクルに関する研究や実証試験が行われています。例えば、スウェーデンのゴットランド島 (Gotland island) では水不足が常態化しているので、水を使わない特殊なトイレで尿を回収し、これを固形化して肥料として利用する取り組みが行われているそうです。この取り組みを進めているスタートアップ企業 Sanitation360 の最高技術責任者である Prithvi Simha 氏の推計によると、肥料として使っている窒素及びリンの 4 分の 1 に相当する量が尿として排泄されているそうです。衛生面に十分注意して尿を効率よく回収するため、いろいろな技術が検討されています。オーストリアの EOOS という企業は、尿が流れる場所と水が流れる場所を切り離して尿を効率よく回収できる便器を開発しました。南アフリカの KwaZulu-Natal 大学では、尿を回収して便は水で流せる便器の研究をしているそうです。また、尿の 95 % は水分であることから、尿を効率よく濃縮する方法や有用成分を分離する方法の研究も行われています。尿に含まれる尿素は肥料に使えますが、加水分解するとアンモニアに変化してしまいます。そこで揮発性のアンモニアを不揮発性の硝酸アンモニウムに変換させる研究や、尿にクエン酸を加えて酸性にして加水分解を抑える技術なども検討されています。さらに、尿を肥料として活用するだけでなく、微生物が尿素を分解するときが発生する電子を利用して発電する微生物燃料電池や、宇宙飛行士の尿を利用したレンガを月面基地の建材にするアイデアもあるそうです。尿素とウレアーゼを産生する細菌が付着した砂を混合すると、ウレアーゼが尿素を分解して、その後の化学反応で炭酸カルシウムを生成し、砂を固めてくれるそうです。このレンガは高温で焼成する通常のレンガとは異なり、製造に熱エネルギーを必要としないことから、環境に優しいバイオレンガと呼ばれています。

◎尿のリサイクルに取り組んでいる研究者たちは、尿を液体の金と呼んでいるそうです。コストの問題が解決すれば、まさに尿が金に匹敵する価値を生むかもしれません。

(宮崎 茂)

遺伝子編集小麦は農薬なしでも恐ろしい病原真菌に耐えられる

Gene-edited wheat resists dreaded fungus without pesticides.

Science, News, 2022年2月9日情報

<https://www.science.org/content/article/gene-edited-wheat-resists-dreaded-fungus-without-pesticides>

うどんこ病は、ウドンコカビ科の真菌による植物の病害で、葉や茎がうどん粉をかけたように白くなる症状を呈します。果樹や麦類などにとっては重要な病害で、うどんこ病対策には、トリフルミゾールなどの農薬（殺菌剤）が用いられています。一方、うどんこ病に抵抗性を持つ麦類の育種も行われています。大麦ではストレス応答に関与する *MLO* 遺伝子が抵抗性に関与していることが知られており、この変異によって抵抗性を誘導できるのですが、収量が低下してしまうというマイナスの問題がありました。中国の Institute of Genetics and Developmental Biology of the Chinese Academy of Sciences の研究者たちは、CRISPR を使った遺伝子編集で、小麦の *MLO* 遺伝子の 6 つのコピーに抵抗性の変異を誘導しました。この変異を導入した小麦は予想どおりうどんこ病に抵抗性を示しましたが、驚いたことに、変異を誘導した小麦の一つで収量が減少せずに野生株と同等の発育を示しました。研究者たちが遺伝子編集の結果について解析したところ、標的である *MLO* 遺伝子の一部だけでなく、一つの染色体のかなりの部分の DNA も削除されていたことがわかりました。また、これによって糖分子の輸送に関与するタンパク質をコードしている *TMT3* 遺伝子が活発になっていたそうです。*TMT3* 遺伝子の活性化が *MLO* 遺伝子変異による収量の減少を防ぐメカニズムは不明ですが、*TMT3* 遺伝子は麦類以外の植物にもあることから、研究者たちは、麦類以外の作物でも遺伝子編集でうどんこ病抵抗性を付与しつつ、収量が低下しない品種の作出を目指しているそうです。

◎ 遺伝子編集でターゲット以外の部位も削除されていたということは気になりますが、抗病性を高めつつ生産性を維持できるメカニズムが解明されれば、さらに効率よく安全な品種の作出が可能になるでしょう。 (宮崎 茂)

農場から食卓まで：革新的な飼料添加物がEUの乳牛からのメタン排出を減少させるだろう

Farm to Fork: Innovative feed additive will reduce methane emissions from dairy cows in the EU. EU, Daily news, 2022年2月23日情報

https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/mex_22_1304

メタンは地球温暖化に大きな影響を及ぼす温室効果ガスで、水田、家畜排泄物、反すう家畜の第一胃内発酵など様々な農業活動からも、大量のメタンが排出されています。国連環境計画（UNEP）の2021年のレポート（<https://www.unep.org/news-and-stories/story/methane-emissions-are-driving-climate-change-heres-how-reduce-them>）によると、人為的に排出されるメタンの3分の1は畜産由来だそうです。第一胃微生物による発酵は反すう家畜に栄養を供給していますが、同時にメタン産生菌によりメタンが産生されてしまいます。このため反すう家畜第一胃でのメタン産生を抑えるための研究が精力的に行われています。3-ニトロオキシプロパノール（3-nitrooxypropanol, 3NOP）は、メタン産生菌がメタンを生成する最終段階の反応に関与しているメチル補酵素M還元酵素（Methyl-coenzyme M Reductase）を阻害する物質で、これを牛に給与すると第一胃からのメタン発生を抑制することができます（<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34944313/>）。そのため、欧州食品安全機関（EFSA）では、牛への3NOP給与の安全性と有効性についての科学的評価を行っていましたが、2021年に3NOPが牛第一胃からのメタン排出抑制に有効であると結論づけました（EFSA Journal 2021;19(11):6905）。これを踏まえ欧州委員会が3NOPを飼料添加物（製品名 Bovaer® 10）として利用することを提案し、加盟国もEU内での販売を承認したそうです。EUでは農場から食卓まで戦略（Farm to Fork Strategy）により持続可能な食料生産に取り組んでいますが、今回の決定はこの取り組みに大きく貢献するとしています。

◎メタンは主要な温室効果ガスの中では大気中の寿命が短い（およそ12年）ので、排出を減らせば大気中濃度は比較的早く低下すると思います。最近、何かと悪者にされがちな畜産ですが、この研究が、環境へのインパクトを可能な限り抑えておいしい畜産物の生産につながることを期待します。（宮崎 茂）

毒キノコを食べるリス

Squirrel consuming “poisonous” mushrooms.

Frontiers in Ecology and the Environment, 2021年12月1日情報

<https://doi.org/10.1002/fee.2443>

食品の安全性に関心のある方の中には、「人工」の化学物質は危険で「ナチュラル」なものは安全だと誤解している方が多いようですが、私たちの身の回りには有毒植物や毒キノコなど、「ナチュラル」で危険なものがたくさんあります。植物やキノコがなぜ動物に対して有毒な物質を作るのかよくわかっていませんが、種の保存のために他の生物に食べられないようにしているのだろうと考えられています。ただ、これに対応する進化をした動物もいます。一番よく知られているのは、有毒なタンニンを多く含むユーカリを主食にしているコアラでしょう。コアラはタンニンを分解する酵素タンナーゼを産生する細菌と共生しているため、他の動物が食べないユーカリの葉を利用できると考えられています。今回ご紹介するトピックは、ニホンリスが毒キノコのベニテングダケを食べているという情報です。ベニテングダケは不思議の国のアリスにも出てきますが、日本では高地や寒冷な平地で見られるキノコで、イボテン酸などの有毒成分を含んでおり、重度の中毒ではせん妄、幻覚などの神経症状を起こします。ところが、神戸大学大学院理学研究科の末次健司准教授と写真家の五味孝一氏は、長野県でニホンリスがベニテングダケや他のテングダケ属のキノコを食べていることを確認し、Frontiers in Ecology and the Environment 誌に報告しました。上述のように毒キノコなどが有毒物質を作るのは種の保存のためと考えられていますが、動物は消化管を介して無傷の胞子を分散させる可能性があるため、キノコにとって動物に食べられるのは必ずしも不利であるとは限りません。末次准教授らは、ベニテングダケは、胞子を分散させることができる毒素耐性リスと相利の共生関係にあると考察しています。この関係は、植物が種子散布者としての動物に果肉を報酬として提供する相利共生に似ています。リスはどうやってベニテングダケの毒素を無毒化しているのか、テングダケ属の胞子の分散にニホンリスはどのような役割を果たしているのかなど、数々の疑問の解明は今後の研究課題です。

◎この発見は、生態系の複雑さを再認識させてくれます。なお、この報告が掲載されているウェブページでは、ニホンリスがベニテングダケを食べているかわいい姿を見ることができます。是非覗いてみてください。(宮崎 茂)

食品を介した PFAS 曝露を理解し削減するために FDA が続けている努力についての最新情報

Update on FDA's Continuing Efforts to Understand and Reduce Exposure to PFAS from Foods.

FDA, CFSAN Constituent Updates, 2022年2月24日情報

<https://www.fda.gov/food/cfsan-constituent-updates/update-fdas-continuing-efforts-understand-and-reduce-exposure-pfas-foods>

ペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) やペルフルオロオクタン酸 (PFOA) などのペルフルオロアルキル物質及びポリフルオロアルキル化合物 (PFAS) は、水や油をはじき熱に強い等の性質から、撥水剤、表面処理剤、乳化剤、消火剤、コーティング剤等に用いられてきました。しかし、PFAS は自然環境では分解されにくく半減期が長いので環境中に長期間残留します。また、ヒトや実験動物に対して一般毒性や繁殖毒性を有しており、国際がん研究機関 (IARC) では、PFOA を「ヒトに対して発がん性がある可能性がある」(グループ 2B) に分類しています。このようなことから、土壌、水、又は空気中の PFAS が植物や動物に吸収され、汚染された食品がヒトの健康へ悪影響を及ぼす懸念があります。米国 FDA では、食品を介したヒトの PFAS 曝露の実態を明らかにするため、ヒトが食べる様々な食品から、加工や調理による減衰も考慮に入れて目的物質の摂取量を見積もるトータルダイエツトスタディを実施しており、2022年2月24日に2021会計年度の調査結果を公表しました。これによると、92サンプル中89サンプルでは検出限界以下で、ティラピア、タラ、エビの各1サンプルから PFAS が検出されたそうです。ただ、シーフードでのデータは限られていて、明確な結論を出すことはできないため、米国で一般的に消費されているシーフードを対象を絞った調査を行っているそうです。また、食品接触物質メーカーは、PFOS などの長鎖 PFAS の代替として用いられている 6:2 fluorotelomer alcohol (6:2 FTOH) のようなフルオロテロマーベースの短鎖 PFAS についても、2021年から3年をかけて段階的に使用を中止することを決定し、毎年の上進状況を報告することを約束しました。FDA は 2022年1月に受け取った最新の報告をウェブサイトで公表しています (<https://www.fda.gov/food/chemical-contaminants-food/authorized-uses-pfas-food-contact-applications>)。

◎ 我が国でも、厚生労働省、農林水産省、環境省がそれぞれの立場から汚染実態を調査しています。多くのデータが、食品を介してヒトが摂取する PFAS は微量であることを示していますが、耐油脂食品包装に使用されるフルオロテロマーのうち、長鎖のフルオロテロマーアルコール (8:2 FTOH) は生体内で PFOA に代謝するので、一定のモニタリングは必要でしょう。 (宮崎 茂)

編集後記

新動薬情報、2021年度第4号をお届けします。

欧米では私たちが想像している以上に肥満が深刻な問題で、肥満を減らすためにいろいろな対策が取られています。ただ、特効薬はないようで、新動薬情報2021年度第2号の編集後記で触れたように、運動でカロリーを消費しようとする、その代償として、安静時のカロリー消費が減ってしまうなど、一筋縄ではいきません。最近、睡眠時間を増やすと摂取カロリーが減るという米国での研究報告がありました。過体重で平均睡眠時間6.5時間以下の人に、食事には一切介入せず睡眠カウンセリングを行ったところ、睡眠時間が平均8.5時間に増えただけでなく、1日の摂取カロリーが平均270kcal減ったそうです。睡眠と食欲調節の関係はよくわかっていませんが、非常に単純な睡眠カウンセリングという介入だけで摂取カロリーを大きく減らすことができたのは驚きです。

編集委員長 宮崎 茂

新動薬情報 2021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 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、宮崎 ひとみ