

新動薬情報

○●2022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】**

代謝と乳房炎：泌乳牛に対する *Streptococcus uberis* の感染実験において高ケトン血症が乳腺の防御機能を損なう 1

アメリカ腐蝕菌とヨーロッパ腐蝕菌それぞれのタイプまでを識別する新規マルチプレックス PCR 法の確立とこれを利用した日本のハチミツ中の腐蝕菌汚染状況調査 . . . 2

カナダのプリンスエドワード島のノネコのレプトスピラ種への暴露の血清学的調査及び尿に関する調査 4

オーエスキー病ウイルス gD と受容体 nectin-1 との結合を阻害してウイルスを中和するモノクローナル抗体 5

【残留性・分析法】

抗生物質残留分析での環境に優しい溶媒抽出技術とその応用についての展望 6

QuEChERS 法とガス及び液体クロマトグラフ高分解能質量分析計の組み合わせによる綿実の殻に含まれる 237 の農薬と代謝物のスクリーニング 7

【その他】

世界の 2019 年の薬剤耐性菌の疾病負荷：系統的分析 9

ビタミン B₁₂ トランスポーターの伝達はヒト腸内細菌における競合動態を変える 10

トピックス

より良い脂肪球が次世代 mRNA ワクチンの効果を高める可能性がある 12

冬季のミツバチは広く使用されている殺虫剤に耐性を示す 13

イノベーションの欠如が抗生物質の性能と健康増進の阻害要因である 14

編集後記

題字：野田 篤（執行役員）

文献抄訳

感染症

代謝と乳房炎：泌乳牛に対する *Streptococcus uberis* の感染実験において高ケトン血症が乳腺の防御機能を損なう

Connecting Metabolism to Mastitis: Hyperketonemia Impaired Mammary Gland Defenses During a *Streptococcus uberis* Challenge in Dairy Cattle.

T. H. Swartz, et al.

Front. Immunol., doi: 10.3389/fimmu.2021.700278 (2021)

乳牛は、妊娠後期から分娩直後にかけて摂餌量が低下し、さらに泌乳により消費エネルギーが増加することで泌乳初期にエネルギー不足（負のエネルギーバランス）を起こす。そこで泌乳牛は、脂肪を異化することで不足したエネルギーを補う。その際、遊離脂肪酸はβ酸化を経てアセチル CoA となり、TCA 回路に入るが、負のエネルギーバランスにより糖質が不足することで、TCA 回路が回らず、β-ヒドロキシ酪酸（BHB）に代表されるケトン体が蓄積する。そのため、泌乳初期の泌乳牛では高ケトン血症が頻発する。血中 BHB 濃度が、周産期疾病の発生と関連することは分かっているが、その機序はいまだ不明である。

過去の研究では、臨床型及び非臨床型のケトーシスと乳房炎の発症との間に関連が見いだされており、実際、主に細菌によって引き起こされる臨床型乳房炎の多くは、泌乳初期に発生している。このことは、負のエネルギーバランスが泌乳牛の感染性疾患の発生要因になっている可能性を示唆している。今回、著者らは BHB が乳腺上皮の防御機能に及ぼす影響を検証するため、*Streptococcus uberis* の乳房内人工感染実験を行った。乳房炎の罹患歴がない泌乳後期の経産ホルスタイン 12 頭を処置群と対照群に分け、処置群には血中 BHB 濃度が 1.8 mM となるように BHB 溶液を持続的に 72 時間投与し、対照群には生理食塩水を投与した。BHB 溶液の投与開始と同時に、 1×10^4 cfu/mL の *S. uberis* 菌液を乳房内注入し、その後の炎症関連物質、代謝関連物質並びに動物の一般状態をモニターした。さらに、BHB 溶液投与終了時に乳腺組織をバイオプシーし、炎症関連遺伝子の mRNA 発現量を測定した。

対照群では *S. uberis* 菌液注入後 2 日で発熱したのに対し、処置群では 4 日から 6 日にかけて発熱し、BHB 溶液の投与によって発熱反応が遅延することが分かった。処置群において血液中の全身性炎症マーカーの上昇は見られなかったが、自然免疫応答を阻害することで知られているコルチゾールの血漿中濃度は *S. uberis* 菌液注入後 60 時間から 72 時間で群間に差が認められ、この経過は体温の変化と一致していた。また、乳汁中細菌数を測定したところ、*S. uberis* 菌液注入後 4 日、6 日、7 日で処置群の菌数は

対照群より有意に多く、3日と5日でも多い傾向にあった。以上のことから、血中 BHB 濃度上昇が広範囲な生体防御機能を阻害することが示唆された。

処置群ではさらに血糖値の減少も認められた。コルチゾールは糖新生に影響することも知られており、血糖値の減少により何らかのホメオスタシスが機能し、コルチゾール濃度が上昇していた可能性も示唆される。メカニズムがどうであれ、泌乳初期の乳牛を適切に管理し代謝の変化に適切に対応することが、乳牛の感染性疾患の発生予防につながることは間違いなさそうだ。

BHB が免疫細胞に与える影響は数多く知られており、その一つが GPR109A を介するものである。BHB が免疫抑制サイトカインであるインターロイキン 10 を増加させることが知られていたため、今回は乳腺組織中のインターロイキン 10 遺伝子 (*IL10*) の転写産物量を測定したが、有意な上昇は認められなかった。ただし、今回の乳腺組織の採材時点では乳汁中の *S. uberis* の菌数の群間差はわずかであり、差が大きく認められた感染後6日から7日に採材を行っていただければ異なる結果となっていた可能性がある。

今回の実験では、乳汁中細菌数の群間差は BHB 溶液投与中には認められなかったが、投与終了後に拡大した。BHB に関しては、ヒストンの脱アセチル化酵素を阻害することが知られており、この酵素は長期的に遺伝子発現に影響する。BHB が免疫機能及び乳腺上皮の保護作用を阻害することが考えられ、血中ケトン濃度が十分に減少した後も免疫機能が低下した状態は継続する可能性がある」と著者らは考察している。

◎ 泌乳牛の高ケトン血症は不可避ではないが、予防のためにきめ細かい飼養管理が要求される。今回の報告では、農家に大きな経済的損失を与える乳房炎と高ケトン血症の関連について、メカニズムが一部解明された。特に特筆すべきは一度上昇したケトン体濃度が長期的に作用を続けることだろう。周産期疾病は分娩を挟んだ大きな身体的変化により引き起こされるが、それぞれの病因が解明されていくことで、治療や予防につながることを願う。 (丹治 希望)

アメリカ腐蛆病菌とヨーロッパ腐蛆病菌それぞれのタイプまでを識別する新規マルチプレックス PCR 法の確立とこれを利用した日本のハチミツ中の腐蛆病菌汚染状況調査

A novel multiplex PCR assay to detect and distinguish between different types of *Paenibacillus larvae* and *Melissococcus plutonius*, and a survey of foulbrood pathogen contamination in Japanese honey.

M. Okamoto, et al.

J. Vet. Med. Sci., 84(3), 390-399 (2022)

アメリカ腐蛆病（AFB）とヨーロッパ腐蛆病（EFB）は、原因となる細菌の感染によりセイヨウミツバチの幼虫が死亡し蜂群が崩壊する伝染性の高い病気です。AFB はアメリカ腐蛆病菌（*Paenibacillus larvae*）という芽胞形成グラム陽性桿菌、EFB はヨーロッパ腐蛆病菌（*Melissococcus plutonius*）というグラム陽性連鎖桿菌の感染により引き起こされます。

P. larvae は ERICI と ERICII の 2 タイプに分けられ、*M. plutonius* は典型と非典型の 2 タイプに分けられ、それぞれ幼虫及び蜂群に対する毒力が異なっています。これまで腐蛆病菌のタイプまで区別できるマルチプレックス PCR 法が報告されていなかったため、筆者らはこの 4 種の腐蛆病菌を 1 度で区別できるマルチプレックス PCR 法を開発し、日本産 116 品の市販ハチミツに対して腐蛆病菌汚染状況の検査を実施しました。

116 品のハチミツサンプル中で、アメリカ腐蛆病菌が検出されたハチミツの割合は 80.2 %、ヨーロッパ腐蛆病菌が検出されたハチミツの割合は 88.8 %、どちらの腐蛆病菌も検出されなかったハチミツの割合は 6.0 %でした。アメリカ腐蛆病菌が検出された 80.2 %のうち、ERICI タイプのみが検出されたハチミツの割合は 19.3 %、ERICII タイプのみが検出されたハチミツの割合は 22.6 %、ERICI と ERICII 両方が検出されたハチミツの割合は 58.1 %でした。ヨーロッパ腐蛆病菌が検出された 88.8 %のうち、典型のみが検出されたハチミツの割合は 35.9 %で、非典型のみが検出されたハチミツは有りませんでした。海外でのハチミツの腐蛆病菌汚染状況について調査結果が報告されていますが、それらとこの結果を比較すると、日本ではアメリカ腐蛆病菌検出率は高値、ヨーロッパ腐蛆病菌検出率は同程度という結果となりました。

この結果から、アメリカ、ヨーロッパ両腐蛆病菌のどのタイプの菌も比較的環境中にありふれた存在であり、普段は静かに共存しているが好機が訪れると発症する、という機構が垣間見られるように思います。もちろん高濃度の原因菌汚染物の蜂群への持ち込みは発症の原因となりますが、原因菌の持ち込みより共存する病原体の日和見感染が、腐蛆病の発症要因にとって重要である可能性もありそうです。

◎ 現在養蜂での蜂群消失の最大の原因であると考えられているミツバチヘギイタダニによる寄生についても、ダニフリーの蜂群は存在せず、寄生率をコントロールして蜂群崩壊を回避する状況です。ダニの世界的蔓延はセイヨウミツバチにとって数十年前に発生したイベントに過ぎず、共進化の歴史がまだありません。そのため共存するフェーズに達していないと考えられますが、いつかダニの寄生についても腐蛆病で見られるような成熟した関係が構築されるのでしょうか。 (中村 佳子)

カナダのプリンスエドワード島のノネコのレプトスピラ種への暴露の血清学的調査及び尿に関する調査

Serologic and urinary survey of exposure to *Leptospira* species in a feral cat population of Prince Edward Island, Canada.

E. Bourassi, et al.

J. Feline Med. Surg., 23(12), 1155–1161 (2021)

レプトスピラ症は病原性レプトスピラ (*Leptospira interrogans sensu lato*) によって引き起こされる感染症で、150 種以上の哺乳類種で発生が報告されている。本症は、広範な動物で発生する人獣共通感染症であり、近年、ヒト及び犬では再興感染症として注目されている。感染動物の尿との接触、汚染された土壌又は水源との接触により感染するが、多くの野生動物及び家畜は不顕性感染しており、無症候性キャリアとして、ヒトの潜在的な感染源となる。また、最近の研究では、猫がレプトスピラ症の伝播に重要な役割を果たすことが明らかになっている。

今回紹介する論文は、カナダのプリンスエドワード島で実施されているノネコの避妊去勢プログラムを利用し、2017 年 7 月から 2018 年 9 月まで検査材料として血液及び尿を収集し、血清抗体価と尿からの PCR 法によるレプトスピラ属菌の検出によりノネコのレプトスピラ有病率を調査した結果の報告である。

血清抗体価についての解析では、レプトスピラ血清抗体陽性率は 10%(20 頭/200 頭)であり、これは北米の他の研究で報告された陽性率に類似していた。今回調査した 200 頭の猫のうち 8 頭では抗体価が最大希釈の 6,400 倍以上であった。この高抗体価は、直近の感染又は活動性感染であることを示している。多くの猫は抗体価が低く、レプトスピラ種に曝露歴のある猫だけでなく、活動性感染の猫においても抗体価が低かった。レプトスピラは免疫学的性状により 250 以上の血清型に分類されており、試験に用いなかった血清型又は未知の血清型の交差反応に起因する可能性がある。また、抗体価が低いことは、直近の感染から時間が経過しているためとも考えられる。

また、検出された血清型では、血清型 Icterohaemorrhagiae が最も高率であり、ラットが猫の感染源であること示唆された。血清型 Grippotyphosa も優勢であり、アライグマ、スカンク、ハタネズミ等の野生小型哺乳類がレゼルボアであると考えられた。さらにほぼ半数の猫は血清型 Canicola に対する抗体が陽性で、ほとんどで非常に高い抗体価 ($\geq 1:3200$) を示した。本血清型は猫で一般的な血清型ではなく、犬、豚、ヒト及び牛から検出されているが、一方で野生生物での報告はない。犬がレプトスピラ症のレゼルボアかもしれないが、プリンスエドワード島では本血清型による犬のレプトスピラ症の症例はほとんど報告されていない。

成猫の方が幼猫よりも抗体陽性の個体が有意に多かったが、これは、高齢であるほどレプトスピラに対する曝露期間が長く、より高い抗体価となるためと推測された。

尿 PCR のレプトスピラ陽性率は低く、3.5% (7頭/200頭) であり、他の研究で報告されたものと類似していた。血清抗体陽性の猫のうち、尿 PCR で陽性を示した個体は6頭であり、血清抗体陽性率よりも尿 PCR 陽性率は極めて低かった。尿 PCR 陽性であった残り1頭は血清抗体陰性であり、これは慢性キャリア状態であったと考えられた。今後も特定の地域のノネコを調査し、レプトスピラ症の伝播におけるノネコの役割について解明する必要がある。

◎レプトスピラ症は人獣共通感染症であり、感冒様症状の軽症型から、黄疸、腎障害を伴う重症型まで症状が多彩である。近年コロナ禍で、野外にコンパニオンアニマルと一緒に出掛けることが多くなり、水辺のレジャーを介した感染が増加している。野生動物からの感染に注意し、感染防止のためにワクチン接種を推奨することが望ましいと考える。
(水谷 恵子)

オーエスキー病ウイルス gD と受容体 nectin-1 との結合を阻害してウイルスを中和するモノクローナル抗体

A monoclonal antibody neutralizes pseudorabies virus by blocking gD binding to the receptor nectin-1.

T. Zhang, et al.

Int. J. Biol. Macromol., **188**, 359-368 (2021)

中和抗体は、近年 SARS-COV-2 感染症の治療に活用されるなど特に急性経過のウイルス感染症の治療に有効な選択肢となっている。一方、オーエスキー病ウイルス (Aujeszky's disease virus ; ADV) 感染を原因とするオーエスキー病は、世界中の養豚産業に大きな経済的損失を与えており、ワクチンでは感染を完全に防御できず、治療薬も存在しないため有効な予防法、治療薬が求められている。そこで本研究は、強力に中和抗体を誘導することが知られる ADV のエンベロープタンパク質である glycoprotein D (gD) に対し、抗 gD マウスモノクローナル抗体 10B6 を作出して ADV 感染症への有効性を検証した。

予め 10B6 で中和した ADV を培養細胞へ接種し、ADV 吸着量をウエスタンブロット及びリアルタイム PCR で測定した。その結果 ADV の吸着量は 10B6 の濃度依存的に減少した。また ADV は液性免疫回避のため細胞外液へ分散することなく細胞間を伝播するが、ADV を接種した培養細胞を 10B6 添加培地で培養したところ、細胞間伝播が抑制された。なお、培養細胞に ADV を吸着させた後に 10B6 を添加した場合も感染抑制効果が認められたことから、10B6 は吸着阻害に加え他のメカニズムにおいても ADV を中和可能であることが示唆された。

gD は ADV 感受性細胞の受容体に結合し、細胞内侵入に重要な役割を果たす。細胞受容体のうち gD との結合が報告されているのは nectin-1 のみである。そこで 10B6 存在下における gD と nectin-1 の結合を競合 ELISA 及びフローサイトメトリーで検証した。その結果 10B6 は gD と nectin-1 の結合を濃度依存的に阻害した。

次にマウスを用いて 10B6 の予防的、治療的効果を検証した。まず予防的効果を調べるため、マウスに 10B6 を静脈内投与し 24 時間後に ADV を接種した。その結果 10B6 非投与群の生存率が 12.5%であったのに対し、10B6 投与群は投与量依存的に生存率が上昇し、15 mg/kg の投与で生存率 100%となった。次に治療的効果を調べるため ADV 接種後 6、24、48 時間後の計 3 回 10B6 を 15 mg/kg 腹腔内投与した。その結果 10B6 非投与群は ADV 接種 5 日目までに全頭死亡したのに対し、投与群は全頭生存した。このことから 10B6 は ADV 感染の予防及び治療いずれにも応用できる可能性が示唆された。

◎抗体医薬品によるウイルス感染症治療は COVID-19 対策としても注目されており、今後は様々なウイルス感染症に対して応用される分野ではないかと考えられる。

(小林 淳也)

残留性・分析法

抗生物質残留分析での環境に優しい溶媒抽出技術とその応用についての展望

A review of green solvent extraction techniques and their use in antibiotic residue analysis.

M. M. Khataei, et al.

J. Pharm. Biomed. Anal., doi: 10.1016/j.jpba.2021.114487 (2022)

抗生物質の出現は医療において革命的であった。しかしながら耐性菌の増加や抗生物質とその代謝物による環境汚染が問題となっている。抗生物質の分析法は多種類あるが、環境中の抗生物質濃度は低濃度でありことから、サンプルの前処理やクリーンアップが必要である。マトリックス効果を除去して抗生物質の濃度を高くするためには、有機溶媒を使用した抽出法が一般的であるが、大量の溶媒を使用するという欠点がある。

このレビューの目的は抗生物質の抽出に環境に優しい溶媒を使用する抽出及びマイクロ抽出技術を紹介することである。以下に抽出手法とその応用例を紹介する。

超臨界流体抽出(SFE): 超臨界流体は、混合物の臨界温度及び臨界圧力を超えるまで加熱及び加圧された流体(液体及び/又は気体)である。二酸化炭素(CO₂)、水、エタン、プロパン、ヘキサンなどのいくつかの化合物が超臨界流体として使用されている。中でも CO₂ は、比較的穏やかな臨界点であること、また不活性で、不燃性で、最終製品又

は抽出物から容易に除去できるので、最も使用されている。この抽出法を応用した、卵中フルオロキノロン系抗生物質分析法が報告されている。

加圧液体抽出(PLE)：この抽出は、高圧で溶媒の沸点より高い温度にすることによって溶媒の溶解性と物質移動能力が上がり、その結果抽出効率を高める方法である。この方法を応用した汚泥中抗生物質の分析法が報告されている。

超分子溶媒(SUPRAS)：超分子溶媒とは、2つの分子スケールが自己組織化プロセスによって生成するナノ構造の界面活性剤に富む相を指す用語である。超分子溶媒は従来の有機溶媒に代えて使用することができる。この方法を応用した、肉中スルホンアミド分析法や食品中テトラサイクリン系抗生物質の分析法が報告されている。

イオン液体(ILs)：イオン液体は室温溶融塩、イオン性流体、及び液体有機塩などと呼ばれ、塩であるが100℃未満～室温でも液体である塩である。有機溶媒の代替として抽出に使用できるが、それ自身が有害であることまた生分解性がないことから使用方法が限定される。しかし、磁石によってILを収集できる磁気イオン液体(MIL)法が開発され、環境水サンプル中のクロムフェニコールを測定する分析法が報告されている。

深共晶溶媒(DES)：DESは水素結合相互作用を生成するためのイオン性化合物と非イオン性化合物の混合物であり、二成分を混合することで融点が下がり、液体塩となる。これを有機溶媒の代替として使用できる。環境水中のレボフロキサシン及びシプロフロキサシン応用した報告がある。

◎ 普段から分析の前処理に多量の有機溶媒を使用しているので、この論文の中に紹介されている手法はとても興味深いものだ。限りある資源と環境保護のため、新しい分析技術にもっと目を向けていきたい。(宇野 明子)

QuEChERS 法とガス及び液体クロマトグラフ高分解能質量分析計の組み合わせによる綿実の殻に含まれる237の農薬と代謝物のスクリーニング

QuEChERS Method Combined with Gas- and Liquid-Chromatography High Resolution Mass Spectrometry to Screen and Confirm 237 Pesticides and Metabolites in Cottonseed Hull.

K. Tong, et al.

Separations, doi: 10.3390/separations9040091 (2022)

脂溶性のマトリックスには、脂肪に加えて多糖類、タンパク質、色素等の物質が含まれており、その組成は複雑である。そのため、農薬の残留分析では、マトリックスによる阻害、不安定な保持時間等の問題が生じる可能性がある。今回ご紹介するのは、多くの研究者や分析機関を悩ませているこれらの問題を解決するため、必要な試

薬量が少なく、前処理時間が短いため、近年多くの研究者に受け入れられている QuEChERS 法による油性マトリックスの精製技術に関する報告である。

脂溶性マトリックスの場合、サンプル前処理中に水和のため水を加えるとサンプルの表層が軟化し、抽出効率が上がる。今回の検討では、オクタノール/水分配係数が 2.0 を超える農薬の全体的な回収率が向上した。抽出溶媒は、脂肪への溶解度が低く、抽出時のマトリックス効果を抑えられるアセトニトリルを用いた。塩析剤には、一般的に用いられる硫酸マグネシウム(MgSO₄)と塩化ナトリウムを用いた。注意する点としては、塩の量が多すぎると、吸水時に熱を放出するため、熱に不安定な農薬の回収率の低減につながる。

QuEChERS 法における吸着剤の選択は、脂溶性マトリックスの前処理における重要な項目であり、今回は MgSO₄、第 1 級、第 2 級アミン(PSA)及び C₁₈ を検討し、さらに脂質除去剤である Z-sep を加え、その効果を確認した。Z-sep は、ジルコニアをベースにした新しい吸着剤であり、脂溶性マトリックス中の疎水性化合物の吸着に使用できる。精製後の吸着剤の色は、Z-sep 無しで淡黄色、Z-sep 有で濃い黄色であり、マトリックスの吸着効果が高まったことが示されており、脱脂効果が上昇し、脂溶性マトリックスへの効果が認められた。しかし、Z-sep は、ヒドロキシル基、りん酸、硫酸塩などに強い親和性を示すため、これらの置換基を持つ農薬が Z-sep に吸着することで、一部の農薬では回収率が低下した。そのため、Z-sep は多様な農薬の同時分析には不適切と判断し、吸着剤に使用しなかった。

また、残留農薬の検出には、主にトリプル四重極質量分析計(MS/MS)が使用されている。MS/MS は、分析対象化合物の質量に応じて検出するが、未知の化合物の特定はできない。多数の化合物を分析する場合、飛行時間型質量分析計(TOF/MS)や四重極オービトラップ質量分析計の使用が推奨される。ここでは TOF/MS を用いることで、237 種類の農薬とその代謝物の多成分残留分析が可能となった。

◎マトリックスに対する精製は、イオン阻害の低減、測定機器への負担軽減のためにも重要である。しかしながら、対象成分の特徴にあった精製法の選択が重要であることを改めて感じた。

(伴瀬 恭平)

その他**世界の 2019 年における薬剤耐性菌の疾病負荷：系統的分析**

Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Antimicrobial Resistance Collaborators. Lancet, doi: 10.1016/S0140-6736 (2022)

英国政府は、薬剤耐性菌と関連する疾病の年間死者数が 2050 年までに世界で 1,000 万人を超える可能性がある」と報告している。WHO 並びに多くの研究グループも、薬剤耐性菌は 21 世紀の世界における公衆衛生の主要な脅威の一つで、緊急に対応する必要がある」と指摘している。薬剤耐性菌による死亡や障害調整生命年の増加などの負荷や微生物ごとの各薬剤への耐性状況は地域により異なる傾向があり、これらの情報は薬剤耐性菌に対する行動計画を策定する際に重要であり、情報が見逃された場合、未来における薬剤耐性菌の拡散は、現在よりも悪化する可能性がある。

先進国を中心とした地域の、病原細菌ごとの薬剤耐性状況とこれらの耐性菌に起因する感染症の発症件数、死者数、入院、医療費を推定した文献情報は存在するが、世界のすべての地域を網羅する情報は報告されていない。薬剤耐性菌サーベイランスが最小限で、ほとんど行われておらず情報量がわずかな地域において、薬剤耐性菌の負荷を理解することは困難である。本研究グループは、204 カ国において、7,585 の既存の調査、44 億 7 千万人分の感染症疾患情報、及び薬剤耐性菌サーベイランスから情報を入手し、統計予測モデルへのインプットデータとし、薬剤耐性菌に関する情報のない地域を含めた世界規模の薬剤耐性菌による負荷を、統計予測モデルを用いて評価した。本研究は、世界規模の調査で、各種病原細菌の各種抗菌剤に対する耐性がもたらす薬剤耐性菌に起因する疾病の負荷情報を網羅し、評価した最初の研究となる。

統計予測モデルは、世界全体で、2019 年の薬剤耐性菌に関連する二次的な疾病に起因するものも含む死者数は、薬剤耐性菌を直接起因とする疾病の死者数である 127 万人 (95% UI 91 万人 – 171 万人) を含む 495 万人 (362 万人 – 657 万人) と算出した。世界の各地域の薬剤耐性菌を起因とする人口 10 万人あたりの死者数は、サブサハラアフリカ西部の 27.3/10 万人 (20.9 – 35.3 人) が最大で、オーストラリアの 6.5/10 万人 (4.3 – 9.4 人) が最小と算出した。薬剤耐性菌を起因とする下気道感染症は世界で 150 万人の死に関連すると算出され、最も重い負荷であった。薬剤耐性菌に関連する疾病の死亡の起因となる菌種は *Escherichia coli*、*Staphylococcus aureus*、*Klebsiella pneumoniae*、*Streptococcus pneumoniae*、*Acinetobacter baumannii*、*Pseudomonas aeruginosa* の順に多く、これらの薬剤耐性菌に直接起因する世界の死者数 92 万人 (66 万 – 127 万人) を含めた、関連する死者数は 357 万人 (262 – 478 万人) と算出された。メチシリン耐性 *S. aureus* に関連した世界の死者数は 10 万人以上と算出され、結核菌を除く多剤耐性菌のうちを原因とした第三世代セファロスポ

リン系耐性 *E. coli* と *K. pneumoniae*、カルバペネム耐性 *A. baumannii* と *K. pneumoniae*、フルオロキノロン耐性 *E. coli* の各薬剤耐性菌に関連した世界全体の死者数は各菌それぞれ5万–10万人と算出された。

各地域において薬剤耐性菌に関連する疾病の負荷と様々な薬剤への耐性に関する情報は、薬剤耐性菌に起因する感染症に対する効果的な抗菌剤の使用、新しいワクチンや抗菌剤の開発などの行政の薬剤耐性菌対策の意思決定の際に有用となる。また、本研究において、開発途上国においては、薬剤耐性菌に関する情報は際立って少なかった。これらの地域において、この公衆衛生上の脅威に対応するために薬剤耐性菌検査能力向上と薬剤耐性菌の情報収集能力の向上を必要としている。

◎ 数式モデルを用い薬剤耐性菌の負荷を世界規模で評価した最初の報告であるが、モデルの検証、インプット、アウトプット情報は、130 ページにわたる付録に記載されている。
(馬場 光太郎)

ビタミン B₁₂ トランスポーターの伝達はヒト腸内細菌における競合動態を変える

Mobilization of vitamin B12 transporters alters competitive dynamics in a human gut microbe.

K. A. Frye, et al.

Cell Rep., doi: 10.1016/j.celrep.2021.110164 (2021)

ヒトの腸内には 1,000 種類もの腸内細菌が存在すると言われており、そのほとんどがファーミキューテス門、バクテロイデス門、プロテオバクテリア門、アクチノバクテリア門に属し、ファーミキューテス門が最も多く、バクテロイデス門がそれに続く。腸内細菌は、多糖類を分解してヒトが栄養として利用できるようにしたり、我々が体内で作ることのできないビタミンを合成したりしており、人類は腸内細菌による恩恵を受けている。一方で、自らの生存や増殖に必要なビタミンを合成できない腸内細菌もあり、これらの腸内細菌はトランスポーターを介してビタミンを取り入れている。そのため、腸内ではビタミン獲得においてヒトと腸内細菌が競合している。

通常、細菌は 2 分裂により同じ遺伝子の個体が増殖するが、接合や形質導入などによる遺伝子の水平伝播により、細菌は他の個体との間で遺伝子(可動遺伝因子)を授受している。ヒトの腸内細菌の遺伝的多様性は、可動遺伝因子の水平伝播によって形成されており、薬剤耐性のような宿主の自己防御や、ビタミンのような限定された重要な資源のために競合する能力を細菌が獲得することにも影響を及ぼしている。カリフォルニア大学の Frye 氏らがバクテロイデス門に属するビタミン B₁₂ を膜輸送できる細菌と輸送できない細菌とを混ぜ合わせ、接合したコロニーを確認したところ、ビタミン B₁₂ を膜輸送できない細菌が輸送する能力を獲得していた。さらに、Frye 氏らは全ゲ

ノム解析を行ったところ、膜輸送能を獲得した細菌では、新たに追加された遺伝子が確認された。この実験は *in vitro* のみならずマウスの体内でも行われたが、同様の現象が起こっていた。

著者は、学内のインタビューにおいて、腸内細菌の多様なコミュニティを持つことは、健康的で有益な効果をもたらすことができると述べている。

◎腸内細菌叢は成人以降安定し、その種類は生涯ほとんど変わらないと言われている。そのため、より良い腸内環境を作るためには、ビフィズス菌や乳酸菌、食物繊維やオリゴ糖の摂取、運動等が重要であると考えられる。普段の生活や食事に気を付けたい。

(小川 友香)

トピックス**より良い脂肪球が次世代 mRNA ワクチンの効果を高める可能性がある**

Better fat bubbles could power a new generation of mRNA vaccines.

Science, News, 2022年5月12日情報

<https://www.science.org/content/article/better-fat-bubbles-could-power-new-mrna-vaccines>

ファイザーやモデルナが製品化した COVID-19 に対する mRNA ワクチンの性能は素晴らしいものでしたが、まだまだ改善の余地があります。今回ご紹介するのは、ワクチンの有効成分である mRNA を包み込む脂質ナノ粒子 (LNP) に関する話題です。これらのワクチンに使用されている LNP は、mRNA を包み込み、分解酵素から保護して標的細胞まで運び、細胞内に入ると貨物を降ろすという重要な仕事をしていますが、ナノ粒子は、望ましくない副作用 (ワクチンの場合副反応) の主な原因であり、ワクチン接種後に多くの人を経験する痛みや炎症を引き起こします。また、保存は超低温で行う必要があります。

物理的安定性が高く、有効成分を効率よく標的細胞に届けるための組織標的特性を備え、なおかつ副反応が少ない、新世代の LNP の研究が多くの研究室で行われています。LNP は、mRNA の LNP 内への封入や細胞への取り込みを調節するイオン化可能なカチオン脂質、LNP 表面膜形成の安定化や LNP の膜融合性の増強を担うヘルパー脂質、ワクチンと血漿タンパク質との相互作用を抑制するペグ脂質からなっています。従って、これらの脂質として何を扱い、どのように配合するかで LNP の性状を調節することができます。LNP を最適化するためには、標的細胞と LNP との相互作用について理解する必要がありますが、これは長い道のりと考えられています。しかし、ジェネンテックの科学者が、LNP が炎症性サイトカインであるインターロイキン 1 軸をどのように活性化するか明らかにしたことが、大きな手がかりになりました。モデルナのワクチンはイオン化可能なカチオン脂質として SM-102 という脂質を用いていますが、SM-102 はインターロイキン 1 軸を強力に活性化することが明らかになりました。SM-102 を使っているモデルナのワクチンは有効性が高い一方で、副反応も強い傾向があることを、これで説明できるかもしれません。

いずれにしても、LNP を構成する脂質の最適化が、よりよい mRNA ワクチンの開発につながります。

◎感染症予防における mRNA ワクチンの有効性を目の当たりにしましたが、LNP の最適化が進めば、ワクチンだけではなく各種有効成分の標的細胞へのデリバリーが効率化し、大きな恩恵となるでしょう。 (宮崎 茂)

冬季のミツバチは広く使用されている殺虫剤に耐性を示す

Winter honey bees show resistance to a common insecticide.

USDA, Agricultural Research Service, 2022年6月21日情報

<https://www.ars.usda.gov/news-events/news/research-news/2022/winter-honey-bees-show-resistance-to-a-common-insecticide/>

イミダクロプリドはニコチンの作用を模倣した殺虫剤で、農業で広く使用されています。ミツバチもイミダクロプリドに感受性があり、養蜂家にとっては懸念材料ですが、*Apidologie* 誌に発表された最近の研究によると、冬季のミツバチは、夏季のミツバチと比較して、イミダクロプリドの有害影響に耐える能力が高いようです。

米国農務省 (USDA) 農業研究サービス (ARS) Bee Research Laboratory の研究者は、冬季のミツバチが致死レベルに近いイミダクロプリドを混入したシロップを摂取しても、生存に影響ないことを発見しました。彼らは、管理された実験室環境での夏と冬のミツバチの食餌行動の違いを評価しました。その結果、冬季のミツバチは未処理の砂糖シロップよりもイミダクロプリドを混ぜたシロップを好んで消費したのに対し、夏季のミツバチは安全な選択をし、イミダクロプリドを混ぜたシロップを避けることが明らかになりました。このような冬季と夏季のミツバチのイミダクロプリドに対する感受性の違いが生じるメカニズムは現時点では不明です。しかし、冬季と夏季では気温や利用できる栄養資源が大きく異なるので、ミツバチはこのような季節変動に耐えるための何らかの生理機能を持っているはずで、このような生理機能が、ミツバチにとって有害な物質に対する感受性の季節差にも関与しているのかもしれない。

いずれにしても、今回の発見は養蜂家にとっては朗報であり、今後はミツバチの殺虫剤に対する感受性の季節差をもたらす要因解明が待たれます。

◎ ミツバチの生態や生理機能についてはまだまだ未解明の部分が多いので、これらを明らかにすることが、ミツバチとのより良い関係をつくることにつながるでしょう。

(宮崎 茂)

イノベーションの欠如が抗生物質の性能と健康増進の阻害要因である

Lack of innovation set to undermine antibiotic performance and health gains.

WHO, News, 2022年6月22日情報

<https://www.who.int/news/item/22-06-2022-22-06-2022-lack-of-innovation-set-to-undermine-antibiotic-performance-and-health-gains>

薬剤耐性（AMR）問題に世界規模でさまざまな取り組みが行われていることはご承知のとおりですが、世界保健機関（WHO）による報告によると、新しい抗菌治療法の開発は、不十分のようです。AMR 問題への対応として、既存抗菌剤の慎重使用等はもちろんですが、新しいタイプの抗菌薬の開発も必須です。しかし、2021年の報告書によると、2017年以降、承認された抗生物質は12種類のみで、そのうち10種類は、AMRのメカニズムが明確な既存のクラスの抗生物質だそうです。また、WHOの分析によると、2021年時点で、優先病原体に対する効果について臨床試験中の新しい抗生物質はわずか27であり、2017年の31から減少しているそうです。新製品開発の障壁として、承認までの長い道のり、高コスト、低成功率などがあります。抗生物質候補を前臨床段階から臨床段階に進めるには、約10～15年かかります。従来型の低分子抗生物質の場合、平均して、前臨床開発中の15の薬剤のうち1つだけが患者に届きます。

従来型の抗生物質ではなく、モノクローナル抗体や細菌を破壊する可能性のあるウイルスであるヤクテリオファージの利用についての研究も進んでいます。抗生物質は薬剤耐性が現れるまでの寿命が限られているため、従来とは異なるアプローチは、耐性菌による感染症にさまざまな角度から取り組む新しい有力な手段となります。しかし、これらの「新しいクラスの抗菌剤」の上市はあまり進んでいません。

医薬品の承認までには長い時間と多くの費用を必要とするので、いかに資金を確保するのも重要なポイントです。しかし、COVID-19のパンデミックが、他の薬剤開発の進歩を妨げ、臨床試験を遅らせ、投資家の注意をそらしているようです。

したがって、抗生物質のパイプラインを加速及び拡大するには、政府及び民間部門による研究開発への緊急かつ協調的な投資が必要です。各国は協力して、研究、開発、革新のための持続可能な解決策とインセンティブを見つけ、抗生物質開発のための実行可能なシステムを構築する必要があります。

◎ 医薬品の開発には長い期間の研究や試験とそのための多額の資金が必要です。パンデミックへの緊急かつ重点的な対応ももちろん重要ですが、中長期的な視野に立った医薬品開発への公的支援が必要でしょう。 (宮崎 茂)

編集後記

新動薬情報、2022年度第1号をお届けします。

今号では、COVID-19 ワクチンに関する話題も取り上げました。今まで実用化されていなかった mRNA ワクチンが承認され、その高い有効性に目をみはりましたが、また、異例の早さで承認に至ったことにも驚きました。最近、異例の早期承認に至った背景についての記事が Nature 誌に掲載されました (Medical regulators: look beyond animal tests., <https://www.nature.com/articles/d41586-022-01110-6>)。通常の手順では、ヒトでの治験の前に動物を用いた試験でその安全性を確認する必要がありますが、COVID-19 ワクチンの場合は、他の感染症に対する mRNA ワクチン研究のデータ履歴や動物を用いない試験のデータが、安全性確認に有効活用されました。このような動物を用いない新しい手法は、新しいアプローチ方法論 (NAM) と呼ばれ、すでに体外で使用する製品の開発に応用されています。過去 10 年ほどで、3D 細胞培養、オルガノイド、バイオプリント組織、*in silico* 解析モデル、消化器と免疫の間の相互作用などの相互作用を模倣できる Organs on a Chip の使用など、動物実験を代替する方法が模索されてきました。また、そもそも動物実験の結果がヒトに外挿できるのかという議論もあります。色々な分野で、動物実験を減らすための取り組みが進んでいくでしょう。

編集委員長 宮崎 茂

新動薬情報 2022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 山田 俊治、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