

新動薬情報

○●2022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**論文紹介****【感染症】**

- 抗ウイルス特性を有する遺伝子改変動物の作出 1
北米でのピロプラズマ症の発生防止にはメキシコでの防疫が重要 2

【その他】

- 馬もレースや競技の前は胃がキリキリしている 3
犬の変形性関節症は夜間の睡眠時間や睡眠の質に影響するか 4
歳を重ねるごとに高まる犬の認知機能障害 6
自己免疫疾患に対する性差－腸内細菌叢の影響－ 7
欧州では穀物のマイコトキシン汚染パターンが変化している 8
細菌の酵素を使って農薬を検出する 9

トピックス

- 福島の子牛は健康 10
豚の臓器をヒトに移植する際の安全性 11
EU の AMR 対策の状況 12
ハマグリが抗生物質を作っている 13
細菌が必要としている栄養素の取り込み阻害が有効な感染対策になる？ 14

編集後記

題字：野田 篤（執行役員）

論文紹介

感染症

抗ウイルス特性を有する遺伝子改変動物の作出

仮性狂犬病（家畜伝染病予防法ではオーエスキー病）は Pseudorabies virus (PRV) 感染を原因とする豚の感染症で、世界中の養豚産業に重大な経済的損失を与えています。その基本対策は弱毒生ワクチン接種ですが、完全な防御は難しく多数の国で流行しています。本文献は、遺伝子工学技術により PRV 抵抗性を付与した遺伝子改変豚を作出して仮性狂犬病を防ぐことを最終目的とし、そのモデルとして PRV 抵抗性を有した遺伝子改変マウスの作出を試みた研究です。

細胞膜タンパク質である nectin1 は PRV 感染における主要な細胞受容体です。そのため nectin1 を構成するアミノ酸への変異の導入は、PRV 感染の阻止につながると考えられます。Nectin1 の N 末端から 129 番目のフェニルアラニン (F129) は PRV 感染に重要であることが既に知られており、加えて多くの哺乳類で保存されています。そこで本文献では nectin1 の F129 をアラニンに置換する変異を導入した遺伝子改変マウスを作出しました。

Nectin1 変異マウスにおける PRV 抵抗性を検証するため、9 頭の野生型マウス、9 頭のヘテロ変異型マウス、7 頭のホモ変異型マウスに PRV を皮下接種しました。その結果、6 頭の野生型と 7 頭のヘテロ変異型が搔痒症や神経症状を示し死亡しました。一方、ホモ変異型は 1 頭が神経症状を示して死亡しましたが、3 頭が軽微な搔痒症状のみを示し、残りの 3 頭は無症状でした。この結果から、nectin1 ホモ変異型マウスは PRV 抵抗性を有することが示唆されましたが、ヘテロ変異型には抵抗性は認められないようでした。

一方、変異を導入することで nectin1 本来の生理機能が阻害され、遺伝子改変動物に障害が出てしまう可能性があります。実際に本研究で作出したホモ変異型マウスは、硝子体と毛様体突起の消失による小眼球症を示しました。この障害は豚に同じ遺伝子変異を入れた場合にも同様に現れる可能性があります。産業動物は、経済的特性と動物福祉を両立させた上で利用する必要があります。そのためにはより確実にウイルス感染を防御でき、かつ生理的機能の阻害が最小限の領域を探して変異を導入する必要があります。

Nectin1 の遺伝子改変が PRV 抵抗性を得る効果的な手法である可能性がマウスで確認できましたが、PRV は広範な宿主動物に感染します。しかし nectin1 はそれらの宿主において類似の役割をすると考えられており、マウスモデルは豚における PRV 感染研究に応用可能であると考えられます。

本文献は、遺伝子工学技術を用いて感染症への抵抗性を有した遺伝子改変動物を作出する戦略を示しており、PRVに限らず様々な感染症に応用可能な内容でした。畜産分野への応用に期待したいですが、遺伝子改変動物の健康面や食品としての安全性等課題も多いと感じました。

紹介論文情報

A Nectin1 mutant mouse model is resistant to Pseudorabies virus infection.

X. Yang et al.

Viruses, DOI: 10.3390/v14050874 (2022).

(小林 淳也)

北米でのピロプラズマ症の発生防止にはメキシコでの防疫が重要

近年、マダニ媒介感染症が増加していますが、これはマダニの生息地域が拡大していることが要因と考えられます。地球温暖化、媒介生物の増加、森林の宅地開発、マダニがまん延する地域でのヒト及びコンパニオンアニマルの野外活動の増加等により、マダニの生息地域が拡大しています。マダニが媒介する病原体は北米大陸に広く分布しており、環境的に多様な条件がマダニの発生及びライフサイクルに有利に働き、マダニがヒトや動物に寄生し、バベシア属やタイレリア属の様々な種のピロプラズマ原虫を媒介します。本文献ではカナダ、米国、メキシコの北米におけるヒト、家畜及び野生動物のピロプラズマ症の病因、診断及び疫学を解説しています。バベシア症及びタイレリア症は広く知られているマダニ媒介感染症ですが、最近、メキシコと米国の国境の馬において新種のピロプラズマ原虫 *Theileria haneyi* が発見されています。

牛のバベシア症は、*Babesia bovis* 及び *B. bigemina* による感染によって引き起こされます。高い罹患率及び死亡率のため、治療費及び管理費が必要となり、まん延する地域からの牛の輸送及び輸出は制限され、畜産業に莫大な経済的損失を与えています。60%以上の牛がバベシアを媒介するマダニ（オウシマダニ *Rhipicephalus microplus* 及び *R. annulatus*）に感染し、風土病となっているメキシコでは、ダニ制御のための経済的損失は年間5億7,360万米ドルと推定されています。一方、米国ではオウシマダニは既に根絶され、これによる畜産業への経済効果は年間約30億ドルとされています。米国はメキシコから年間100万頭以上の牛を輸入しており、オウシマダニが米国に再侵入するリスクが常に存在しますが、バベシア症の侵入を防ぐため、メキシコ及び米国の規制当局、動物衛生当局、利害関係者、研究者は米国へのオウシマダニの再侵入及び再興のリスクを最小限に抑えるため、互いに協力しています。

馬のピロプラズマ症は、*B. caballi* 及び *T. equi* によって引き起こされます。カナダで

は馬ピロプラズマ症の発生はないとされていますが、北米では時折発生しており、メキシコにおいては常態化した流行があって風土病と見なされています。症状は溶血性貧血、ヘモグロビン尿症及び黄疸を示し、*T. equi* の感染は *B. caballi* よりも重症です。急性感染から回復した馬は持続的に感染し、約4年間は感染源となります。新種の *T. haneyi* を実験的に感染させた馬では、軽度の発熱以外の臨床症状は観察されないとされています。

日本では、オウシマダニの撲滅が進められた結果、牛のピロプラズマ症は1993年を最後に発生はありません。また、馬においてもピロプラズマ症の発生は報告されていません。メキシコでは、バベシア症及び他のマダニ媒介性感染症に関する情報が少なく、血清学的及び遺伝子検査を国内の研究者が広く利用できていないとされています。検疫については強化が進んでいますが、診断法についても今後広く利用が進み、迅速に診断できる体制が早く整えられることを望みます。

Babesiosis and Theileriosis in North America.

C. Almazán, et al.

Pathogens, DOI: 10.3390/pathogens11020168 (2022).

(水谷 恵子)

その他

馬もレースや競技の前は胃がキリキリしている

胃潰瘍に悩まされるのはヒトだけではなくありません。馬や豚などの繊細な動物や、犬やフェレットなどもストレスを感じると胃潰瘍を発症することがあります。

今回ご紹介するのは、成馬の胃潰瘍症候群（equine gastric ulcer syndrome、EGUS）についての報告です。

馬はヒトと同様に単胃動物ですが、馬の胃は酸に浸食されやすい上部の無腺部と、酸に浸食されない下部の腺部の二つの部位が、ヒダ状縁で仕切られた構造になっています。馬の胃潰瘍は無腺部の粘膜が酸にさらされることで発症する馬扁平胃疾患（equine squamous gastric disease、ESGD）と、粘膜の防御機構が損なわれることで発症する馬腺胃疾患（equine glandular gastric disease、EGGD）に区別されます。胃潰瘍の馬は、食欲不振、軽度の疝痛、行動の変化、レースや競技のパフォーマンス低下などの症状を示すことがあります。レースシーズン（日本では競馬が通年開催ですが、欧米では年初から3月には競馬が開催されず、競走馬を休める時期になっています。）の競走馬の胃潰瘍の有病率は90%であるとの報告もあり、週5日以上運動は、馬のEGGD発症リスク

を大幅に高めます。これは胃血流の変化やストレスが関連している可能性があります。しかし、レーストレーニングを行っていない 201 頭の馬を対象とした研究では、運動強度が唯一の因子ではないことが示されました。このため、馬の胃潰瘍には馬の管理・給餌方法も関係していると考えられます。

ESGD は調教中の馬では自然治癒することはほとんどなく、薬物療法を必要とします。プロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾールを投与して酸の産生をブロックすると、投与した馬は迅速に治癒しました。また、食餌により誘発された ESGD の 55% は、馬を放牧すると治癒しました。一方、EGGD は ESGD のような治療では効果が低く治療期間も長くなるため、複数の治療薬を組み合わせたり、代替薬が必要になる場合があります。

胃潰瘍は再発率が高いため、発生率を高めるような管理・給餌方法を改める必要があります。胃内 pH を上昇させる唾液の分泌を増やすためには、濃厚飼料を減らし粗飼料を増やすことが有効です。また、給餌間隔を 6 時間以上空けると唾液による胃酸の緩衝作用が低下し ESGD のリスクを高めることから、間隔を空け過ぎず給餌の時間を一定に保つことも重要です。さらに、激しい運動など胃血流の変化又はストレスに関連していると考えられる既知の危険因子を最小限に抑える必要があります。胃潰瘍を起こしやすい馬には、輸送や競技の前後数日間、オメプラゾールを予防的に投与することも有効です。

日本で飼養されている馬の多くは、競走馬又は乗用馬として、私たち人間とのふれあいをはじめ娯楽や憩いを提供してくれる大切なパートナーです。馬における胃潰瘍の発生の仕組みや要因除去の手立てが今後さらに明らかにされ、馬たちが胃潰瘍の苦しみから完全に解放されて健康に生活できることを願っています。

紹介論文書誌情報

Equine gastric ulcer syndrome in adult horses.

Robin van den Boom, et al.

Vet. J., DOI: 10.1016/j.tvjl.2022.105830, (2022)

(宮崎 ひとみ)

犬の変形性関節症は夜間の睡眠時間や睡眠の質に影響するか

ヒトでは慢性疼痛を伴う変形性関節症 (osteoarthritis, OA) による有する患者は、しばしば睡眠障害を起こすことが報告されていますが、OA の犬でも睡眠障害があるかどうかはまだ分かっていません。犬においても、睡眠の状況を調べるため、真の睡眠と覚醒の時間、及びさまざまな睡眠段階を区別することができる睡眠ポリグラフ検査法が

開発されています。この検査では、犬に電極を装着し、飼い主の家で最大 3 時間の夜間記録が可能となっています。しかし、長期間、継続的な記録をするために飼い主の自宅で毎晩、定期的かつ正確に電極を装着することは困難です。そこでこの研究では、犬の活動状況を測定できる加速度計を搭載したアクチグラフ（商品名 FitBark）を犬に装着し、Bluetooth を介して取得したデータをリモートでアップロードして、夜間の休息に費やされた割合を解析することによって睡眠行動を評価しています。このデバイスは、犬用に特別に設計されており、装着が簡便で、しかも手頃な価格で、飼い主はいつでもデータをみることができます。

今回の研究には、選択基準をクリアした 41 頭の犬が参加し、獣医師により、標準化された臨床チェックリストと飼い主から聞き取った OA に係る兆候や病歴に基づいて、OA 群(n = 20)と対照群(n = 21)に分けて調べています。

使用したアクチグラフでは、1 分ごとに犬が「休息」、「活動」、又は「遊び」（高強度の活動）のどの状態にあるかを記録しますが、この研究では「遊び」と「活動」は、「活動」の単一のカテゴリに統合して解析します。測定する夜間は、飼い主が報告した平均就寝時刻の 1 時間後から飼い主の平均起床時刻の 1 時間前までの時間とし、各犬の観察日に、夜間の測定時間に対する休息に費やされた割合を計算します。

アクチグラフでの測定の結果、OA による慢性疼痛を有する犬は、健康な対照群の犬と比較して、夜間の休息の割合が有意に低いことから、夜間の睡眠時間が少なかったことが推察されました。

一方、並行して行った飼い主へのアンケートでは、睡眠と夜間の落ち着き具合の評価において群間で有意差はありませんでしたが、疼痛の重症度の評価では、OA 群が対照群より有意に高くなりました。これは、飼い主は犬の疼痛を運動障害という形で捉えている一方で、犬が OA によって睡眠の質を害されていると気づいていないことを示すものとなりました。

ヒトの慢性疼痛状態における睡眠障害は、しばしば疼痛の重症度の増加に先行します。よって、犬の OA における睡眠障害も疼痛の増加を反映している可能性があり、早期診断等の福祉指標として有用となる可能性があります。しかし、今回の研究のデータサイズは小さく、さらに症例を増やした研究が必要でしょう。今後の研究で、アクチグラフィシステム及び質問票の各指標の検証が進み、精度が向上することにより、物言わぬ動物の早期診断の一助となっていくことに期待したいと思います。

参考文献名

Associations between osteoarthritis and duration and quality of night-time rest in dogs.

M. Smith, et al.

Appl. Anim. Behav. Sci., DOI: 10.1016/j.applanim.2022.105661 (2022)

(阿部 素子)

歳を重ねるごとに高まる犬の認知機能障害

ヒトと同じように、犬も年をとれば記憶力や認知能力が低下します。神経変性疾患である犬認知機能障害（canine cognitive dysfunction、CCD）がどのように犬に現れるのかについて理解が進めば、ヒトの認知症の進行の解明に役立つかもしれません。

今回ご紹介するのは、犬が10歳を超えると、1年ごとにCCDを発症する割合が50%以上増加し、CCDを発症する割合は、活動的でない犬の場合に、非常に活動的な犬の約6.5倍になっていることが判明したという報告です。犬の認知機能は、ヒトと同じように、加齢に伴って低下し、CCDの犬は、記憶障害、空間認識の喪失、社会的活動の変化、睡眠障害などの徴候を示す可能性があります。犬のCCD有病率を推定した以前の研究によれば、11～12歳で28%だったものが15～16歳で68%に増えました。

本調査では、犬の飼い主15,019人から年齢、犬種、活動レベルなどさまざまな犬のデータを収集しました。それぞれで異なる大きさや体格、性格、保有疾病等についてのCCDのリスクを評価しました。その結果、犬がCCDを発症する確率は、1年ごとに1.52倍ずつ上昇していくことがわかりました。品種、年齢、健康状態と避妊、去勢手術の有無が同じ犬において、飼い主が活動的でないと申告した犬がCCDを発症する割合が、飼い主が活動的であると申告した犬より6.47倍高かったのです。また、健康問題、避妊、去勢手術の有無、活動的レベル、品種タイプなどの他の要因を加味すると、CCDの発症率は、1歳加齢するごとに52%上がります。いずれにしても飼い主が活動的ではないと申告した犬での高いCCD発症率は、相関関係であって因果関係ではありません。したがって、本調査においては不活発であることとCCDとの因果関係が実証されておらず、むしろ認知機能低下が活動低下につながっている可能性もあります。CCDに関する理解を深めるためにはさらなる研究が必要だと考察しています。

犬の飼い主がCCDという病気があることを知っているだけで、早めに気づいて進行を遅らせることができる可能性もあります。ヒトでは、運動が認知症の進行を遅らせることが解明されており、初期段階であれば、認知症を改善させることさえできるそうです。例えば抗炎症薬で関節炎の痛みを和らげれば、活動的に動ける寿命が延びて認知能力の低下を防げるかもしれません。CCDについての研究成果がヒトの認知症の発症機序の解明にも繋がるのではないかと期待できます。

紹介論文書誌情報

Evaluation of cognitive function in the dog aging project: associations with baseline canine characteristics.

Sci. Rep., DOI: 10.1038/s41598-022-15837-9 (2022)

(銘苺 愛)

自己免疫疾患に対する性差－腸内細菌叢の影響－

全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、関節リウマチ等は難病に指定されている自己免疫疾患です。自己免疫疾患は女性で特に多いとされており、その原因として性ホルモンや X 染色体を 2 つ持つことによる影響が指摘されていますが、そのメカニズムは正確に解明されていません。本稿では、自己免疫疾患における性差と腸内細菌叢の関連について書かれた総説を紹介します。

この総説の著者であるユニバーシティ・カレッジ・ロンドンの E. C. Rosser 氏は、腸内細菌叢の性差に関する動物モデルでの研究報告を展望し、マウスの腸内細菌叢が性的二形性であること、性ホルモンと腸内細菌叢の間に双方向の関係があること、腸内細菌叢が自己免疫疾患発症における性的二形性に影響を与えることなどが明らかになってきたと指摘しています。しかし、これらの動物における知見がヒトに外挿できるかどうかは不明です。そのためには、腸内細菌叢が免疫応答にどのように関与しているのか、そのメカニズムの詳細を明らかにする必要があると著者は指摘しています。また、ヒトの腸内細菌叢は食事、住居、遺伝子型等といった他の要因からも影響を受けていることから、ヒトにおける解析では、年齢、民族、肥満度指数、食事、投薬等の詳細な情報を収集した疫学解析が重要であり、さらに、自己免疫疾患の研究においては、研究対象の性別について考慮に入れることが重要だとも述べています。

過去、米国ではジエチルスチルベストロール、サリドマイド等の薬害事件により、妊娠可能な全ての女性は臨床試験の対象から外されてきました。しかしながら、性差は医薬品等の安全性、有効性に対して影響を及ぼすことがわかっており、現在は性差に係る様々なレポート等が米国食品医薬品局 (FDA) から発出されています。その中に、1998 年に発出された Investigational New Drug Applications and New Drug Applications がありますが、FDA はこの指針において臨床試験の被験者の年齢、性別、民族についての情報提供を求めています。この指針が出た後、提供されたデータはこれら 3 つの項目における薬物への反応の違いを特定することに役立てられてきました。こういった取り組みが自己免疫疾患におけるメカニズム解明の一助となるよう、祈るばかりです。

紹介論文書誌情報

Mini-Review: Gut-Microbiota and the Sex-Bias in Autoimmunity – Lessons Learnt From Animal Models.

E. C. Rosser, et al.

Frontiers., DOI: 10.3389/fmed.2022.910561 (2022)

(小川 友香)

欧州では穀物のマイコトキシン汚染パターンが変化している

かびは、私たちの身の回りに存在する微生物の一種で、コウジカビのように私たちの生活に役立つかびもありますが、浴室などに発生するかびは厄介ですし、またアレルギーの原因となるかびもあります。また、一部のかびは動物に対して有毒な毒素（かび毒、マイコトキシン）を産生します。

マイコトキシンの中で最もリスクが高いとされているのは、一部のアスペルギルス属のかびが産生するアフラトキシンという物質で、遺伝毒性を有していて肝細胞がんを誘発します。また、植物病原菌であるフザリウム属のかび（赤かび病菌）は、小麦やトウモロコシに感染して赤かび病という病害を引き起こし、穀物をトリコテセン、フモニシン、ゼアラレノンなどのマイコトキシンの汚染します。

今回ご紹介するのは、欧州食品安全機関（EFSA）と民間企業が協力して実施した、赤かび病菌が産生するマイコトキシンの欧州での汚染状況に関する調査の報告です。かびの生育には適切な温度と湿度が重要なため、最近の気候変動によってマイコトキシンを産生するかびの好発地域が変わってきていると言われていています。今回の調査では、デオキシバレノールというトリコテセンマイコトキシンの飼料用小麦汚染が、これまでは北緯47度以上の比較的高緯度の国々で多かったものが、最近はこれより緯度の低い国々での汚染が高くなってきていることが明らかになりました。彼らは、この原因として、気候変動だけでなく殺菌剤耐性菌の増加なども関与していると考察しています。また、彼らの調査では、トリコテセン、フモニシンなどの複数のマイコトキシンによる穀物の共汚染が増えているそうです。ヒトや家畜が複数のマイコトキシンを同時摂取した場合の影響については未解明の点が多く、今後研究を積み重ねていく必要があります。

我が国でも、気候変動が要因と見られるマイコトキシン産生菌の分布の変化が報告されています。穀物のマイコトキシン汚染の継続したモニタリングや、複数のマイコトキシンを同時摂取した場合の影響の研究推進が重要でしょう。

紹介情報名

Emerging health threat and cost of Fusarium mycotoxins in European wheat.

L. E. Johns, et.al.

Nature Food. 3, 1014–1019 (2022)

（宮崎 茂）

細菌の酵素を使って農薬を検出する

農薬は効率的な農業生産には必要な資材ですが、ヒトを含めた環境全体に一定のリスクがあり、環境や食品中の農薬の監視はリスク管理上重要です。農薬の検出・定量には、高速液体クロマトグラフ質量分析計などを用いた機器分析が行われますが、高額な機器を必要とした時間もかかります。そのため、監視対象物質の生物活性を用いた検出法も検討されてきました。

今回ご紹介するのは、殺虫剤などとして用いられている有機リン系農薬を検出するためのバイオセンサーに関する情報です。有機リン系農薬はアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有し、これが害虫の神経伝達系を障害して殺虫作用を示します。このため、検体中のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性をマーカーとする有機リン系農薬の簡易検出法も用いられてきました。

酵素活性の阻害は、酵素反応生成物の減少を指標として測定するのが一般的ですが、この論文の著者たちは、標的酵素を蛍光ラベルし、この蛍光ラベル酵素に農薬が結合して活性が阻害されると蛍光が消光 (fluorescence quenching) する現象を利用しました。彼らは、*Alicyclobacillus acidocaldarius* という細菌由来の熱安定性エステラーゼ 2 (EST2) の 35 位にシステインを導入した変異体 (2m-EST2) をバイオセンサーとして使いました。この変異体は熱安定性が高いので取り扱いが容易で、また 35 位のシステインに蛍光色素を結合させることができます。彼らは、5-({2-[(iodoacetyl)amino]ethyl}amino)naphthalene-1-sulfonic acid (IAEDANS) という蛍光色素で 2m-EST2 をラベルし、反応系を最適化して有機リン系農薬を検出する手法を開発しました。

バイオセンサーでは機器分析のように物質の特定はできませんが、目的とする生物活性 (毒性) を簡便・迅速に検出できます。このため、親物質だけではなく未知の代謝産物も含めたリスクを定量することができます。バイオセンサーによるモニタリングは、農薬だけでなく化学物質全般のリスク管理に有効でしょう。

紹介情報名

Use of biosensors for rapid and sensitive detection of pesticides in food samples for food safety chemical risk assessment.

V. Garefalaki, et.al.

EFSA Journal, 20(S2):e200922, doi: 10.2903/j.efsa.2022.e200922 (2022)

(宮崎 茂)

トピックス

福島の子は健康

チヨルノービリ原子力発電所の事故後の発電所周辺での野生動物の状況について、放射能の影響は見られず、むしろ、生息域へのヒトの侵入(農林業や狩猟の影響)の方が野生動物にとっては危険であるという研究報告について、新動薬情報 2015 年度第 3 号でご紹介しました。

最近、東日本大震災による東京電力福島第一原子力発電所のメルトダウンが家畜や野生動物にどのような影響を及ぼしているか、現在行われている研究を解説する記事が、カナダ McGill 大学のウェブサイトに掲載されました。発電所の事故後、住民の避難と共に家畜の安楽殺が行われましたが、一部の家畜は殺処分されずに生き残りました。多くの大学の研究者たちが、これらの家畜を対象にして放射能の影響を調査する研究を継続しています。これらの研究によると牛での DNA 損傷は検出されず、がんの発生率も増加していないそうです。また、立入禁止区域の野生動物についても各種の調査が行われていますが、イノシシでも遺伝子変異率の増加は見られていないそうです。

英国 Bristol 大学の研究者たちは、発電所周辺の人々にとっても状況は同じであった可能性が高いと主張しています。彼らは、比較的低線量の地域からの避難民にとっては、むしろ避難に伴う精神的苦痛や、これに起因する過剰なアルコール摂取等の方が、放射線の影響より大きいとしています。

放射線は目に見えず、また高線量では健康影響も大きいのですが、一方、チヨルノービリ原子力発電所の周辺が、ヒトが立ち入らなくなったことで結果的に野生動物のサンクチュアリになったという事実も踏まえ、東京電力福島第一原子力発電所事故への対応の検証が必要でしょう。

紹介情報名

When the Cows Come Home to Radioactive Ranches.

McGill 大学, Office for Science and Society, 2022 年 11 月 18 日情報

<https://www.mcgill.ca/oss/article/history-environment/when-cows-come-home-radioactive-ranches>

(宮崎 茂)

豚の臓器をヒトに移植する際の安全性

2022年1月に、デビット-ベネットさんが米国メリーランド大学において世界で初めて豚の心臓の移植を受けました。残念ながら、彼は手術の2ヶ月後に亡くなりましたが、その後も豚の腎臓や心臓のヒトへの移植手術が行われています。

最近、Nature 誌の「News Feature」欄に、豚の臓器のヒトへの移植が臓器提供者を待ち続けている患者さんの福音となるかどうかという記事が掲載されました。

豚は、その大きさも解剖学的特徴もヒトに近いことから、古くからヒトへの臓器提供動物の候補となっていました。免疫的な拒絶反応についても、遺伝子編集技術を使って豚の細胞表面にあるタンパク質を改変することで解決できました。従って、今後もこのような臨床試験が行われることが想定されますが、その安全性については十分な担保が必要です。特に、豚由来の感染症の伝播を防ぐ方策について検討を行う必要があると思います。この記事では、豚内在性レトロウイルス（porcine endogenous retroviruses、PERVs）に関する懸念について紹介しています。PERVs は豚には無害ですが、このウイルスがヒトに影響を及ぼすかどうかは明らかになっていません。米国のあるベンチャー企業は、遺伝子編集技術を使って、豚ゲノム内に存在する PERVs をノックアウトしたブタを作製しているそうです。

また、亡くなったベネットさんの心臓にはブタサイトメガロウイルスが存在していたことが明らかになっていますが、これがベネットさんの術後の経過に影響を及ぼしたかどうかは不明です。さらに、インフルエンザウイルスのように二つの種に感染するウイルスがヒトの体内で再結合して新しい病原体となる可能性もあります。

豚の臓器の移植を、臓器提供者を待ち続けている患者さんへの真の福音とするためにも、これらの懸念を解消するための研究を進める必要があります。

紹介情報名

Will pigs solve the organ crisis? The future of animal-to-human transplantse.

Nature, News Feature, 2022年11月23日情報

<https://www.nature.com/articles/d41586-022-03794-2>

(宮崎 茂)

EU の AMR 対策の状況

新動薬情報では薬剤耐性菌（AMR）問題に関する話題をたびたび取り上げていますが、今回ご紹介するのは EU の最新の状況です。

欧州疾病予防管理センター（European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC）は、AMR に関する活動の一環として、毎年 11 月 18 日を欧州抗菌薬適正使用啓発の日（European Antibiotic Awareness Day, EAAD）として、さまざまな啓発活動を行なっています。これに合わせ、EU の AMR 問題に関する最新情報がプレスリリースされました。

ECDC が発表した最新のデータでは、2016 年から 2020 年の間に欧州で抗菌薬耐性菌による感染と死亡の数が大幅に増加しており、EU、アイスランド及びノルウェーで、毎年 35,000 人以上が薬剤耐性菌感染症により死亡しているそうです。この背景の一つとして、抗菌薬の不適切な使用があります。2012 年から 2021 年にかけて、ヒトにおける抗菌薬の総消費量は 23%減少しました。しかし病院では、効果的な抗生物質の使用が増加しており、たとえばカルバペネムの使用量は 2012 年から 2021 年の間に 34%増加したそうです。また、ECDC の調査では、抗菌薬を不必要に使用すると効果がなくなること、抗菌薬の服用は治療全体が完了した後にのみ中止する必要があること、抗菌薬には下痢などの副作用が伴うことが多いこと、抗菌薬は風邪には効果がないことを知っていたのは、およそ 3 割の人だけでした。また、4 分の 1 の人は抗菌薬がウイルスに対しても有効であると信じていました。

このように AMR の脅威が依然として続いていることから、欧州委員会では、2023 年の前半に、EU 医薬品法の改正などを含めた AMR に対する対応を予定するなど、種々の行動の強化を予定しているそうです。

紹介情報名

Data on antimicrobial resistance (AMR): use of antibiotics in the EU decreases but more needs to be done.

EU, Press Release, 2022 年 11 月 17 日情報

https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_22_6951

（宮崎 茂）

ハマグリが抗生物質を作っている

もう一つ、薬剤耐性菌（AMR）問題に関する話題をお届けします。AMR 対策の取り組みの一つとして新規の抗菌薬の探索がありますが、最近、微生物ではなくハマグリの一種の spotted hard clam (*Meretrix petechialis*、シナハマグリ) という貝がマクロライド系抗生物質のエリスロマイシンを作っているという論文報告がありました。抗生物質は、微生物が産生する他の微生物に対して殺菌作用或いは静菌作用を持つ化合物と定義されています。しかし、中国と米国の共同研究チームが、シナハマグリが自ら抗生物質のエリスロマイシンを産生していることを発見したそうです（PNAS, <https://doi.org/10.1073/pnas.22141501>）。

貝類のような海洋無脊椎動物は、リンパ球のような生体防御システムを欠いているにもかかわらず、干潟のような泥質で多様な細菌が存在している環境でも繁殖していますが、貝類がこれらの微生物に対抗しているメカニズムは不明でした。国際研究チームは、シナハマグリの外套縁膜の下側にある粘液を豊富に含む細胞で、これまで放線菌が産生するとされていたエリスロマイシンが産生されていることを発見しました。さらに、シナハマグリのエリスロマイシン合成に関与している遺伝子は、動物由来であることも確認したそうです。また、この遺伝子は、シナハマグリ以外のハマグリにも存在しているそうです。この論文の著者たちは、今回の発見が、動物の特定の組織で抗生物質を産生させる技術の開発につながると考察しています。

今回の発見は、ヒトや動物と病原細菌との戦いに、新しいオプションを提供する可能性があります。今後も、いわゆる「定説」に挑戦する研究の推進が必要でしょう。

紹介情報名

News at a glance: Antibioticmaking clams, marijuana for research, and China's 'Friedmann'.
Science, News, 2022年12月1日情報
<https://www.science.org/content/article/news-glance-antibioticmaking-clams-marijuana-research-and-china-s-friedmann>

(宮崎 茂)

細菌が必要としている栄養素の取り込み阻害が有効な感染対策になる？

好中球やマクロファージは、活性酸素の働きで取り込んだ微生物を分解して生体を防御しています。しかし、過剰な活性酸素は細胞を損傷するなどの有害作用を示すため、がんや老化の原因になっていると考えられています。このため、生体は抗酸化物質や抗酸化酵素などにより過剰な活性酸素を除去するためのシステムを持っています。

エルゴチオネイン（EGT）は強力な抗酸化作用を持つ物質で、キノコ、豆、穀物などの豊富に含まれています。細菌も、宿主が生体防御のために産生する活性酸素から自らを守るために抗酸化物質を利用していますが、その物質の本体は不明でした。最近、米国イエール大学の研究者たちは、質量分析やメタボロミクスなどの技術を駆使し、胃がんの原因となるピロリ菌（*Helicobacter pylori*）が、活性酸素から自らを守るために EGT を取り込んでいることを発見しました。これは、私たちの食事に豊富に含まれている物質が、がんの原因となる細菌を保護していることを示しています。

一方、ヒトの細胞も食事から EGT を取り込んでいて、その抗炎症作用で病気の予防に役立っています。しかし幸いなことに、細菌が EGT を取り込むための膜輸送に関与するタンパク質は、ヒト細胞の膜輸送タンパク質とは異なる方法で機能するため、イエール大学の研究者たちは、微生物による EGT 取り込みだけを阻害する薬剤の開発が可能だとしています。

細菌による EGT の取り込みを特異的に阻害することで細菌の生存戦略に対抗できれば、感染症の予防・治療に対する有力な武器となるかもしれません。

紹介情報名

Role of nutrient may reveal dietary target in fight against microbial infections.

EurekAlert!, 2022年11月9日情報

<https://www.eurekalert.org/news-releases/970814>

（宮崎 茂）

編集後記

新動薬情報、2022 年度第 3 号をお届けします。

食糧問題を解決する手段の一つとして、いわゆる培養肉の研究が盛んに行われていますが、その安全性を確保することは重要です。国連食糧農業機関(FAO)と世界保健機関(WHO)は、世界で初めて「培養肉」食品を承認したシンガポールで、2022 年 11 月 1 日から 4 日に「培養肉」の安全性に関する会議を開催しました（<https://www.fao.org/asiapacific/news/detail-events/en/c/1615420/>）。この会議では「培養肉」の安全性についていろいろな観点から討議が行われたようですが、その一つとして「用語の統一」について議論が行われたそうです。用語は消費者の認識と各国の規制の枠組み（表示など）の両方に影響を与えるため重要な意味を持ちます。このため、世界各国が共通認識のもとに議論を進めるため、「cell-based food」という用語が提案されました。我が国では「細胞農業」という表現が使われているようですが、「cell-based food」を各言語圏でどのように訳すかということも重要なポイントでしょう。いずれにしても、先ず議論の基礎を固めることが重要であるという事例といえるでしょう。

編集委員長 宮崎 茂

新動薬情報 2022 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 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