

# 新動藥情報

○●2023年度 第2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】**

麻疹ウイルスベクターを利用した鳥インフルエンザワクチン . . . . .	1
ワクモに対する殺ダニ剤耐性の報告 . . . . .	2
米国で報告されたクロイロコイタマダニの薬剤耐性 . . . . .	3

**【薬剤耐性】**

植物病原菌 <i>Erwinia amylovora</i> が抗菌薬オキソリン酸耐性獲得と引き換えに失うもの . . .	5
---	---

**【分析】**

血中シクロスポリン A のハイスループレット液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計法 . . . . .	6
--	---

**【その他】**

手指消毒における BBE ポリシー遵守の効果 . . . . .	7
猫の社交性に対する腸内フローラ（細菌叢）の影響 . . . . .	9
ホッキョクグマの採食行動の変容が腸内細菌叢に影響を及ぼしている . . . . .	10
老化によるミエリン異常がアルツハイマー病を誘発する . . . . .	11

**トピックス**

野菜に含まれる分子が肺の感染症を緩和するかもしれない . . . . .	13
家畜に使用されている殺生物剤や重金属が細菌の抗菌薬耐性獲得に関与しているかもしれない . . . . .	14
猫がマグロを好むメカニズムが明らかになった . . . . .	15
米国の法律改正でゴマアレルギーの人がゴマを含まないパンを選びにくくなった? . . .	16
マダニに噛まれると哺乳類肉アレルギーになる可能性がある . . . . .	17

**編集後記**

18

題字：書家 野田 泰山

## 論文紹介

### 感染症

#### 麻疹ウイルスベクターを利用した鳥インフルエンザワクチン

ウイルスベクターとは、任意のタンパク質をコードする遺伝子（外来遺伝子）をそのベクターウイルスの感染性や特性を利用して、細胞や動物体の中で発現させるものです。動物に免疫を誘導する抗原タンパク質を外来遺伝子として導入したウイルスベクターは遺伝子組換えワクチンとして応用することができます。遺伝子組換えワクチンは、有効な免疫抗原遺伝子を手入れすれば、ワクチン開発にかかる時間を大幅に削減することができます、接種後に持続的な免疫効果が期待できます。

今回ご紹介する研究では、麻疹ウイルスベクターを利用して H7N9 型鳥インフルエンザに対する遺伝子組換えワクチンを作製し、その免疫効果を検証しています。H7N9 型鳥インフルエンザウイルスは、2013 年に中国においてヒトでの発生がみられ、現在までに 1,500 を超える罹患症例が WHO に報告されています。また、それら症例の中に鳥インフルエンザウイルスがヒトからヒトに感染した例も確認され、世界的な感染拡大が懸念されます。

筆者らは H7N9 型鳥インフルエンザウイルスの赤血球凝集抗原の H7 又はノイラミニダーゼ抗原の N9 のコード領域遺伝子を、麻疹ウイルス Moraten ワクチン株のリシン酸（P）タンパク質遺伝子の後方領域に組み込みました（それぞれの遺伝子組換えワクチンを「MV-H7」及び「MV-N9」と呼びます）。それらを麻疹ウイルスに感受性の特殊なマウス（IFNAR<sup>-/-</sup>-CD46<sup>Ge</sup> マウス：I 型インターフェロン受容体遺伝子を欠損し、ヒト補体制御因子の CD46 遺伝子を発現するトランスジェニックマウス）に 2 回接種し、血清学的に評価しました。血清は接種前、2 回目接種（初回接種から 28 日）時及び試験終了（初回接種から 49 日）時に採取しました。各血清について、赤血球凝集抑制能（Hemagglutination Inhibition、HI）及びノイラミニダーゼ活性阻害能を評価しました。その結果、MV-H7 接種後のマウス血清に HI が認められ、HI 価は初回接種に比べ 2 回目接種時の方が 1.8 倍高値を示しました。一方、ノイラミニダーゼ活性阻害能は、酵素結合レクチンアッセイ（Enzyme-Linked Lectin Assay：ELLA）によって評価され、MV-H7 又は MV-N9 を接種した、いずれのマウス血清においてもノイラミニダーゼ活性阻害がみられました。

また、著者らは MV-H7 又は MV-N9 で 2 回免疫した IFNAR<sup>-/-</sup>-CD46<sup>Ge</sup> マウスへの H7N9 型鳥インフルエンザウイルスの野外株（A/Anhui/1/2013 株）を用いた攻撃試験を行いました。攻撃量は LD<sub>50</sub> の 10 倍量として、それぞれ 6 匹のマウスを用いて試験を行いました。その結果、非免疫マウス群では体重減少を伴い 8 日以内にすべて死亡

しましたが、MV-H7 免疫マウスでは体重減少もなく全 6 匹が生存しました。MV-N9 免疫マウスは 1 匹が体重減少を伴い死亡しましたが、残り 5 匹は一過性に若干の体重減少がみられたものの生存しました。

リバーシジェネティクス法の発展により、多様なウイルスベクターワクチンが研究されてきています。特に麻疹ウイルスベクターは、様々な感染症のワクチン研究に利用され、第 II 相臨床試験（麻疹ウイルスベクターを利用した弱毒生チクングニアワクチンの試験）に進んでいる研究例もあり、現実的に期待できるワクチンツールと言えます。H7N9 型鳥インフルエンザウイルスによるパンデミックが懸念されており、ワクチンプラットフォームの確立が求められています。麻疹ウイルスベクターワクチンが、これに応えてくれるのではないのでしょうか。

### 紹介論文書誌情報

A protective measles virus-derived vaccine inducing long-lasting immune responses against influenza A virus H7N9.

C. Hörner, et al.

NPJ Vaccines, DOI: 10.1038/s41541-023-00643-9 (2023)

(谷山 俊之)

### ワクモに対する殺ダニ剤耐性の報告

ワクモは鳥類に寄生する外部寄生虫で、欧州では 2 億 3,100 万ユーロの被害が概算されるなど、家禽への甚大な被害が懸念されています。化学合成薬剤の噴霧による防除が行われていますが、耐性の出現が報告されています。耐性は一般的に、標的遺伝子の変異、代謝遺伝子の高発現、浸透性の低下など、単一或いは複数の要素が組み合わさることで獲得されると考えられています。今回ご紹介するのは、養鶏場で広くワクモ防除に使用されているホキシム及びシペルメトリンに対して、イタリアの異なる 11 地点から採取したワクモ野外個体群の耐性の有無及びそのメカニズムについて検討した報告です。

薬剤の有効性は、ろ紙に各薬剤を塗布し、ワクモに接触させて生死を判定しました。その結果、ホキシムへの高感受性を示した個体群はなく、1 地点は中等度耐性、2 地点は中間耐性を示し、シペルメトリンに対しては 6 地点が高度耐性、1 地点は中等度耐性、2 地点は中間耐性を示しました。これらの株は、1.完全感受性株、2.ホキシム未暴露耐性有、3.ホキシム暴露耐性有、4.シペルメトリン未暴露耐性有、5.シペルメトリン暴露耐性有の 5 つのサブグループを作成しました。これらの発現遺伝子を比較し、薬剤に耐性を持つ個体に特異的な遺伝子を RNA-seq 及び PCR を用いて絞り込みました。

シペルメトリンの標的遺伝子は *vgsc* 遺伝子と呼ばれる電位依存性ナトリウムチャネルで、蚊ではこの遺伝子に変異が生じると耐性を獲得することが報告されており、シペルメトリン耐性株のワクモでも、この変異が確認されました。ホキシムはアセチルコリンエステラーゼ (AChE) を阻害することで殺ダニ活性を示しますが、耐性株は AChE に変異があることが確認されました。また、ホキシム、シペルメトリンいずれの耐性株においても、一部の代謝酵素の遺伝子 (解毒酵素) が過剰発現していることが分かりました。これらの代謝酵素の遺伝子に関しては、薬剤暴露がきっかけで過剰発現しているわけではなく、耐性株で構成的に過剰発現していることが確認されました。

筆者らの功績は、イタリアのワクモに、シペルメトリンとホキシムへの耐性が広く存在することを明らかにし、その耐性には標的部位の非感受性と解毒酵素の過剰発現の両方が関与していることを示しました。殺ダニ剤への耐性を獲得することを避けることは難しいものの、ダニの耐性を迅速に検査することができれば、効果的な防除に繋がると期待できます。

#### 紹介論文書誌情報

Profiling of *Dermanyssus gallinae* genes involved in acaricide resistance.

A. Schiavone, et al.

Vet. Parasitol., DOI: 10.1016/j.vetpar.2023.109957, (2023).

(井上 貴裕)

#### 米国で報告されたクロイロコイタマダニの薬剤耐性

薬剤耐性と聞くと抗生物質が細菌感染症に効かなくなることを連想しますが、抗ウイルス薬や抗真菌剤などの治療薬にも、薬剤効果がみられなくなる「耐性」の問題は起こります。これは微生物だけの問題ではなく、マラリアを媒介する蚊などの衛生害虫や、養鶏産業に打撃を与えるワクモなどの外部寄生虫においても同様の問題が起きることが知られています。

日本では、フィプロニルは犬や猫におけるマダニやノミの一般的な駆虫薬として使用され、ペルメトリンは犬猫のノミ及び犬のダニの駆除剤、家畜・家禽の多種にわたる外部寄生虫及び衛生害虫の忌避剤又は駆除剤、並びに畜舎内とその周辺の衛生害虫の駆除剤としても広く使用されています。さらに、いずれの薬剤も農薬として使用されています。

今回紹介する論文は 2018 年に米国でクロイロコイタマダニ (*Rhipicephalus sanguineus sensu lato*) に対するこの 2 種の薬剤の耐性について調査したもので、カリフォルニア州及びフロリダ州において採取されたダニ (野外系統) と、複数の研究で

感受性のあるダニとして使用された、供給外社が販売している実験室系統で、薬剤感受性の比較を行っています。

マダニの薬剤に対する耐性の評価は、感受性がある系統の LC<sub>50</sub> 値と、調査の対象となる系統の LC<sub>50</sub> 値の比（Resistant Ratio : RR<sub>50</sub> 値）で評価されています。今回、ペルメトリンの RR<sub>50</sub> 値はいずれの野外系統においても耐性の指標となる「10」よりはるかに高値であり、耐性があることが確認されました。RR<sub>50</sub> 値は見かけ上、2012年に実施された同様の研究での値とほとんど変わりませんでした。実験室系統の LC<sub>50</sub> 値自体が、2012年の値と比較して約3倍に上昇していました。さらに、PCRを用いた対立遺伝子の調査でも、実験室系統の耐性遺伝子の保有率が上昇していることが確認されました。実験室系統は年間数百匹の成ダニを野外から導入しながら継代されていたため、何らかの原因で耐性遺伝子が系統の中に導入されてしまったことで、LC<sub>50</sub> 値が上昇したと推測されています。フィプロニルについてはいずれの野外系統でも感受性が低下していましたが、耐性は獲得していませんでした。

フィプロニルとペルメトリンの耐性獲得状況の違いに関しては、その使用法の影響が大きいと筆者らは述べています。ペルメトリンが動物や動物の周囲環境への使用その他、屋内外に散布されている一方、フィプロニルは動物の周囲環境と屋内への散布が行われていません。ただし、実際にマダニのフィプロニルに対する耐性獲得の事例はあり、今後のモニタリングの継続が重要だと筆者らは締めくくりました。

今回の報告では、感受性系統に耐性遺伝子が導入されているという、不測の事態が起きました。いわゆる対照群の適格性の確認が非常に重要であることが痛感させられます。今回取り上げたテーマであるマダニは、動物のみならずヒトにも様々な深刻な疾病を媒介するため、動物を飼育する上でその防除は重要ですが、日本国内でのマダニの薬剤耐性に関する調査結果を目にしたことはありません。日本国内でのこれらの薬剤の使用法を鑑みると、耐性マダニが発生している可能性は十分にあります。新規の駆除剤の開発を進めるとともに、細菌のように耐性獲得状況の調査が必要ではないでしょうか。

#### 紹介論文書誌情報

Evidence of Permethrin Resistance and Fipronil Tolerance in *Rhipicephalus sanguineus* s.l. (Acari: Ixodidae) Populations From Florida and California.

Y. Tian, et al.

J. Med. Entomol., **60**(2), 412-416 (2023)

(丹治 希望)

## 薬剤耐性

### 植物病原菌 *Erwinia amylovora* が抗菌薬オキシリン酸耐性獲得と引き換えに失うもの

*Erwinia amylovora* (Ea) は、グラム陰性細菌で、リンゴやナシなどのバラ科植物における火傷病の主な原因です。Ea は植物の傷口や自然にできた開口部などに侵入し感染を引き起こし、植物の花枯れ、葉枯れ、実腐れ、枝や幹のかいよう症状等を起こします。火傷病は、米国、欧州、韓国などのセイヨウナシやリンゴの果樹園に発生して、大きな被害を与えています。しかし、幸いなことに、火傷病は日本では発生していません ([https://www.naro.go.jp/publicity\\_report/publication/pamphlet/tech-pamph/052541.html](https://www.naro.go.jp/publicity_report/publication/pamphlet/tech-pamph/052541.html))。

火傷病の防除には、抗生物質のストレプトマイシンが効果的でしたが、米国でストレプトマイシン耐性の Ea が発見されたことで、ストレプトマイシンに変わってオキシリン酸（オキシリニック酸、OA）が使用されるようになりました。しかし、OA 耐性 Ea も出現しています。

この論文の筆者らは、韓国における OA 耐性 Ea の発生状況を調査するため、2020年から2021年にかけてリンゴとナシの罹病樹から合計516株のEaを分離して、OAに関する感受性を調査しました。その結果、幸いなことに全ての分離株はOA感受性でした。そこで、さらに筆者らは、韓国で分離されたEa TS3128 (WT株)株を継続的にOAに暴露して、OX15、OX20、OX40、OX52という4種のOA耐性獲得株を作出し、その性状を解析しました。

4種のOA耐性獲得株及びその親株(WT株)を培養したところ、OA耐性獲得株の増殖はWT株に比べて遅く、これは、OA耐性の獲得が、栄養豊富な条件下でOA耐性獲得株の成長速度に変化を与える可能性があることを示唆しています。また、もう一点興味深い結果が得られました。OA耐性の獲得がEaの病原性に及ぼす影響を調べるため、各菌株をリンゴ果実に接種したところ、OA耐性獲得株を接種した果実は、WT株を摂取した果実と比較して、病斑の大きさが小さいだけでなく、壊死症状の出現時期も遅くなりました。この結果は、OA耐性の獲得が、未熟なリンゴにおいて病原性の低下を起こす可能性があることを示しています。

つまり、EaはOA耐性の獲得と引き換えに、自身の成長速度と病原性を低下させる可能性があるのです。

通常、抗菌薬は細菌細胞内の重要な生物学的機能を標的としているため、耐性獲得株にはフィットネス・コスト(新しい環境に適応するために特定の形質・機構を獲得したことが、集団内での生残に負担になること)が生じます。フィットネス・コストが増殖速度の低下として現れる細菌性病原体はいくつか確認されています。しかし、すべての病原体で同様のことが起こるわけではありません。今回の研究では、OAに対する耐性の原因の一つが、DNAジャイレースのサブユニットのうちの一つであるGyrAをコ

ードする遺伝子 (*gyrA*) の変異であることがわかっており、これが病原性の低下に關与している可能性があります。一方、*Campylobacter jejuni* では、OA と同じキノロン系抗菌薬であるシプロフロキサシン耐性に關与する *gyrA* の変異により、宿主である鶏の腸管への適応性が高まったという報告があります。また緑膿菌では、キノロン系抗菌薬であるナリジクス酸に対する耐性を獲得する GyrA のアミノ酸変異が、病原性の増強につながっているという報告があります。今後、薬剤耐性獲得が菌の増殖速度や病原性を変化させる根本的なメカニズムの解明が期待されます。

火傷病は、日本では発生していません。これは、日本が島国であることに加え、日本の植物防疫の功でもあります。植物検疫所により全国の港や空港で輸出入植物及び国内植物の検疫が行われ、植物に有害な病原菌の侵入・まん延を防止しているのです。これは日本の「農業」と「緑」を守るために、とても大切なことです。

### 紹介論文書誌情報

Survey of Oxolinic Acid-Resistant *Erwinia amylovora* in Korean Apple and Pear Orchards, and the Fitness Impact of Constructed Mutants.

H. Ham, et al.

Plant Pathol. J., 38(5), 482-489 (2022)

(阿部 志穂子)

## 分析

### 血中シクロスポリン A のハイスループット液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計法

液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計 (LC-MS/MS) は、高い精度、特異性及び感度を持ち合わせていることから、多くの臨床検査の場で使用されています。既存の血中シクロスポリン A (CSA) 分析法も LC-MS/MS を使用した検査法の 1 つですが、多段階のタンパク質沈殿法 (PPT) や固相抽出など煩雑な前処理工程が必要で、時間とコストが汎用利用のネックになっています。ここでは、前処理の時間短縮のために開発された、CSA-d12 を内標準物質として用いた全血中 CSA の試料調製法及び液体クロマトグラフィー (HPLC) を並列に質量分析計に連結することによるハイスループット LC-MS/MS 法の論文を紹介します。

著者らは、前処理工程としての一般的な PPT の複雑な試薬添加や混合工程を省いて、20  $\mu$ L の EDTA 抗凝固全血と、0.05 mol/L 硫酸亜鉛及び 30 ng/mL CSA-d12 を含む 50 % メタノールのみという、非常にシンプルな方法を用いています。また、LC-MS/MS の分

析時間短縮のために通常用いられる 2  $\mu\text{m}$  以下の粒子径より大きい 2.7  $\mu\text{m}$  の粒子径の分離カラムを使用し、グラジエント条件は移動相流速 0.5 mL/分、平衡化時間を含めた分析時間は 4.3 分で実験しています。装置は 1 台の MS にバルブを介して 2 台の LC システムを並列につなぐプログラムを組み込んだものを使用しています。これにより、1 台目のカラム分離後のサンプルの一部のみを質量分析計に取り込み、その後、質量分析計のバルブの切り替えにより、1 台目のカラムを平衡化している間に、2 台目のサンプルを質量分析計に取り込むことが可能となったことから、1 サンプルあたりの実分析時間は 2.15 分と半減しました。1 サンプルあたりの実分析時間だけでなく、大きめの粒子径のカラム選択による目詰まりのリスクやイオン化阻害というマトリックス効果の回避などの対策にも配慮されています。このスループットが向上した装置の結果では、室温 $\pm 2^\circ\text{C}$  以内にコントロールされた研究室で行ったこともあり、直線性及び再現性ともに良好でした。

HPLC のポンプを増やし、質量分析計のバルブを利用したカラムスイッチング法についての知見はありましたが、HPLC 自体を 2 台設置することでの測定時間短縮という着眼点には興味深いものがありました。今回その有用性が確認され、今後幅広い検査分野での実用化を期待します。また、施設の環境整備の重要性も改めて感じました。

#### 紹介論文書誌情報

A simple and accurate LC-MS/MS method for monitoring cyclosporin A that is suitable for high throughput analysis.

Y. Shiyuan, et al.

Exp. Ther. Med., DOI: 10.3892/etm.2023.12041, (2023)

(伴瀬 恭平)

## その他

### 手指消毒における BBE ポリシー遵守の効果

院内感染は主に医療従事者などの手指を経由して引き起こされています。そのため、手指消毒が適切に行われるよう、半袖の着用、爪は短く、人工爪やマニキュアなどを塗らないこと、宝飾品（腕時計、ブレスレット、指輪）を着用しないことなどのドレスコードを「Bare below the Elbows」（BBE）ポリシーと呼び、多くの欧州諸国、米国、カナダなどでは、医療従事者が患者と接する際に遵守することが義務付けられています。ここでは手指消毒と BBE ポリシーの遵守の関係について評価した論文を紹介します。

被験者としてポーランドの病院職員 7,544 人が参加しました。性別の内訳は女性 84.0 %、男性 16.0 %、職種の内訳は看護師 50.4 %、医師 19.5 %、その他（事務職員、理学療法士、放射線技師、薬剤師、検査技師、清掃員、調理員）30.1 %であり、看護師と医師を医療従事者、その他を非医療従事者と定義しました。まず、蛍光物質を含むアルコール製剤を用いて被験者が手指を消毒後、手の表面の蛍光をカメラで確認することで手指全体が適切に消毒されているかについて評価しました。合わせて被験者の性別、職歴、職種、利き手、BBE ポリシーの遵守状況などについて記録しました。調査の結果、64.7 %の被験者が適切に手指消毒をしていました。比較すると、非医療従事者より医療従事者、医師より看護師、男性より女性、左利きより右利きの職員において、適切な手指消毒が実施され、勤続年数 10 年以上と 10 年以下の職員で差は認められませんでした。そして、52.1 %の被験者が BBE ポリシーを遵守していました。BBE ポリシー違反の割合は長い爪 6.4 %、人工爪/マニキュア 17.0 %、指輪 16.5 %、腕時計 14.6 %、ブレスレット 4.7 %、肌荒れ 6.9 %、長袖 13.4 %でした。看護師は医師より長い爪、人工爪/マニキュアの違反が多く認められました。一方、医師は看護師より腕時計、長袖の着用の違反が多く認められました。BBE ポリシー違反は、勤続年数 10 年以下の職員、医療従事者より非医療従事者に多く認められました。また、BBE ポリシー違反項目数毎の手指消毒が不完全になる確率は、違反項目数 0 のとき 26.9 %、違反項目数 1 のとき 38.2 %、違反項目数 2 のとき 48.6 %、違反項目数 3 のとき 54.6 %、違反項目数 4 のとき 66.4 %、違反項目数 5 のとき 74.5 %、違反項目数 6 のとき 94.7 %であり、BBE ポリシー違反項目数が増加することで手指消毒が不完全になるリスクが増加することも分かりました。よって、BBE ポリシーを遵守することが手指消毒に有用であることが示されました。

この論文では、適切な手指消毒の評価では勤続年数による差が認められませんでした。BBE ポリシーの遵守では勤続年数による差が認められていました。若手職員への教育研修、ベテラン職員への慣れに対する注意喚起が必要になると感じました。また、理由は不明ですが、利き腕の違いで手指消毒の評価結果が大きく異なっていたことに驚きました。

#### 紹介論文書誌情報

The Association between Hand Disinfection Techniques and Their Barriers, as Well as the “Bare below the Elbows” Concept, among Healthcare Professionals-A Study Based on a Polish Population.

P. Czajkowski, et al.

Int. J. Environ. Res. Public Health, DOI: 10.3390/ijerph191811781, (2022)

(中島 隆二)

---

## 猫の社交性に対する腸内フローラ（細菌叢）の影響

猫は単独性の動物です。しかし、最近では1頭だけでなく多頭飼いする飼い主も多く、またシェルターや猫カフェなどでも多くの猫たちが同じ部屋で集団生活をしているのを目にすることがあります。本来単独生活を行う猫が集団生活にどのように対応しているのでしょうか。

今回ご紹介するのは、その変化を解明するために、猫の行動とホルモン、腸内細菌叢を解析した結果、これらに関連性が認められた報告です。実験では、保護施設で暮らす猫たちが参加しました。オス10頭、メス5頭の合計15頭をランダムで5頭ずつからなる3つのグループに分けた上で2週間、行動観察を行いました。猫の行動は、夜21時から翌朝7時までの間をカメラ2~3台を用いて1日おきに録画記録しました。最終的に1頭につき70時間の行動記録が得られるという計算です。行動解析はグルーミング時間、他個体のいるベッドへの侵入回数、ベッドの共有時間、こすりつけ、匂いかぎ、後追い、遊び、攻撃、逃避、食餌共有といった行動を項目に分けて、解析しました。さらに、採取した尿から、攻撃行動に関連するテストステロン、攻撃性や恐怖反応に関連するコルチゾール、そして絆形成に関わるオキシトシンの3種のホルモンの値を調べました。同じく採取した糞からは、腸内細菌叢を調べました。猫の行動とホルモンとの関連を解析した結果、テストステロン値が低い猫は、他の猫から逃げる回数が少なく、より長い時間、同じ空間にいること、またコルチゾール値が低い猫は、他の猫と一緒に飼料を食べる行動が増え、オキシトシン値が低い猫はグルーミング行動が多くみられました。また、腸内細菌叢は、個体間の触れ合いが多いほど類似し、さらにコルチゾール値や行動とも関連していることがわかりました。この論文の著者たちは、今回の実験は2週間という短い期間だったため、子猫時代から何年も一緒に過ごしている猫同士やオスとメスの構成次第では、また違う結果になる可能性もあると考察しています。

今回の実験の結果から、猫は同じ部屋で過ごし、同じ飼料を食べ、グルーミング行動をしても、仲間意識はないと考えられるようです。テストステロンやコルチゾールが少ない猫たちがこれらのホルモンの影響で他の猫たちと親密に行動することで、腸内細菌の伝達が起こり、脳機能に影響を与え、行動や性格の変化が期待できる可能性があるのではないのでしょうか。

### 紹介論文書誌情報

Correlations between behavior and hormone concentrations or gut microbiome imply that domestic cats (*Felis silvestris catus*) living in a group are not like ‘groupmates’.

H. Koyasu, et al.

PLoS One, DOI: 10.1371/journal.pone.0269589, (2022)

(銘 莉 愛)

## ホッキョクグマの採食行動の変容が腸内細菌叢に影響を及ぼしている

ホッキョクグマは北極の氷上でアザラシを餌として生きる動物ですが、近年の温暖化により氷のない時期が長くなり陸上で生活するようになってきました。そのためにホッキョクグマは沿岸に生育する昆布や草木、海鳥の卵やヒナ、小型げっ歯類、海洋哺乳類の死骸のほか、人間の居住地に侵入してゴミ捨て場で餌を確保するようになっていきます。

このようにホッキョクグマが本来とは異なる採食行動をとることにより、腸内細菌叢に悪影響を及ぼすことが危惧されます。本報では、本来の採食行動としてアザラシを餌とするホッキョクグマ 5 頭（以下、N グループ）と、人間の居住域のゴミ捨て場で餌を確保するホッキョクグマ 11 頭（以下、A グループ）をそれぞれ捕獲して、体重、性別、身体特徴（脂肪貯蔵量）及び糞便由来の腸内細菌叢を調べています。

調査を行った 16 頭のホッキョクグマは、年齢（推定）、雌雄、体重等は様々でしたが、身体的特徴において A グループは N グループよりも脂肪貯蔵量が多いことが判明しました。

腸内の細菌叢の調査では、N グループで検出の多かった細菌は、*Clostridium*、*Terrisporobacter*、*Roumboutsia* で、A グループでは、*Streptococcus*、*Lactobacillus*、*Sarcina*、*Corynebacterium* でした。

腸内の真菌叢の調査では、A グループは 23 属、N グループは 16 属の真菌叢で構成されていました。N グループで優勢であった真菌は *Thelebolus*、*Mrakia*、*Dipodascus*、*Candida* でしたが、A グループで優勢であった真菌は *Candida*、*Kazachstania*、*Trichosporon* でした。

これらの調査の結果、A グループでは腸内の微生物が植物基質の消化に適したものに適応変化していることが確認されました。自然な生活環境で暮らすホッキョクグマの腸内にほとんど真菌は存在しませんが、人間の居住域に近い場所で生活しているホッキョクグマの腸内には多くの真菌が存在することも判明しました。人間の居住域の廃棄物を餌とすることで、アザラシを捕食する生活よりも容易に餌が確保でき、生き延びる可能性が高くなることが予想されますが、急激に変化した腸内の微生物のうち真菌の定着により日和見感染が発症するリスクも懸念されます。

## 紹介論文書誌情報

Anthropogenic Neighborhood Impact on Bacterial and Fungal Communities in Polar Bear Feces.

M. V. Vecharskii, et al.

Animals, DOI: 10.3390/ani13132067, (2023)

(丸山 賀子)

**老化によるミエリン異常がアルツハイマー病を誘発する**

アルツハイマー病 (AD) は、認知機能が次第に失われていく病気であり、神経細胞の消失、アミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) と呼ばれるタンパク質の蓄積、微小管結合タンパク質の一つであるタウタンパクが細胞質中で線維化し、沈着した状態となる神経原線維変化といった、脳組織の変性を特徴とします。AD は認知症全体の 6~7 割を占めるとされており、65 歳以下の発症は稀ですが、年齢が上がるにつれて有病率が上昇し、85 歳以上では半数近くが AD を発症しています。このように、老化が AD 最大の危険因子とされていますが、脳老化と AD を直接結びつける明確なメカニズムはわかっていません。

今回紹介する論文は、神経細胞の軸索を取り囲む膜物質であり、神経の電気信号を他の部位に伝える速度を速める役割を担うミエリンが、老化によって損傷を受けたり、消失したりして異常状態になることで、神経における  $A\beta$  合成を高める一方、 $A\beta$  の除去を担う免疫細胞ミクログリアの機能を低下させることを示し、老化が AD のリスク要因となるメカニズムの一端を明らかにしたものです。

筆者らは、AD 患者の脳を調べ、原因か結果か明らかではないものの、常にミエリンの消失を伴っていることに注目しました。ミエリン異常が AD の原因となるかどうかを、ミエリン異常を起こすトランスジェニックマウスとアミロイド沈着が起こる AD モデルマウスを掛け合わせ、免疫染色法や共焦点レーザー蛍光顕微鏡による脳切片の解析、Y 字迷路や高床式十字迷路試験による認知機能や不安行動について解析を行いました。

その結果、ミエリン異常を合併させた AD モデルマウスでは、ミエリン異常マウス、AD モデルマウスのそれぞれに比べて、 $A\beta$  の凝集体であるアミロイドプラークの数や大きさが著しく上昇し、認知障害、不安障害が高まっていることを明らかにしました。

更に、マウスへの薬剤投与によるミエリン異常の誘導、又は多発性硬化症モデルマウスによるミエリン異常と AD モデルマウスを組み合わせた実験により、急性及び慢性のミエリン異常後にアミロイドプラークの上昇が起こること、つまり、ミエリン異常がアミロイドプラーク形成の原因になり得ることを明らかにしました。

次に、ミエリン異常がアミロイドプラーク形成を高めるメカニズムを探索するため、

ミエリン異常の起こった神経を調べたところ、アミロイド前駆体を切断して A $\beta$  を作り出す酵素である BACE1 や  $\gamma$  セクレターゼの発現が高まっていることが明らかとなり、ミエリン異常によって A $\beta$  の産生が誘導されることが示されました。

これに加えて、ミエリン異常マウスではアミロイドプラーク周辺のみクログリア浸潤の低下が観られますが、これは、みクログリアが劣化したミエリン処理を優先した結果、プラーク処理能力が低下したことを示していることが分かりました。

以上の結果から、神経細胞では老化によるミエリン異常により BACE1 や  $\gamma$  セクレターゼが増加し、A $\beta$  の産生、アミロイドプラーク形成が促進すると同時に、それを処理するみクログリアがミエリン処理に動員され、アミロイドプラーク除去まで手が回らないために、A $\beta$  の蓄積が促進されると結論しています。

今年（2023年）7月には A $\beta$  プロトフィブリル抗体「レカネマブ」が米国で承認されたこともあり、AD 治療の領域は大きく前進することが期待されます。今回紹介した論文はまだマウス段階の話ですが、老化がなぜ A $\beta$  の蓄積を促進し、AD のリスク要因になるかを明らかにしており、AD の基礎研究として非常に面白い知見だと感じました。新たな治療法の開発の一助となることを期待します。

#### 紹介論文書誌情報

Myelin dysfunction drives amyloid- $\beta$  deposition in models of Alzheimer's disease.

C. Depp, et al.

Nature, **618**(7964), 349-357 (2023)

（惟村 美紅）

## トピックス

## 野菜に含まれる分子が肺の感染症を緩和するかもしれない

芳香族炭化水素受容体（aryl hydrocarbon receptor、AhR）は、細胞質に存在するリガンド活性型転写因子です。AhR はダイオキシン類のレセプターとして、その毒性発現に関与している重要な分子であることはよく知られていますが、薬物代謝だけではなく自然免疫応答などにも重要な役割を持っていることが明らかになっています。

今回ご紹介する情報は、野菜に含まれる AhR リガンドが、感染症による肺の組織損傷を緩和するという研究成果 (<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06287-y>) です。

AhR は、肺の血管内皮細胞で多く発現しており、ウイルス感染による組織損傷を低減しますが、感染により AhR 活性が低下してしまうことがマウスでの研究で明らかになっています。この報告の研究者たちは、感染による AhR 活性の低下が摂食量の低下による食餌性 AhR リガンドの摂取量低下によるものと考え、インフルエンザ感染マウスに AhR リガンドが豊富な飼料を給与してみました。その結果、AhR リガンドが豊富な飼料を給与された感染マウスでは、肺の組織損傷が軽減されることが確認できたそうです。この研究の成果は、感染により損傷する血管内皮細胞の保護に AhR リガンドが重要な役割を果たしていることを示しています。

別の研究グループは、腸管内皮細胞の AhR が腸管感染症の防御に重要であると報告しています。

AhR リガンドはキャベツ、ブロッコリーなどのアブラナ科植物に多く含まれているので、これらの野菜を積極的に摂取することが、ウイルス感染による肺や腸の組織損傷の低減に有効かもしれません。

## 紹介論文書誌情報

Research finds that molecules in vegetables can help to ease lung infection.

EurekaAlert!, 2023年6月16日情報

<https://www.eurekaalert.org/news-releases/998493>

（宮崎 茂）

## 家畜に使用されている殺生物剤や重金属が細菌の抗菌薬耐性獲得に関与しているかもしれない

薬剤耐性（antimicrobial resistance、AMR）問題については今号の論文紹介でも取り上げていますが、トピックスでご紹介する情報は、英国食品基準庁（Food Standards Agency、FSA）が発表した、食用動物に使用されている殺生物剤（biocides）や重金属と AMR との関連に関する批評的総説（Critical review）です。

畜産現場では、消毒薬などの殺生物剤が使われています。また、銅などの重金属は微量栄養素の補給だけでなく、蹄病の予防・治療などにも用いられています。これらの物質の中には環境中で濃縮・蓄積するものがあり、細菌がこれらの化学物質や金属元素に対して耐性となる可能性があります。これらの耐性に関与する遺伝子が、ひとつ又は複数の AMR を誘導する遺伝子を含む可能性のある可動因子に位置していた場合、AMR が共選択される可能性があり、畜産物を介してヒトへのリスクとなると指摘されています。

そこで FSA は、関連研究論文の系統的レビュー（systematic review）を行いました。その結果、食用動物の生産に使用される殺生物剤と重金属の両方が AMR の発現に影響を及ぼし、抗菌薬に対する感受性の低下や臨床的に重大な耐性をもたらす可能性があることを示すいくつかの証拠があることが分かりました。特に重金属については、殺生物剤よりもより説得力のある根拠があるそうです。

このレビューによって、食用動物の生産における殺生物剤や重金属の使用が AMR リスクに影響を与える理論的な可能性があることが明らかになりました。しかし、食用動物の生産における殺生物剤や重金属の使用が、AMR による消費者のリスクを増大させることを具体的に実証した、或いはそのリスクを実際に定量化した報告は見つかりませんでした。このため、証拠のギャップを埋めてリスク評価を可能とするための調査を実施する必要があるとしています。

### 紹介論文書誌情報

Critical review of AMR risks arising as a consequence of using biocides and certain heavy metals in food animal production: Executive Summary.

Food Standards Agency, UK, 2023年8月21日情報

<https://www.food.gov.uk/research/critical-review-of-amr-risks-arising-as-a-consequence-of-using-biocides-and-certain-heavy-metals-in-food-animal-production-6>

（宮崎 茂）

## 猫がマグロを好むメカニズムが明らかになった

家猫の祖先は中東の砂漠地帯に生息していたリビアヤマネコです。一方、猫はマグロなどの魚肉を好むため、海洋で漁獲された魚の 6 %がキャットフードに用いられているそうです。これまで、砂漠で進化した動物がなぜ魚肉を好むのか不明でしたが、最近の研究でその理由が明らかになったそうです。

英国 Waltham Petcare Science Institute の研究者たちは、猫の味蕾に「うま味」受容体が発現していることを初めて明らかにしました。うま味は Tas1r1-Tas1r3 という受容体を活性化しますが、彼らは猫の味蕾で Tas1r1 が発現していることを見出しました。さらに、猫の Tas1r1 はイノシン酸、グアニル酸などのプリンヌクレオチドに最も強く反応すること、単独のアミノ酸には反応しないが、ヌクレオチドと L 型のアミノ酸との混合物には強く反応することも明らかになりました。マグロのうま味の本体はイノシン酸で、マグロ肉は遊離の L-ヒスチジンも多く含んでいます。マグロのうま味成分は猫のうま味レセプターのスイートスポットを突いているようです。

彼らの研究で猫がマグロを好むメカニズムは明らかになりましたが、そもそも家猫がどのように進化してマグロを好むようになったのかは依然不明のままです。

猫がうま味を感じているなど、動物の嗜好性について興味は尽きませんが、彼らの研究成果は、猫の嗜好に合い、かつ健康にも良いペットフードの開発に有用な情報となるでしょう。

### 紹介論文書誌情報

Why do cats love tuna so much? Scientists may finally know.

Science, News, 2023 年 8 月 25 日情報

<https://www.science.org/content/article/why-do-cats-love-tuna-so-much-scientists-may-finally-know#:~:text=The%20felines%20showed%20a%20particular,hit%20that%20umami%20sweet%20spot.>

(宮崎 茂)

---

**米国の法律改正でゴマアレルギーの人がゴマを含まないパンを選びにくくなった？**

米国では、これまでアレルギーとしての「ゴマ」の表示が義務付けられていませんでしたが、2023年1月に発効したFASTER法（the Food Allergy Safety, Treatment, Education and Research Act）で、ゴマを9番目の公式アレルギーに指定し、厳格な表示を義務付けました。アレルギーとしてゴマが記載されていない製品にゴマの痕跡が見つかった場合でも、その製品はリコールの対象となります。ゴマアレルギーを持つ米国の約160万人を助けることを目的としてこの法律が制定されましたが、皮肉なことに、多くのゴマアレルギーの人は、この法律の制定でゴマを避けることがさらに難しくなってしまったそうです。

製品にゴマの痕跡が見つかった場合はリコールの対象となるため、ゴマを含まない製品を作るには別の生産ラインを準備する必要があります。多くのパンにはゴマが使われています。製パン業者にとっては、ゴマを含まないパンを製造するために別の生産ラインを用意するよりも、全てのパンにゴマを配合することで法律を遵守する方が容易であることから、これまでゴマを使っていなかったパンに、ゴマ粉などの形でゴマを添加し始めたそうです。このため、ゴマアレルギーの人にとってゴマを含まないパンの選択肢が少なくなってしまうました。また、ゴマアレルギーの人がこのようなレシピの変更に気づかずにゴマを含むパンを食べてしまうリスクもあります。

この問題を解決するため、米国の製パン業界団体（The American Bakers Association）は、ゴマアレルギーの閾値を設定して微量のゴマの混入を許容することをFDAに求めるよう、議会に要請しました。しかし、安全な閾値を設定することは容易ではなく、問題は解決していないようです。

ある問題を解決するためにとった対応が、別の問題を引き起こしてしまうこともあります。多方面からの事前検討はもちろんですが、起こってしまった新たな問題に対する迅速・的確な対応も重要です。

**紹介論文書誌情報**

A sesame allergy law has made it harder to avoid the seed. Here's why.

NPR, 2023年8月30日情報

<https://www.npr.org/sections/health-shots/2023/08/30/1196640997/a-sesame-allergy-law-has-made-it-harder-to-avoid-the-seed-heres-why>

（宮崎 茂）

---

## マダニに噛まれると哺乳類肉アレルギーになる可能性がある

今号のトピックスではもう一つアレルギーに関する話題を提供します。

米国疾病予防管理センター（CDC）は、マダニの咬傷が肉アレルギーの原因となることについて改めて注意喚起しました。

牛肉や豚肉などの哺乳動物の肉に対するアレルギーの原因物質は、これらの動物の細胞表面に発現している galactose- $\alpha$ -1,3-galactose という糖鎖であることが明らかになっていることから、このアレルギーは  $\alpha$ -gal 症候群（AGS）と呼ばれています。

CDC の調査では、2010 年から 2022 年にかけて 11 万件の AGS 疑い事例があったそうです。しかし、AGS の診断には臨床検査が必要であり、米国の臨床医など医療関係者の 3 分の 1 は AGS を知らないとの調査もあることから、実際の発症例はかなり多いのではないかと考えられています。

また、マダニの唾液や消化管にも galactose- $\alpha$ -1,3-galactose が存在するため、マダニに咬まれたヒトは galactose- $\alpha$ -1,3-galactose に感作され、肉を食べた後に遅延型アレルギー反応を示す可能性があります。米国では lone star tick と呼ばれるマダニが原因と考えられていますが、その他の種のマダニの関与も否定できないようで、地域的には、南部、中西部、中部大西洋地域で、多くの陽性者が確認されているそうです。

AGS の原因となるマダニの咬傷を防ぐことは、マダニが媒介する感染症を防ぐことにもつながるので、マダニに噛まれないことが重要だと注意喚起しています。

ちなみに米国では、galactose- $\alpha$ -1,3-galactose を含まない豚由来材料を用いてヒト用医薬品を製造するため、豚の細胞表面の galactose- $\alpha$ -1,3-galactose を除去した GalSafe 豚と呼ばれる豚の作出を目的とした意図的ゲノム改変（intentional genomic alteration、IGA）を、FDA が 2020 年に承認しています。

### 紹介論文書誌情報

Emerging Tick Bite-Associated Meat Allergy Potentially Affects Thousands.

CDC, Press Release, 2023 年 7 月 27 日情報

<https://www.cdc.gov/media/releases/2023/p0727-emerging-tick-bites.html>

（宮崎 茂）

## 編集後記

新動薬情報、2023 年度第 2 号をお届けします。

医学生理学賞を皮切りに、10 月 2 日より、今年もノーベル賞が順次発表されます。イギリスの情報調査会社「クラリベイト」は、受賞が有力視される研究者を発表し、日本人有力者も 2 名も含まれ、期待が高まっているところです。

これよりひと足早く、ノーベル賞のパロディ版である「イグノーベル賞」が 9 月 14 日に決まり、日本人としては、明治大学の宮下芳明教授、東京大学大学院の中村裕美特任准教授が選ばれました。その名も「エレキソルト」と呼ばれる食器。スプーンなどを通して電気を食品に流すことで味が変わったように感じることを利用したもので、塩味を 1.5 倍に増強し、減塩でもおいしく食べられるというもの。キリンホールディングスとの共同開発で、年内の発売を目指しているということです。

地道な研究の蓄積、学術へのあくなき探求心、発想の転換。。。。。ノーベル賞は雲の上の話にも感じられますが、日々の心持ちひとつで、私達の身近にも、転がっている発想の種が見えてくるかもしれません。

編集委員長 山崎 晶子

新動薬情報 2023 年 第 2 号

編集：新動薬情報編集委員会

編集委員 委員長 山崎 晶子

委員 宮崎 茂、山田 俊治、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