

新動薬情報

○●2023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】

- 馬パルボウイルス肝炎は鼻から感染するか 1
- スルホキサフロルは *Nosema ceranae* に感染したミツバチに糖摂取量を増加させます 2

【飼料】

- 昆虫由来の飼料原料は、今後の養鶏産業に変化をもたらすか 3

【その他】

- 猫のピンチ誘発性行動抑制（クリップ拘束）の効果は年齢とともに低下する 4
- 畜産農場における環境エンリッチメントの取り組み 6

トピックス

- 食品媒介性ウイルスのリスクに関する FAO/WHO 合同微生物学的リスク評価専門家会議
会合が開催された 8
- RIVM と EFSA が農薬の複合毒性を評価する新しい計算モデルを開発 9
- イノベーションによる獣医療業界の発展が動物や環境の健康を保護する 10
- 毛髪分析で化学物質曝露量を推定する 11
- 野生のサルが「ロンダリング」されることで動物実験が台無しになる可能性がある 12
- 大規模言語モデル（LLM）の6種の応用が医療を変える 13

- 編集後記 15

題字：書家 野田 泰山

論文紹介

感染症

馬パルボウイルス肝炎は鼻から感染するか

馬パルボウイルス (EqPV) は、一般的に不顕性から軽度の肝炎を引き起こしますが、急性肝壊死で知られるタイラー病とも関連しています。タイラー病は生物学的馬製剤の投与後に発症する肝疾患で、EqPV が原因である可能性が指摘されています。しかし、生物学的製剤の投与歴のない馬でのタイラー病発症や、1 頭の馬がタイラー病を発症した施設で接触した馬の 50%以上が EqPV に感染していたとの報告もあることから、水平感染による伝播も示唆されています。

筆者らは、血清検査により EqPV 陰性を確認した 11 頭の馬に、EqPV を暴露する感染試験を実施しました。まず A 群 9 頭にリン酸緩衝生理食塩水で希釈した EqPV を経口投与 (PO) し、8 週間後に同じ投与液を経鼻投与 (IN) しました。PO 後 IN までの 8 週間及び IN 後の 8 週間の採血を含めた観察及びウイルス検査では、ウイルス感染が認められませんでした。その後の 11 週間の休息期間において、休息開始 4 週 (IN 後 12 週) 以降、4 頭で発熱又は発咳を伴う呼吸器感染の症状が見られました。このため、9 頭全頭の採血及び観察を再開し、鼻腔スワブについて EqPV を含め呼吸器病関連ウイルスの qPCR (定量リアルタイム PCR) を行いましたが、すべて陰性でした。そこで、この時点から遡って EqPV 感染の有無を確認するため、休息開始後 4 週間 (IN 後 9 週から 12 週) の血液サンプルを検査したところ、9 頭中 3 頭に EqPV 感染が認められました。また、休息期間後の IN 後 19 週における血液サンプルでは 9 頭中 8 頭が EqPV 陽性で肝炎となっており、これらの陽性馬では血中抗体の陽転が認められました。一方、陰性となった 1 頭には、これまで (PO や IN) 投与に使った EqPV を静脈内投与しました。これは 8 週間の観察期間後の休息期間中に EqPV 陽転したことから、投与したウイルスに力価不足などの不備の可能性がなかったか検証するためです。その結果、IV 投与後 3 週間には EqPV 感染が成立し、投与ウイルスに問題はないことが明らかとなりました。従って、ウイルス血症は感染後 8 週を超えてから起こると考えられました。この時点で A 群と同様の試験を 2 週間遅れで行っていた B 群 2 頭がいたため、IN 後の観察期間を 2 週間延ばして 10 週としたところ、B 群の 2 頭とも EqPV 感染が認められました。

以上の結果から、EqPV は馬に対して、PO 投与では感染成立せず、IN 投与において (投与後約 10 週で) 感染することが明らかとなり、水平伝播の経路として経鼻が重要であることが示唆されました。

鼻腔への曝露によって感染するという知見は、ウイルスの伝播様式の解明につながるとともに、バイオセキュリティ上重要な意味があります。理想的には感染馬を隔離する

ことで牧場内の他の馬への感染を防ぐことができます。しかし、EqPV は感染後 10 週間以上もの間、鼻、口、糞便に排出されること、馬は何年にもわたり慢性的に感染している可能性があり、慢性感染時のウイルス排出の知見がないこと、ウイルス血症が検出されるまでの潜伏期間が最大 12 週間と長いことを考慮すると、ワクチン接種がウイルスのまん延を抑える最も効果的なアプローチとなり得ます。EqPV は世界中に分布しており、感染すると有効な治療法がなく、稀ですが予後不良となる馬もいます。様々なパルボウイルスに対して多くの効果的なワクチンが開発されていることから、EqPV に対しても効果的なワクチンの開発が望まれます。

紹介論文書誌情報

Nasal transmission of equine parvovirus hepatitis.

J. E. Tomlinson, et al.

J. Vet. Intern. Med., **36**(6), 2238-2244 (2022)

(宮崎 ひとみ)

スルホキサフロルは *Nosema ceranae* に感染したミツバチに糖摂取量を増加させます

農薬及び病原体は相互に作用し、相乗効果を生み出すことがあり、ミツバチの生存を脅かす可能性があることが知られています。本研究は、3 種類の代表的な農薬と微胞子虫の *Nosema ceranae* との相互作用、それらがイベリアミツバチの免疫、解毒遺伝子の発現、糖摂取量、死亡率に及ぼす影響を分析した報告です。

N. ceranae がミツバチの腸に感染することで、寿命が短縮し、エネルギーストレスが増大し、働き蜂の行動が変化するなどの影響が出ますが、さらに *N. ceranae* 感染と特定の農薬の併用により寄生虫の有病率及び病原性を高めることが複数の研究で明らかになっています。

本研究では、羽化後 6 日のミツバチを *N. ceranae* の感染、3 種類の農薬（スルホキサフロル、アゾキシストロビン、グリホサート）への曝露を組み合わせた 11 種類の処置のいずれかに無作為に割り付けました。*N. ceranae* を感染させ、3 種類の農薬は一般的に使用する低濃度で餌に添加しミツバチに与え、実験室内で 14 日間飼育しました。

その結果、スルホキサフロルに暴露し、*N. ceranae* に感染した働き蜂は、糖摂取量が増加し、免疫に関係する抗菌ペプチドの遺伝子の発現が減少、チトクローム P450 遺伝子の発現パターンの変化が観察されました。

これは、*N. ceranae* の感染の影響でエネルギーストレスが増加し、さらにスルホキサフロルの解毒のためにエネルギーを消費したため、ミツバチの糖摂取量が増加した可能性があります。*N. ceranae* はその感染と同時に暴露される農薬の解毒遺伝子の制御を変

化させ、有害物質の解毒を促進したり遅らせたりする可能性があると考えられています。また、スルホキサフロルはミツバチの免疫の一部を活性化し、病原体感染に対する反応を高める可能性があり、解毒に伴うエネルギー消費が多いとされています。どちらも単独では、ミツバチの糖摂取量は増加しませんでした。相互作用によりミツバチの糖摂取量が増加したと考えられ、農薬摂取量増加につながった可能性があることを示します。また、3種類の農薬（単独又は併用）のうち、ミツバチの死亡率を高めたのはスルホキサフロルのみであり、スルホキサフロルの効果は他の農薬と接触すると減弱し、農薬間で拮抗的相互作用を示したと考えられました。

本文献を通して、ミツバチの生命を脅かさないよう、新規の農薬候補物質を開発する点で、新規の農薬と以前から使われている農薬の相互作用、ミツバチに感染する病原体との相互作用を研究することが重要であると感じました。

紹介論文書誌情報

Sulfoxaflor effects depend on the interaction with other pesticides and *Nosema ceranae* infection in the honey bee (*Apis mellifera*).

Á. Urueña, et al.

Ecotoxicol. Environ. Saf., doi: 10.1016/j.ecoenv.2023.115427, (2023)

(水谷 恵子)

飼料

昆虫由来の飼料原料は、今後の養鶏産業に変化をもたらすか

昆虫は、地球上で最も種類が多く、その資源の豊富さと栄養価により、持続可能な動物性タンパク質として注目されています。昆虫由来の飼料原料は、ブロイラーの体重増加や、採卵鶏の産卵数の増加をもたらすと考えられています。今回ご紹介する総説は、現在使っている飼料に昆虫由来の飼料を添加することで、昆虫由来の飼料原料が家禽生産にもたらす効果を各種論文からまとめたものです。以下に、家禽生産において有益な点をピックアップしてご紹介します。

・ミールワーム

ミールワームは一般的に、チャイロコメノゴミムシダマシ(*Tenebrio molitor*)の幼虫のことを指し、世界中で見られます。アーバーエーカー種において、ミールワーム由来原料を総飼料中に2.5%~5%添加することで、体重が増加し、有害な腸内細菌の数が減少しました。また、チャンキー種において、4%添加することで、餌付け時からの体重及び成長率、飼料効率においてよい成績が得られました。

・ イエバエ

イエバエはどこにでも存在し、動物の排泄物や生ごみに産卵し、幼虫はそれらを食べて成長します。飼料原料としては主に幼虫や蛹が用いられます。アナク種において、魚粉の代わりにイエバエ由来原料を20%~40%与えることで、増体、飼料摂取量、飼料効率や腹部の脂肪率が向上しました。また、コップ種において、餌付け時から5%、仕上げ段階で4%添加することで増体、飼料摂取量、飼料効率、肉の風味・香りが向上し、10%添加することで、肉のジューシーさや風味が向上しました。

・ カイコ

カイコはご存じの通り、養蚕業のために品種改良された蛾（カイコガ）の幼虫のことを指し、飼料原料としては、その副産物である蛹が用いられます。ソナリ種において、大豆粕を25%のカイコ由来原料に置き換えた飼料を与えると、増体と飼料摂取量が増加し、心臓の割合とムネ肉の重量が増加しました。

この総説で紹介されている多くの論文は、昆虫由来の飼料原料の給与は、適正な給与量であれば家禽の成長を阻害することなく、反対にメリットをもたらす可能性があることを示唆しています。しかし、昆虫由来の飼料原料を使用するうえで、その安全性を担保するためのガイドラインの整備などが必要です。

日本では、大阪府立環境農林水産総合研究所を中心に、農林水産省の「知」の集積産学官連携協議会に昆虫ビジネス研究開発プラットフォーム（IBPF）が設立されました。今後の展望としてIBPFを中心とし、ヒトの食料としての昆虫の利用だけでなく、昆虫を原料とした家畜飼料開発やその評価が進展することが期待されます。

昆虫由来原料の生産においては、省スペースで必要な水や飼料も少なく、持続可能な生産が見込めます。昆虫由来原料の研究が発展していく中で、今後の養鶏産業、延いては人類の食文化においても、より良い選択肢の一つになるよう切に願います。

紹介論文書誌情報

Could Insect Products Provide a Safe and Sustainable Feed Alternative for the Poultry Industry?

A Comprehensive Review

A. Khalifah, et al.

Animals (Basel), doi: 10.3390/ani13091534, (2023)

(筑城 亮)

その他**猫のピンチ誘発性行動抑制（クリップ拘束）の効果は年齢とともに低下する**

災害などの有事の際はもちろん、動物病院に猫を連れて行く際、猫をキャリー等に速

やかに入れる必要があります。また、動物病院での診察中に、不安で暴れてしまう猫もいます。そんな時に役立つ方法として「猫の首の後ろをつまむ」という方法があり、これは「ピンチ誘発性行動抑制（クリップ拘束）」(Pinch-induced behavioral inhibition: PIBI) と呼ばれる方法です。しかし、猫におけるその有効性を評価した研究はほとんどありません。

今回ご紹介するのは、年齢によって反応が異なるのかを調査した結果、PIBI が非常に有効な「猫を落ち着かせる手段」であることが認められた報告です。実験には、142 頭（雌 72 頭、雄 70 頭）の猫を年齢のライフステージごとにグループ分け（子猫（0～0.5 歳；n=14）、ジュニア（0.5～2 歳；n=27）、成猫（2～6 歳；n=43）、成熟猫（6～10 歳；n=32）、シニア（10～14 歳；n=26）し、猫が慣れている部屋に 1 頭ずつ連れていき、首筋部分に 3 本のクリップを付け、その状態で猫を自由にし、猫の反応を観察しました。

(1) 無反応、(2) 弱い、(3) 中程度、(4) 強い、(5) 非常に強い、の 5 段階で分類し、3～5 を「抑制効果アリ」と判断しました。142 匹の猫のうち 95 匹（66.9%）にとって効果的であり、PIBI によって効果的に抑制された猫の割合は、オス猫（62.9%）の方がメス猫（70.8%）よりも低かったのですが、この差は有意（ $P=0.37$ ）ではありませんでした。また、PIBI の有効性は、卵巣子宮全摘出のメス猫（72.2%）と卵巣摘出のメス猫（66.7%）の間で有意（ $P=0.55$ ）な差はありませんでした。しかし、去勢済みのオス猫（58.8%）よりも未去勢のオス猫の（73.6%）の方が高く効果的でした。ただし、142 匹の猫のうち 1 匹だけがクリップ拘束に対して明白な否定的な反応を示しました。PIBI が効果的だった猫の割合は年齢とともに減少し、この減少はメス猫よりもオス猫でより顕著でした。また、PIBI に対する段階的反応は、1 歳以上の猫よりも子猫の方が高く、PIBI は、猫の年齢によって反応が異なりますが、効果的な拘束方法であると考察されました。

PIBI は効果的に使えば、猫のストレスを低下することにも繋がります。また、動物実験等においては、猫に苦痛を与えることなく動きを抑制するときに役立ちます。ただ、使うタイミングを限定するのはもちろんですが、なるべく使わないように日頃からトレーニング等を行っておくことが理想的です。

紹介論文書誌情報

The efficacy of pinch-induced behavioral inhibition (clip restraint) in domestic cats (*Felis catus*) declines with age.

C. J. Andrews, et al.

J. Vet. Behav., **49**, 15-19 (2022)

(銘苺 愛)

畜産農場における環境エンリッチメントの取り組み

現在、多くの国において集約的畜産（屋内で家畜を高密度で飼養し、収益性が高い畜産）が行われています。集約的畜産を行う農場の一部には密飼いによる動物の行動制限等、動物福祉に関する深刻な問題がありますが、動物愛護活動家からの農場における動物福祉向上の働きかけ等が畜産農場における動物福祉の問題を改善する推進力になっています。また、EU では仔牛、豚、肉用鶏、採卵鶏といった畜産動物のアニマルウェルフェアに関する指令（Directive、EU から加盟国に宛てられた指令。加盟国は指令に基づいて、対応する国内法を制定する。）において、それぞれ動物福祉について定められています。米国では消費者意識の高まりにより、連邦法において人道的なと畜の方法や家畜の輸送時間等に関する条項が定められています。

集約的畜産における動物福祉向上のため、働きかけを行ってきた女性がいます。コロラド州立大学のテンプル・グランディン教授は、動物学者としての 40 年以上のキャリアの中で、多くの国の豚農場やブロイラー農場を訪れ、生産者側とバイヤー側に対して集約的畜産を行う農場が簡単に実施できる環境エンリッチメントを提案してきました。今回ご紹介する文献では、その具体的な事例を解説しています。

まず、環境エンリッチメントとは、動物の飼育環境を豊かにすることで飼育動物の正常な行動の多様性を引き出し、異常行動を減らして、動物の福祉と健康を改善するための工夫を指すものです。例えば乳牛にはグルーミングブラシをかけてあげることが有効です。ブロイラーは何かをつつくことを好むので、例えばペックストーン（ミネラルや塩で作られた鶏がつつくためのブロック）が有効です。また、ブロイラーは壁に集まる傾向があるので、農場の中心にパネルを設置することも有効です。さらに、ブロイラーは自然光を浴びるとより自然な行動をするようになるので、照度の設定は重要です。豚は噛むと変形するものを好むので、ゴムホースや布きれを豚房に吊り下げたり、ポリウレタンボール（チュアブルタイプ）を設置したり、木の塊を床に設置したりすることが有効です。さらに、クラシック音楽やラジオなどの音により、飛行機が頭上を飛んだり、車が走ったりしたときの聴覚刺激による豚の驚愕反応を減らすことが可能です。

環境エンリッチメントは動物飼育において様々な効果をもたらしますが、動物の過密飼育や不十分な管理等による劣悪な環境を補うことはできないとグランディン教授は強調しています。飼育管理スタッフが動物を乱暴に扱うことで、乳牛の乳量や豚の出産率の低下につながる一方で、穏やかな声で優しく乳牛に接することで、乳量増加につながる事がわかっています。

ここで紹介した環境エンリッチメントは、いずれも簡単で、かつ低コストで実施できるものです。ただし、2023 年度第 1 号で取り上げた環境エンリッチメントの食品安全に対するリスクの情報にあるとおり、噛むことのできる器具を設置する場合は、有害化学物質が含まれていないものを選ぶ等の配慮が必要です。集約的畜産においてこれらの環境エンリッチメントが用いられ、動物福祉の向上につながることを期待しています。

紹介論文書誌情報

A Practical Approach to Providing Environmental Enrichment to Pigs and Broiler Chickens Housed in Intensive Systems.

T. Grandin, et al.

Animals (Basel), doi: 10.3390/ani13142372 (2023)

(小川 友香)

トピックス

食品媒介性ウイルスのリスクに関する FAO/WHO 合同微生物学的リスク評価専門家会議会合が開催された

FAO/WHO 合同微生物学的リスク評価専門家会議（Joint FAO/WHO Expert Meetings on Microbiological Risk Assessment, JEMRA）は、食品の微生物学的安全性に関するリスク評価についての科学的な情報の整理、ガイドラインの作成、データの収集・整理、リスク管理におけるリスク評価活用方法の指導、情報及び技術の提供などを行っています。

JEMRA は、コーデックス委員会食品衛生部会（Codex Committee on Food Hygiene, CCFH）からの要請を受け、2023年9月に第53回の会合を開催しました。この会合では、食品媒介性ウイルスに関して、

- 1) 利用可能な文献やサーベイランスデータを利用した、専門家による、頻度や重症度に基づいた食品媒介性ウイルスのランク付け
- 2) 公衆衛生上重要な関連食品のランク付け
- 3) 発生調査や製品検査のためのウイルス検査法
- 4) ウイルス汚染の指標

について議論が行われました。

ウイルスと関連食品のランク付けでは、加工食品、冷凍ベリー類、貝類などを汚染してウイルス性食中毒の原因となるヒトノロウイルスがトップでした。貝類、冷凍ベリー類などを汚染する A 型肝炎ウイルス、豚肉などを汚染する E 型肝炎ウイルスがこれに続くとされましたが、感染した場合の重症度では、これらのウイルスの方がノロウイルスより上位でした。これらのウイルスに続いて、ロタウイルス、サポウイルス、エンテロウイルス、アストロウイルス、腸管アデノウイルスがランキングされました。

検査法については、ヒトノロウイルスと A 型肝炎ウイルスで ISO の検査法が制定されており、食肉中の E 型肝炎ウイルスの検査法についても現在検討が進んでいます。これらの検査法はサンプル中のウイルス遺伝子を検出するもので、感染性ウイルスの存在を示すものではありません。また、これらの検査法は複雑な食品組成や汚染レベルによって制約を受けることにも留意が必要だとしています。

日本では、ノロウイルスによる食中毒の他、E 型肝炎感染者数が増加傾向にあるようで、注意が必要です。

紹介情報名

Joint FAO/WHO Expert Meeting on microbiological risk assessment of viruses in foods Part 1: food attribution, analytical methods, and indicators. SUMMARY AND CONCLUSIONS.
WHO, 2023年10月情報

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/food-safety/jemra/jemra-viruses-in-foods-part1-summary-report.pdf?sfvrsn=989805c8_3&download=true

(宮崎 茂)

RIVM と EFSA が農薬の複合毒性を評価する新しい計算モデルを開発

農薬は、作物を病害虫や雑草から守るために必要な農業資材ですが、食品の安全性確保や環境への影響などの観点から、各国・各地域でリスク評価やリスク管理が行われています。EU では、農薬について植物保護製品 (Plant protection products, PPPs)として各種のリスク評価やリスク管理が行われています。ヒトは食品を介して単独の PPP だけでなく複数の PPPs に同時曝露する可能性があることから、リスク評価にあたっては、単独の化学物質としての評価だけでなく、複数の化学物質の複合毒性についても評価する必要があります。しかし、複合毒性の評価は容易ではありません。そこでオランダ国立公衆衛生環境研究所(RIVM)は、欧州食品安全機関 (EFSA) 及びワーニンゲン大学と共同で、食品中の複合毒性を算出する計算モデルの開発を行っていましたが、最近完成したそうです。

彼らが開発したコンピュータープログラムはモンテカルロリスク評価 (MCRA) と呼ばれていて、単独の化学物質だけでなく、複数の化学物質による健康影響についても解析できるそうです。また、健康影響だけでなく栄養素の摂取見積りなどにも利用できるそうです。

また、評価の透明性を確保するため、このソフトウェアはオープンアクセスで、またソースコードも公開されているそうです。

RIVM によるモンテカルロリスク評価の説明はこちら (<https://www.rivm.nl/en/food-safety/chemicals-in-food/monte-carlo-risk-assessment-mcra>) にあります。また、詳細な報告書は EFSA から発表されています

(<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/sp.efsa.2023.EN-8251>)。

紹介情報名

RIVM and EFSA optimise new calculation model for mixture risk assessment.

RIVM, 2023年10月13日情報

<https://www.rivm.nl/en/news/rivm-and-efsa-optimise-new-calculation-model-for-mixture-risk-assessment>

(宮崎 茂)

イノベーションによる獣医療業界の発展が動物や環境の健康を保護する

毎年 11 月 3 日は、非政府機関や市民団体などが共同で企画するキャンペーン「ワンヘルスデー」で、2023 年は第 8 回になります。今回も、「ワンヘルスデー」に際していろいろな機関が各種のメッセージを出しています。米国食品医薬品局（FDA）動物用医薬品センター（CVM）もウェブサイトでメッセージを出しました。

このメッセージで CVM は、パンデミック、気候変動、人獣共通感染症の脅威などに対応するためには、CVM がイノベーションを受け入れることがこれまで以上に重要になっていると述べています。そしてイノベーションが、より回復力が高く堅牢な食料生産システムをサポートし、食料を生産する動物とその環境をより健康で丈夫なものにし、人獣共通感染症や動物感染症の脅威など増大する動物の健康課題に対処するための鍵となるとしています。

具体的取り組みとして、CVM は、動物の細胞、組織、及び細胞又は組織ベースの製品（animal cells, tissues, and cell- or tissue-based products, ACTPs）の原材料に病原体が含まれておらず、ヒトや動物に病気を伝染させないという確信を与えるための検査法の開発を支援するパイロットプログラムを開始しました。拡大された条件付き承認システムを利用して、重篤な疾患などに対応したより多くの動物用医薬品を市場に早期投入できるよう支援しています。CVM はすでに、てんかん、心不全、急性膀胱炎、慢性腎臓病に伴う貧血などの治療のための新しい動物用医薬品を条件付きで承認しています。

革新的で安全かつ効果的な製品を獣医師、ペットオーナー、畜産農家等に速やかに提供することは動物の健康にとって極めて重要であるとともに、公衆衛生や環境にも利益をもたらします。

世界保健機関（WHO）もワンヘルスデーにコメントを発表し、人々と地球の健康のために「ワンヘルス」対応への投資を強く求めています。

(<https://www.who.int/news/item/03-11-2023-who-urges-investing-in-one-health-actions-for-better-health-of-the-people-and-the-planet>)

紹介情報名

CVM One Health: Protecting Human, Animal and Environmental Health through a Strong Animal and Veterinary Industry.

FDA, CVM, 2023 年 11 月 3 日情報

<https://www.fda.gov/animal-veterinary/news-events/cvm-one-health-protecting-human-animal-and-environmental-health-through-strong-animal-and-veterinary>

（宮崎 茂）

毛髪分析で化学物質曝露量を推定する

私たちが食品や環境を介して曝露される化学物質の曝露量を評価する手段として、血液や尿などの生体成分中の目的物質の測定が行われています。しかし、ビスフェノール A、フタル酸エステル、多くの農薬などは、比較的速やかに私たちの体内から排泄され、また頻繁にこれらの物質に再曝露する可能性があります。このため、特定の時点での血液中或いは尿中の目的物質の分析では、このような物質の長期曝露状況を評価するのは困難です。

そこで、フランス食品環境労働安全衛生庁(ANSES)、ルクセンブルク保健研究所(LIH)、フランス国立産業環境リスク研究所(INERIS)が共同で、毛髪をサンプルとした汚染物質測定の有用性について、ラットをモデル動物として検討しました。彼らは、ビスフェノール A、フタル酸エステル、非フタル酸系可塑剤の DINCH、農薬など 17 化合物の混合物をラットに投与し、毛髪と尿中の親化合物や代謝産物を測定しました。その結果、動物が曝露された 17 物質のうち 14 物質で、曝露量と毛髪で測定された代謝産物の濃度との間に強い相関関係が観察されました。

速やかに排泄される化学物質は、血液採取時にすでに血液中に存在していない可能性があるのに対し、毛髪では、摂取された化学物質がケラチンに付着すると、その痕跡が長期間保持されます。したがって、毛髪分析は長期間にわたる曝露の有用なパラメーターになり得ます。

この研究はラットで行われましたが、毛髪への物質の取り込みは、各化合物の吸収や代謝など、種ごとに異なるパラメーターに依存します。ヒトへ応用するためには、ヒト固有の代謝特性などを踏まえた更なる検討が必要です。

紹介情報名

Hair used as evidence of exposure to certain chemicals.

ANSES, NEWS, 2023 年 11 月 16 日情報

<https://www.anses.fr/en/content/hair-used-evidence-exposure-certain-chemicals>

(宮崎 茂)

野生のサルが「ロンダリング」されることで動物実験が台無しになる可能性がある

カニクイザルは、遺伝的、物理的にヒトに似ているため、感染症研究やワクチン開発において使用されています。実験動物として使用する際には、病原体に感染していないなどの要件を満たす必要がありますが、実験動物の品質に対する懸念が高まっているとする記事が、最近 Nature 誌に掲載されました。

過去 20 年間にわたり、中国は研究用カニクイザルの最大の輸出国でしたが、2020 年からの新型コロナウイルス感染症のまん延を契機に、新型コロナウイルスの感染拡大防止を理由としカニクイザル等の輸出を停止しました。その影響で現在も質の高い研究用サルの世界的な供給量は過去最低で、その価格は高騰しています。このため、研究用サルの密輸業者が暗躍しています。

中国の輸出停止以来、カンボジアが研究用サルの主要輸出国として台頭する一方、野生動物の密輸、無認可の飼育場での飼育などがあると指摘されています。2022 年 11 月には、カンボジアの野生生物当局者が、研究に使用するために数百頭の野生のカニクイザルをカンボジアから米国に密輸した罪で起訴されるなどの事例も出ていますが、その密輸野生動物には適正な飼育環境で飼育した旨の表示がされていたということです。多数の合法的に取引されているサルを隠れ蓑にして、密輸業者は野生のサルを「ロンダリング」しているのです。

野生のサルを医学研究のために密輸することは、倫理的及び法的問題はもちろんのこと、動物実験の結果が無効になるという重大な危険性もはらんでいます。野生のサルは、様々な感染症に罹患している可能性があり、ワクチン研究において、SPF で飼育された動物とは全く異なる免疫反応を引き起こす可能性があります。例えば野生のサルが HIV ウイルスに感染していた場合、サルの免疫システムの変化で、実験用ワクチンの反応を妨げるなどの弊害が起きてしまいます。

この記事では、複数の科学者の、野生のサルが実験動物として紛れ込んでしまうことへの懸念を紹介しています。

密輸・密猟などによる違法な野生サルの取引で、医学の発展に重要な、研究・開の信頼性を損なう事態になることは、絶対に避けなければならないと感じました。

紹介情報名

How wild monkeys 'laundered' for science could undermine research.

Nature **623**, 672-673 (2023), 2023 年 11 月 23 日情報

doi: 10.1038/d41586-023-03533-1

(山崎 晶子)

大規模言語モデル（LLM）の 6 種の応用が医療を変える

言語モデルとは、単語の自然な並び方を高く、不自然な並び方を低い確率で割り当て、自然な文章を目指していくというものですが、大規模言語モデル（LLM）ではより自然な文章を目指すため、活用するデータを大幅に増やし、精度を高めてきました。2022 年後半には、サンフランシスコの OpenAI 社が開発した ChatGPT も登場し、ヘルスケア分野でも LLM への関心が一気に高まり、医療に活用するための研究も盛んに行われています。Nature Medicine 誌 は、6 人の AI 研究者に、LLM が健康にどのような影響を与えているか取材した記事を掲載しています。

① バーチャルナース

慢性疾患患者が 68 万人にも上る米国では、深刻な看護師不足に対応するために、自動音声を使用して患者に話しかけたり、話を聞いたりする慢性期ケア用のバーチャルナース「LLM 看護師」を作製しました。作製にあたって、ケアプラン、医療マニュアルなどから独自のシステムを構築し、また「リアル看護師」と患者役の会話を手本にして、「リアル看護師」のように話す方法について「LLM 看護師」をトレーニングしました。「LLM 看護師」は服薬管理など患者をフォローしますが、あらゆる言語を話し、各患者との会話をすべて記憶します。

② 臨床メモの取り方

臨床医の作業効率向上にも一役買いそうです。診察時の問診内容や記録などから、診断・治療に関するポイントを抽出し要約してくれるので、診断や治療法の選択に要する時間の短縮が叶います。

③ 医薬品の有害事象の検出

電子カルテから情報を自動的に編集・抽出することで医薬品の有害事象の検出の自動化も可能なことから、今後、市販後における医薬品の安全性の監視にも利用が広がります。

④ がん転移の予測

膨大な数のコンピューター断層撮影レポートからがんの進行パターンを抽出、解析し、複数の臓器への転移予測することが可能となりました。がんがどのように進行するか予測して医師に提供することで、よりの絞った治療戦略を立てることも可能になります。臨床試験にとどまらず、既に臨床でも使用されています。

⑤ 健康の社会的決定要因

健康の社会的決定要因とは、個人又は集団の健康状態に違いをもたらす経済的、社会的状況のことですが、2022 年に開発された言語処理アルゴリズムで診察、入院、看護、栄養状態、リハビリテーションなどの臨床記録を分析することで、従来の電子カルテ上の情報だけでは得られなかった、健康の社会的決定要因に関連する有用な情報を臨床医に提供できると期待されています。

⑥ 会話型 AI 診断

AI が高い精度で乳がんのマンモグラフィーを診断精度で分析できることが証明されました。がんのスクリーニング検査と診断を、LLM を利用したチャットボット（自動会話プログラム）と統合することで、臨床医は「システムと会話し、質問をし、アドバイスを求める」ことができます。

新しい技術に「使われることなく」有用に利用して医薬が更なる発展を遂げることを祈ります。

紹介情報名

Six ways large language models are changing healthcare.

Nature Medicine, 2023 年 11 月 30 日情報

<https://www.nature.com/articles/s41591-023-02700-1#article-info>

（山崎 晶子）

編集後記

新動薬情報、2023 年度第 3 号をお届けします。

世界の 15 歳の子どもを対象に、「数学的リテラシー」「科学的リテラシー」「読解力」の 3 分野について 3 年に一度、OECD（経済協力開発機構）が国際学力調査（PISA : Programme for International Student Assessment）を実施しています。今回は新型コロナの影響で予定より 1 年延期され、昨年 4 年ぶりに実施されましたが、このたび結果がまとまり文部科学省より最近発表されました。日本は課題とされていた「読解力」が大幅に改善（15 位→3 位）し、「数学的リテラシー」（6 位→5 位）、「科学的リテラシー」（5 位→2 位）と順位を上げ、参加 81 か国の中で世界トップレベルとなったということです。文部科学省は、コロナ禍でも他国に比べ日本は休校期間短かったことや、資料を読み解きながら本文を解釈する力を得る授業を取り入れるなどの教育現場の取り組み、ICT 環境の整備が進み Web ベースで受ける PISA の試験に慣れたことなどが影響したとみています。

新しい技術を身につける基盤となるリテラシーをしっかりと習得することが、これからの科学の発展を担う次世代に求められる人間像かもしれません。

編集委員長 山崎 晶子

新動薬情報 2023 年 第 3 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