

追加関連論文 (ナisin)

- 1 Puertollano MA, Gaforio JJ, Galvez A, de Pablo MA, Alvarez de Cienfuegos G. Analysis of pro-inflammatory cytokine production in mouse spleen cells in response to the lantibiotic nisin. *Int. J. Antimicrob. Agents* (2003) 21: 601-603.

Balb/c マウスにナisin 2×10^6 、 4×10^6 IU/kg (50、100mg/kg 飼料*) を 4、7 又は 15 週間混餌投与。全ての投与群で IL-6 は 4 週間後に減少したが、15 週間後では増加し、TNF- α は 4 週間後に増加したが、15 週間後には対照と比較して安定化した。また、IFN- γ はナisin 投与により影響を受けなかった。以上のデータから、ナisin は免疫系への影響に重大な働きをするものではなく、食品への使用は安全と考えられる。

※ JECFA の「PRINCIPLES FOR THE SAFETY ASSESSMENT OF FOOD ADDITIVES AND CONTAMINANTS IN FOOD」AnnexV (1987) から、マウスの食餌中濃度の換算係数 1ppm=0.150mg/kg 体重/日を採用すると、7.5、15mg/kg 体重/日に相当。

- 2 de Pablo MA, Gafono JJ, Gallego AM, Ortega E, Galvez AM, Alvarez de Cienfuegos, Lopez G. Evaluation of immunomodulatory effects of nisin-containing diets on mice. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* (1999) 24: 35-42.

ナisin の Balb/c マウスの免疫系への影響についての研究。短期間のナisin (50、100mg/kg 飼料*) 投与で、ナisin は CD4 及び CD8T 細胞の増加、B 細胞の減少を誘導した。長期間の投与後、T 細胞は通常のレベルに回復し、B 細胞も低用量では通常のレベルに回復した。100 日間の長期間投与後、マクロファージ/単球は明らかに増加した。

※ JECFA の「PRINCIPLES FOR THE SAFETY ASSESSMENT OF FOOD ADDITIVES AND CONTAMINANTS IN FOOD」AnnexV (1987) から、マウスの食餌中濃度の換算係数 1ppm=0.150mg/kg 体重/日を採用すると、7.5、15mg/kg 体重/日に相当。

- 3 Fowler CG. Toxicology of nisin. *Food Cosmet. Toxicol.* (1973) 11: 351-352.及び Shtenberg AI. Toxicity of nisin. *Food Cosmet. Toxicol.* (1973) 11: 352.

Shtenberg, Ignat'ev. *Food Cosmet. Toxicol.* (1970) 8: 369-380 (資料 No.5-10) に関して、対照群における高い死亡率等の矛盾点等を指摘する"Letter to the Editor"及びそれへの返信。返信において、ナイシンに最も感受性の高い動物は、離乳したばかりのマウス (体重 8-10g) との記載あり。

- 4 Shillinger Yul, Bogoroditskaia VP, Osipova IN. Hygienic characteristics of a Soviet-made preparation nisin -an antibiotic employed for preservation of food products. *Vopr. Pitan.* (1969) 28: 44-48.

3に引用されていた論文。マウスを用いたナイシン (イギリス製及びソビエト製) の反復投与毒性試験において、両者に本質的な相違はみられなかった。慢性試験の結果、ナイシン (ソビエト製) を投与した 230mg/kg 体重投与群において、雌に死亡動物があったこと、肝臓 GPT 活性の変化がみられたことから、230mg/kg 体重を最小影響量とし、安全係数 50 をとってナイシン (ソビエト製) の ADI は 4.6mg/kg 体重/日 (イギリス製ナイシンに換算して 3mg/kg 体重/日*) であるとしている。

※精製ナイシンとしておおよそ 0.06 ~ 0.075mg/kg 体重/日に相当する。

- 5 Ignatiev AD. Experimental materials contributive to hygienic characterization of combined effects produced by some chemical food preservatives. *Vopr. Pitan.* (1965) 24: 61-68.

3に引用されていた論文。マウス及びラットを用いた二硫化ナトリウム、安息香酸、ソルビン酸及びナイシンの単独及び組み合わせの 8 ~ 18 ヶ月間及び 3 ヶ月間反復投与毒性に関する研究。ナイシン (イギリス製) 投与により、マウスで摂餌及び摂水量の増加、体重増加 (雄) 及び生存率の低下がみられた。

- 6 Rada V, Dlabal J. Susceptibility of bifidobacteria to nisin. *Lett. Appl. Microbiol.* (1998) 26: 123-125.

17 のビオフィズス菌のナイシンに対する感受性又は抵抗性について検討。最小阻止濃度は 4.88 ~ 10000IU/ml と非常に幅広かった。一般的に、購入した株よりも糞中から単離した株の方が抵抗性があった。

- 7 Gravesen A, Sorensen K, Aarestrup FM, Knochel S. Spontaneous nisin-resistant *Listeria monocytogenes* mutants with increased expression of a putative penicillin-binding protein and their sensitivity to various antibiotics. *Microb. Drug Resist.* (2001) 7: 127-135.

食品の保存目的に使われるナイシンのようなバクテリオシンの使用に関しては、耐性や抗生物質との交叉耐性の可能性がある。ペニシリン結合タンパクの発現量が増加したナイシン耐性 *Listeria monocytogenes* 変異株等のいくつかの抗生物質への感受性を調査した結果、 β -ラクタム系抗生物質への耐性を誘発しなかった。しかしながら、今回の研究は、同様の耐性メカニズムをもつものを選択したものであって、ナイシンの耐性はいくつかのメカニズムにより獲得されるため、ナイシンと抗生物質の交叉耐性に関する一般的な結論を示すものではない。

- 8 van Schaik W, Gahan CG, Hill C. Acid-adapted *Listeria monocytogenes* displays enhanced tolerance against the lantibiotics nisin and lactacin 3147. *J. Food Prot.* (1999) 62: 536-539.

Listeria monocytogenes 細胞は環境ストレスの変化とそれに続く pH5.5 の酸に適応する。適応細胞はナイシンに対する耐性も増大する。ナイシン濃度 100 及び 200IU/ml で、酸適応細胞の生存率は、非適応細胞に比べ約 10 倍であった。

- 9 Bouttefroy A, Milliere JB. Nisin-curvaticin 13 combinations for avoiding the regrowth of bacteriocin resistant cells of *Listeria monocytogenes* ATCC 15313. *Int. J. Food Microbiol.* (2000) 62: 65-75.

ナイシン及びカルバチシン 13 は *Listeria monocytogenes* ATCC15313 に対し殺菌作用を示す。しかし、その作用は一時的で、生き残った株は親株より耐性を有する。ナイシンとカルバチシン 13 の間では交差耐性はみられなかった。