

日本細菌学会 関東支部ニュース

第38号

第84回日本細菌学会関東支部総会のご案内

本誌第37号、日本細菌学会雑誌56号(2)及び、関係教育機関、研究所に配付させて頂きましたポスター等でお知らせしておりました第84回日本細菌学会関東支部総会の開催が近づいて参りました。演題申し込みは既に締切りました(8月20日)が総会参加、予稿集、懇親会は当日も受け付けておりますので多くの方々の参加をお待ちしております。今回の特別講演ではお知らせしておりますBritta Wahren教授以外に、米国FDA室長Dennis Klinman博士の講演も決まりました。特別講演、シンポジウムの最終演題名及び、スケジュールも確定しましたので以下のとおり再度ご案内致します。プログラムは現在作成中で11月上旬郵送予定となっております。

I. 期日：平成13年11月26日(月)、27日(火)

II. 会場：神奈川県民ホール

(小ホール、大会議室)

〒231-0023 横浜市中区山下町3-1

(JR京浜東北線石川町又は関内駅より徒歩15分)

III. プログラム：

1. 特別講演

(26日13:40-14:40)

「赤痢菌の粘膜感染におけるタイプⅢ蛋白分泌機構とエフェクターの働き」

笹川千尋教授 東京大学医科学研究所

(27日13:00-15:00)

「HIV genes and proteins combined with CpG motifs from bacteria」

Britta Wahren教授

スウェーデン カロリンスカ研究所

横浜市立大学医学部細菌学教室 奥田 研爾



「Therapeutic applications of CpG oligonucleotides」

Dennis Klinman博士 米国 FDA室長

2. シンポジウム

(26日14:40-16:40)

「細菌の病原因子のコントロール」

野田公俊教授、山本友子教授 千葉大学

(27日10:00-12:00)

「飼料添加(成長促進) 抗生物質と耐性菌」

太田美智男教授 名古屋大学

(27日15:00-17:00)

「DNAワクチンをめぐる話題」

小出幸夫教授 浜松医科大学、

奥田研爾教授 横浜市立大学

収容人数450人と250人の2つの会場を使い、小ホールでは特別講演とシンポジウムを、大会議室では一般講演を行う予定であります。会場周辺は、横浜観光の一大スポットとなっております。懇親会は県民ホールの展望レストランを予定しております。横浜港の夜景をお楽しみ下さい。会員各位、できる限り多くの

先生方の御参加を心よりお待ちしております。

関東支部総会後の28日は日石横浜ビルにてICD講習会、28・29日はヴィアマーレ横浜にて第18回よこはま21世紀フォーラム（入場無

料）が開催されます。フォーラムにはDr. Mossもいらっしゃいます（詳細は<http://www.yokohama-cu.ac.jp/tokusyu/forum21/2001/index.html>）。どうぞ御参加下さい。

研究所紹介

ヤクルト中央研究所

ヤクルト中央研究所 取締役所長代理 田中隆一郎

ヤクルト中央研究所のルーツは、ヤクルトの創業者、故代田稔先生〔1899～1982、京都帝国大学医学部、細菌学教室助教授〕の京都市内の自宅兼研究所です。世は高度成長の1967年（昭和42年）、研究領域の拡大と施設の充実のため研究拠点を京都から東京の国立に移転しました。御承知のように国立市は一橋大学に代表される国内有数の文教都市で、わが研究所はその南西部のまだ青々とした水田が広がる、貴重な田園風景の中にあります。中央高速道に並行する6,000坪強の敷地内に順次各種研究棟や図書厚生棟が新設され、研究所員の数も250名まで膨れ上がりました。

研究所の創立理念は予防医学であり、故代田先生の“健腸長寿”と“たばこ1本、はがき1枚”の言葉に象徴される、腸内細菌叢の改善を通して健康、長寿になること、また誰もがそれを享受できるものであることを志向しています。日常の研究活動は食品、医薬品、化粧品の開発研究とそれを支える基礎研究部門および試験研究、安全性部門のように広範にわたって行われています。因みに昨年度の研究活動は、学会報告83件、論文62編、特許62件のように所員一同かなりの頑張りを見せています。

食品の研究は食を通じての生活習慣病の予防が最重点の課題であり、従来の乳酸菌、ビフィズス菌を用いた発酵乳製品の飲用意義の研究から、さらには機能性を持つ新しい食品素材の探索まで守備範囲を広げています。最近の発酵乳製品の飲用意義に関する研究から、発ガンリスクが高い低NK活性のヒトへの乳酸菌飲料の投与はNK活性のレベルを上げること、習慣的な乳酸菌飲料の摂取は膀胱発ガンのリスクを下げることなどの疫学的研究が

外部研究機関からもたらされました。動物実験では乳酸菌の投与が、Th1/Th2のバランス維持に働くことを明らかにしており、免疫調節作用を基にしたアトピーやアレルギー性疾患、自己免疫疾患への臨床応用の可能性を探っています。また、幼弱ウサギモデルでのO157感染防御に乳酸菌の投与が単なる菌の抑制のみならず、O157の菌体および毒素に対する特異的IgA抗体価を上昇させ感染予防に有用なことも明らかになり、分子レベル、遺伝子レベルでのメカニズムの解明が課題となっています。

発酵乳製品以外にも、糖尿病予備軍の食後血糖上昇調節作用を認めたグアバ葉ポリフェノールを有効成分とするお茶、審美麗茶を世に出しました。ポリフェノールのαグルコシダーゼ活性阻害作用がその主たる機序です。お陰様で好調な売れ行きでうれしい悲鳴を上げています。

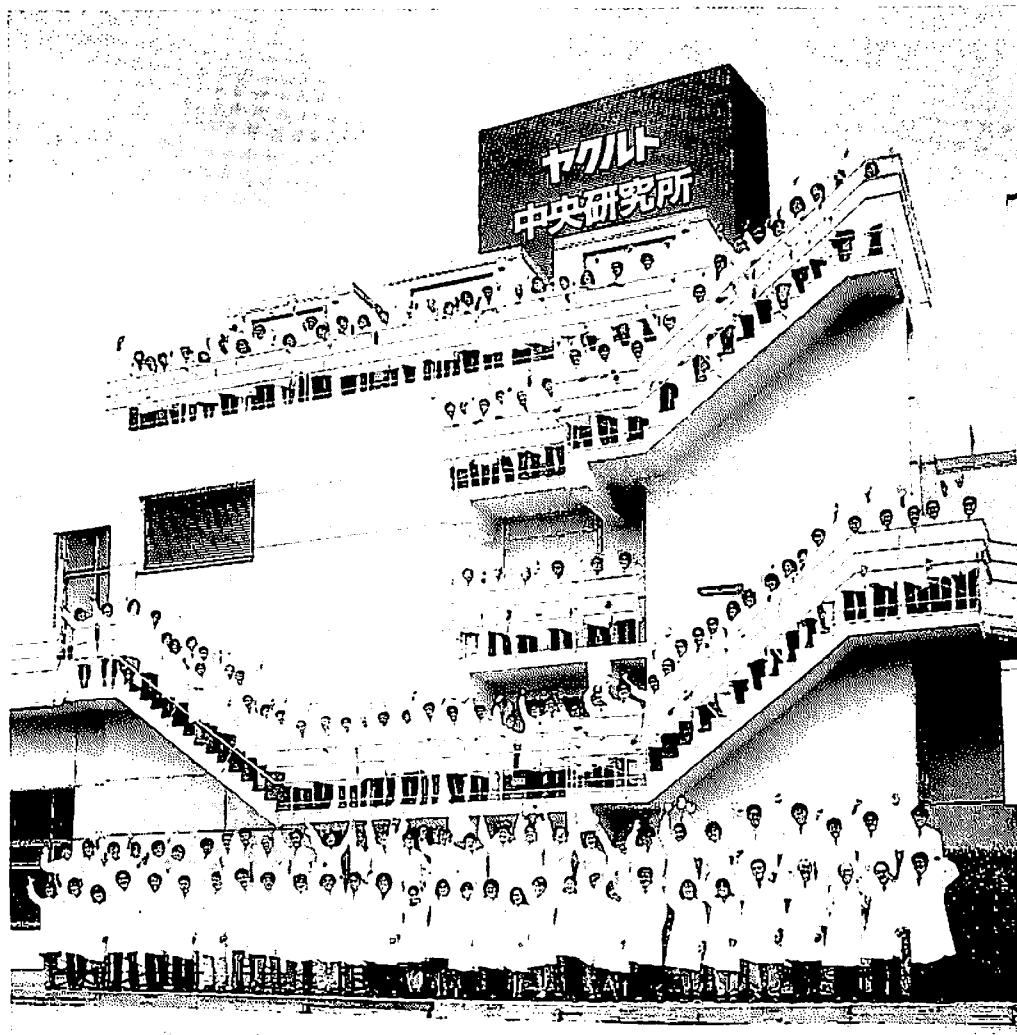
医薬品の研究分野では日本発のガンの化学療法剤“カンプト注”の開発があります。もとは中国原産の喜樹から抽出したアルカロイドで、作用機作はDNA合成阻害（トポイソメラーゼⅠ）です。従来の抗がん剤に比して肺がん、大腸がんの高い有効性が認められ、画期的な抗がん剤としてアメリカではFDAから超スピードで許可が得られました。現在欧米では大腸がんのファーストラインの承認を受け海外主導で使用されています。私どもの基礎研究分野の中核である腸内フローラ研究はその方法論に於いて今や大きな転換点に立っています。すなわち培養なしでの腸内フローラ分析法の開発で、これは19世紀末のパスツール、コッホ以来の伝統的な培養法によって変わる細菌認識法の革命とも言える状況で

す。私どもの研究所では、大便から抽出したDNAを標的に腸内フローラ構成菌の菌属、菌種特異的なプライマーをそろえ、定量的PCR法でフローラ構成を解析する自動化システムを開発しています。装置はDNA自動抽出機、自動分注装置（プライマー、DNA、PCR試薬等）、定量的PCR装置からなり、ロボットにより出来るだけ人手をかけない設計になっています。本格的にこの装置が稼働すれば24時間連続運転で32検体から同時に100種以上（3,200株）の菌が遺伝子レベルで同定されることとなります。いずれ自信を持って細菌学会の皆様にもご披露したく思っています。

“プロバイオティクス”の用語をご存知でしょうか。“腸内フローラのバランスを改善

することによって、宿主に有益な作用をもたらす生きた微生物”をプロバイオティクスと称し、残念ながらヨーロッパ発の概念かごときになっています。抗生物質、アンチバイオティクスに対比する概念で、腸内フローラと宿主の共生関係を適切に維持することが健康維持に重要とのコンセンサスが根底にあります。私どもヤクルト企業の創業の原点はまさしくここにあり、ようやく欧米諸国がここに辿り着いたとの自負もあります。

さて、学会の皆様におかれましては21世紀の細菌学はどのように進展していくとお考えでしょうか。皆様方の英知を頂きたく、いつでも門戸を開けて歓迎いたしますので、武蔵野の面影を残す懐かしい景色を楽しみながらお気軽にお遊びにお出てください。



フォーラム

前回のフォーラムに引き続き、「ゲノム研究の現状とこれから」のパート2を特集いたしました。*Bacillus subtilis*, *Chlamydomonas reinhardtii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma*および創薬に関するゲノム研究について、専門の先生方に執筆を依頼しました。
(編集委員会)

*Bacillus subtilis*ゲノムのポストゲノムは？

摂南大学薬学部 渡部一仁

1. はじめに

枯草菌 *Bacillus subtilis* は、大腸菌などと比べて大きな特徴として、生育環境の劣化に対応して細胞内部に芽胞（孢子、スポア）を形成する。芽胞は極めて高い耐久性を示し、劣悪な条件下でも休眠状態を維持して生命の保持をはかるが、ひとたび環境が好転すると発芽し、栄養増殖を再開する。この際、形態的・生化学的に劇的な変化と、複雑な遺伝情報の発現調節が働いている。これは単細胞生物分化のモデルケースとして格好の材料であり、古くから研究されている。

日本と欧州の研究グループを中心とする国際協同研究により、共通のコンセプトに基づいて枯草菌ゲノム 4.2Mb の全塩基配列が決定され、その全容が1997年末に発表された（文献1）。その結果、枯草菌ゲノムは約4,100の蛋白質をコードしている事、既知データベースとの照合から約半数の遺伝子は未同定の機能未知遺伝子である事が明らかとなった。

2. ポストゲノムでの課題

ポストシーケンス時代の課題として、いくつかの標的が設定されているが、本稿では以下に焦点を合わせて現状の概観と、今後について展望する。なお、本稿は、著者が研究分担として参画している平成12年度スタートの科学研究費特定領域研究C「ゲノム生物学」において展開されている内容（参考文献2）を中心としてまとめた。

(1) 未同定遺伝子の機能解析

第一に、未同定遺伝子の機能解析があげら

れ、未知遺伝子破壊変異株のバンクが作成されている。枯草菌は形質転換能を有しているために、外部からDNAを導入し、相同組換えによりゲノムを改変することが容易である。これを利用して、系統的な手法により遺伝子破壊変異株が作成されている。最近ほぼ全ての作業が完了し、現在これらの破壊株を用いて日本と欧州の共同プロジェクトにより機能のチェックが行われている。現時点で、芽胞形成に関与する遺伝子や枯草菌に特有な物質代謝やDNA複製、転写に関与する遺伝子などが多数見出されている。近い将来、全遺伝子の機能が解明されるはずであり、枯草菌が枯草菌として生存するために必要最小限の必須遺伝子セットの全容が明らかになることが期待される。

(2) 枯草菌転写制御ネットワーク全体像の解明

遺伝子アレイ技術を利用して、枯草菌の遺伝情報発現の転写産物レベルでの動態解析が行われている。枯草菌の転写制御では、大腸菌などで見られる機構と共通した機構と、枯草菌に固有の機構が機能している。枯草菌の転写制御は、DNA結合蛋白質（シグマ因子、2成分制御の応答制御因子、HTH蛋白質）などが支配するレギュロン発現の総体と考えられている。従来、これらの制御因子は個々の対応、あるいは限定された範囲内での相互作用について主に研究されてきたが、全ての因子相互間の全体像は解明されていない。そこで、種々の生育条件下（各種の糖やストレスなど）での転写制御因子の発現についてDNAマイクロアレイによる解析と、発現遺

伝子のクラスタリングに向けての研究が着手されている。

(3) 細胞表層・細胞膜を介した環境との相互作用ネットワークの解明

細胞表層・細胞膜は環境変化やストレス応答のアンテナとしての機能を果たしている。また、細胞膜は有用物質の取込み機能と、有害物質の排出機能や、特定蛋白質の分泌機能を有している。ゲノム情報を基盤として、2次元電気泳動、ペプチドシーケンサー、MALDI TOF MASSの手法などを用いてプロテオーム解析が開始されており、細胞表層と細胞膜を構成する蛋白質の網羅的同定と機能解析が行われている。

例えば、枯草菌を低濃度の各種の糖を含む最小培地で培養し、培地に分泌された蛋白質を解析したところ、現在までに約30スポットが検出され、そのいくつかは本来膜を構成する蛋白質であると推察されている。また、分泌装置の欠損株を用いた検討などから、枯草菌の菌体外蛋白質は150～180種類から構成されると推定されている。

GFP蛋白質との融合体を用いた検討から、表層蛋白質の一員である細胞壁溶解酵素の膜局在化も検討されており、溶解酵素のCwlEは細胞の両端に分布し、CwlFは新たに形成されつつある隔壁部分に主に局在していた。

さらに、薬剤耐性に関する機構として、多剤排出蛋白質(MDR)の機能解析も行われている。現在、これに関与する新たな遺伝子群が発見されており、その詳細な機能が解析中である。

(4) 枯草菌細胞分化の遺伝子ネットワークの全体像の解明

枯草菌の芽胞形成は、時間と空間の三次元的な極めて複雑な機構により制御されている。現在までに150個以上の遺伝子が芽胞形成に関与していると報告されているが、未知遺伝子破壊株の機能解析を通し芽胞形成に関与する遺伝子群が新たにカタログに追加されつつ

ある。

枯草菌芽胞が示す強い抵抗性の発現には最外層構築物の芽胞殻(スポアコート)が重要な働きをしている。スポアコートは数十種類の蛋白質から構成されており、これらは芽胞形成の固有の時期に生合成され、各成分の相互作用を経て、前駆芽胞(フォアスポア)表面にアセンブリーしていく。この過程では、蛋白質の生合成に対する転写制御と翻訳後修飾、蛋白質・蛋白質インターアクションなど複雑なネットワークが働いていることが予想され、事実そのいくつかは我々の研究室での最近の研究で明らかにした。例えば、ゲノムプロジェクトで存在が明らかにされた*yabG*遺伝子はスポアコート蛋白質のYabGをコードしており、スポアコート構成蛋白質のYrbAを基質とするプロセッシングと分解に関与することを明らかにした。さらに、SpoIVAがスポアコートに組み込まれていく過程にもYabGが関与していることを明らかにした。(参考文献3)。現在、スポアコートをコードする遺伝子を多数単離しており、これらの遺伝子とその産物の網羅的な解析を行い、スポアコート層のアセンブリー機構のモデル化を試みている。

参考文献

1. Kunst, F. *et al.* Nature, 390:249-256, 1997.
2. 文部科学省科学研究費特定領域研究C「ゲノム」4領域 2000年度報告書、p236-243、2001.
3. Takamatu, H., Watabe, K. *et al.* FEMS Microbiol. Lett. 192:33-38, 2000.

「ゲノム研究の現状とこれから」

Chlamydomonas reinhardtii」

山口大学医学部医学科

生殖・発達・感染医科学（微生物学）講座

白井睦訓

Chlamydia (*Chlamydomonas*と最近改称された) *pneumoniae*はヒトの肺炎の原因菌であるのみならず、最近では動脈硬化に関与していることが明らかとなってきた。

1. *C. pneumoniae*の全ゲノム配列の特徴

我々の研究グループは1昨年*C. pneumoniae* 日本株J138の全ゲノムの塩基配列を決定した^{1,2}。現在までに*C. pneumoniae*の3株^{1,3,4}と*C. trachomatis*の2株^{4,5}の全ゲノム配列が既に報告されている。*C. pneumoniae*の日本株(J138)²は1個の環状染色体を持ち、ゲノムサイズは1.2 Mb、ORF (open reading frame) 数は1,069個であった。寄生性細菌のゲノムは小さなサイズであることが多く、宿主細胞に代謝の一部を依存する寄生性の獲得により、不要となった多くの遺伝子が欠落した結果と考えられている。なお、*C. pneumoniae* J138のゲノムに関する情報は、ホームページ上で公開されている (<http://w3.grt.kyushu-u.ac.jp/J138/>)。

2. *C. pneumoniae*の病原性に関わる遺伝子

*C. pneumoniae*と*C. trachomatis*のゲノム配列にはⅢ型分泌系 (Type III secretion system) の遺伝子群がある。Ⅲ型分泌系は細菌のタンパク質分泌機構の1つで、エルシニア属、サルモネラ属、緑膿菌、赤痢菌などに保存されている。これらの細菌のⅢ型分泌系はゲノム上、もしくはプラスミド上の1カ所に集中しているが、クラミジアではゲノム上の3つの領域に分散している。また、他の細菌と異なり、クラミジアのこの分泌系はGC含量に明確な差異がないことから、長い時間をかけてクラミジアに定着したと考えられる。クラミジアでも、分泌系の構造物として封入体膜に突き刺さるニードル状の構造物

が電子顕微鏡で確認されており、この分泌系により輸送されると示唆されているクラミジアのタンパク質は、封入体膜に局在するIncタンパク質とⅢ型分泌系の遺伝子群に含まれるタンパク質のみである。クラミジアの外膜に存在するタンパク質として、outer membrane protein (Omp)とpolymorphic outer membrane protein (Pmp)が知られている。*C. pneumoniae*のompとpmp遺伝子の数は、いずれも*C. trachomatis*より多い。特に、pmp遺伝子はファミリーを形成し、*C. trachomatis*には9個、*C. pneumoniae*では28個もあり、*C. pneumoniae*が*C. trachomatis*とは異なる病原性に関与することを示唆している。Incは封入体膜に局在するタンパク質で、封入体膜上で確認された約10個のInc間の配列相同性は低いが、共通の特徴としてN末端に約50残基の連続した疎水性領域がある。このような疎水性領域をもつORFが*C. pneumoniae*では機能未知遺伝子の中に53個あるが、他の細菌ではほとんど見られない。

また、クラミジアゲノムには真核生物クロマチンの転写制御に関連するドメインが2個 (SET、SWIB)見つかった。これらのドメインを含むORFがある細菌ゲノムはクラミジアのみである。SWIBドメインはTopoisomerase IのC末端に融合しており、真核生物特有のドメインが細菌のORFに融合している稀な例である。クラミジアにおけるクロマチン関連のドメインの機能は全く不明である。クラミジアの感染から分裂における核の濃縮・脱濃縮に関与している、あるいは宿主細胞に分泌されている可能性もある。

3. クラミジアの代謝

クラミジアは“energy parasite”と呼ばれるように宿主細胞への依存性が高いと予想されていた。DNA、RNA、タンパク質の合成では*C. pneumoniae*はDNAの複製、転写、翻訳など増殖のための基本的な遺伝子群を持っている。ただし大腸菌で染色体分離に関わる

topoisomerase IVは存在しない。DNA修復の経路も存在する。転写を触媒するRNA polymeraseは、core subunit ($\alpha 2\beta\beta'$)の他に、3つの σ subunit (σ^a , σ^b , σ^c)が見つかった。ATP取り込みとATP合成(糖代謝)では、その増殖に必要なATPをATP/ADP translocaseを使って宿主から取り込んでいる。*C. pneumoniae*は、*C. trachomatis*と同様に2つのATP/ADP translocase (Npt1, Npt2)を持つ。グルコースの取り込みについては細菌に特徴的なPTSシステムの遺伝子を持つ。また、TCA回路はない。ただし、 α ケトグルタル酸からオキサロ酢酸までを触媒する酵素のみ存在する。クラミジアにF₀F₁-type ATPaseはないが、H⁺をくみ出すポンプとして知られているV-type ATPaseが存在する。

4. *C. pneumoniae*のポストシーケンス解析

我々は、クラミジアが宿主からATPを取り込むという特異なアデニンヌクレオチド代謝を行う上で鍵となる酵素“アデニル酸キナーゼ”(adenylate kinase, AK; [ATP+AMP \leftrightarrow 2ADP]の化学反応を触媒する)をポストシーケンスの一環として解析した⁶⁾。*C. pneumoniae*のAK (AKcpn)を精製して生化学的解析を行った結果、AKcpnは大腸菌のAK (AKeco)と比較すると、AMPに対する親和性は非常に低かった。さらにAKcpnの亜鉛結合ドメインを決定し、亜鉛の結合状態が酵素の熱安定性やrefoldingに関係することを解明した。クラミジアはATP/ADP translocase (Npt1)によって取り込んだ一部のATPを使ってAKcpnがADPを供給し、効率よくATPを取り込むことができると考えられる。他方、我々は、*C. pneumoniae*の全ORFをスポットしたDNAマイクロアレイを作製し、*C. pneumoniae*の転写産物の網羅的解析を行っている。また、*C. pneumoniae*に感染したヒトの細胞内での遺伝子発現の変化もマイクロアレイを用いて解析中である。

*C. trachomatis*にはなく*C. pneumoniae*にある特異的なORFは196個あり、ゲノム上でこれら種特異的なORFは複製終結点の付近に多く見られた。これらORFの大部分は機能未知であるが、*C. pneumoniae*の特性に関与すると考えられることから、その遺伝子産物の構造シミュレーションを進めている。

謝辞

このプロジェクトのJapan Consortiumの共同研究者の皆様と日本学術振興会未来開拓事業の支援に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Shirai, M. *et al.*: Comparison of whole genome sequences of *Chlamydia pneumoniae* J138 from Japan and CWL029 from USA. *Nucleic Acids Res.* 28(12):2311-2314 (2000)
- 2) Shirai, M. *et al.*: Comparison of Outer Membrane Protein Genes omp and pmp in the Whole Genome Sequences of *Chlamydia pneumoniae* Isolates from Japan and the United States. *J. Infect Dis.*, 181(Suppl3):S524-S527. (2000)
- 3) Kalman, S. *et al.*: Comparative genomes of *Chlamydia pneumoniae* and *C. trachomatis*. *Nat. Genet.* 21(4):385-389 (1999)
- 4) Read, T. D. *et al.*: Genome sequences of *Chlamydia trachomatis* MoPn and *Chlamydia pneumoniae* AR39. *Nucleic Acids Res.* 28(6):1397-1406 (2000)
- 5) Stephens, R. S. *et al.*: Genome sequence of an obligate intracellular pathogen of humans: *Chlamydia trachomatis*. *Science* 282(5389):754-759 (1998)
- 6) Miura, K. *et al.*: Cloning and characterization of adenylate kinase from

Chlamydia pneumoniae. J. Biol. Chem.
276(16):13490-13498 (2001)

結核菌のゲノム研究と将来展望

大阪市立大学大学院医学研究科感染防御学

小林 和夫

全世界では約20億人(全人口の1/3)が結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)に既感染、毎年800万人が結核を発病、200万人が死亡し、有病者は2,200万人である。今後10年間、少なくとも、8,000万人が発病、200万人が死亡することが推定されている。

日本(1999年)では年間4.8万人が結核を発病し、2.9千人が死亡し、有病者は5.5万人、結核は単一病原体による感染症として、世界最大である([http://www.stoptb.org/tuberculosis/index.html#TB Facts](http://www.stoptb.org/tuberculosis/index.html#TB_Facts)、http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1209/h0922-1_11.html)。結核は世界的に増加傾向を示している再興感染症(<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/hostdefense/ITLectApr01.html>)であり、1993年に世界保健機関、1999年に厚生省(現 厚生労働省)が「結核緊急事態宣言」を発表、結核問題を再認識し、結核制圧対策の強化に取り組んでいくことを提言している(<http://www.who.int/gtb>、<http://www.jata.or.jp/rit/rj/9907kinkyu.html>)。

結核菌の発見以来、100年以上が経過し、*M. tuberculosis* H37Rvの全ゲノム塩基配列が解明された(Nature 393: 537-544, 1998、<http://www.pasteur.fr/recherche/unites/Lgmb>、<http://www.tigr.org>)。今後、遺伝子解析を基盤とした科学的戦略が推進され、分子/遺伝子標的を視点とした新規診断法、抗結核薬の開発、薬剤耐性獲得機構の解明や新規ワクチン開発が展開されるであろう。本稿では、結核菌ゲノムに関連した話題を提供したい。

結核菌ゲノム：約4.41Mbから構成され、

蛋白をコードしている遺伝子は4,000存在し、遺伝子および蛋白発現における重複、さらに、多様性が判明している。蛋白の機能について、44%の全容と40%の一部が既に解明され、残りの16%が未知である。すなわち、ポストゲノム解析として、機能解析は限定されているため、*Mycobacterium tuberculosis* Structural Genomics Consortium (<http://www.doe-mbi.ucla.edu/TB>)が遺伝子-蛋白-構造-機能解析を始動している。判明している結核菌ゲノムの特徴として、脂質/脂脂肪酸代謝に関与した酵素をコードした遺伝子が250以上存在している(大腸菌：50遺伝子)。結核菌の生物学的特徴である脂質成分が豊富であることをゲノム解析からも立証された。従来の脂質生化学的解析に加え、今後、“lipogenomics”が発展することであろう。

病原性：結核菌は食細胞など宿主感染防御機構から逸脱することにより、長期間生存/潜伏感染(latency)し、その結果、内因性再燃を惹起、発病に至る。結核菌ゲノム情報はこの機序の解明にも貢献している。トリカルボン酸回路における重要な酵素であるisocitrate lyase (icl)は脂質からアデノシン三リン酸(ATP)を生成し、結核菌のエネルギー代謝に貢献している。通常、結核菌のATP産生系は糖代謝に依存しているが、isocitrate lyaseは脂質に富む結核菌(好気性)が宿主防御応答表現、すなわち、低酸素環境である乾酪性肉芽腫病変内での生存、潜伏に関与している。必然的に、これら病原性関連遺伝子や蛋白は新規抗結核薬の分子・遺伝子標的となる。

抗酸菌属や結核菌群の遺伝子比較：現在、抗酸菌属の結核菌とらい菌(約3.27Mb, Nature 409: 1007-1011, 2001、<http://www.tigr.org/tigr-scripts/CMR2/GenomePage3.spl?database=ntml01>)の全ゲノムが解読されている。さらに、*M. bovis*、bacille Calmette-Gu_rin (BCG)、*M. smegmati*

s、*M. paratuberculosis*、*M. marinum*、*M. ulcerans*や*M. avium*などの抗酸菌のゲノム解析も進行中である (<http://www.tigr.org>)。結核菌群で、結核菌と BCG の比較遺伝子解析結果から、欠損領域 (RD) が判明した。すなわち、RD1 は結核菌群に存在するが、BCG で欠損しているため、この領域の遺伝子情報や発現蛋白 (early secreted antigen target-6: ESAT-6、culture filtrate protein __10: CFP-10、これらの蛋白は強力な T 細胞抗原である) は新規診断法や成分ワクチンの開発に寄与するであろう。例えば、結核菌感染者や BCG 接種でツベルクリン皮内反応 (TST) が陽性化し、両者の鑑別は困難であるが、RD1 領域情報を活用することにより、鑑別可能となる。

分子疫学：感染症制圧の原則は、感染源／病原体対策、感染経路対策と感受性対策であるが、結核菌遺伝子情報は感染源／病原体や感染経路対策にも寄与している。結核菌ゲノムに存在する挿入配列 (IS6110) を利用した restriction fragment length polymorphism (RFLP：DNA指紋解析) により、感染源の解明、再感染と内因性再燃の区別、流行株や薬剤耐性菌の解析、細菌検査室における汚染などに威力を発揮している。

薬剤耐性：抗酸菌のみならず、抗微生物薬耐性病原体感染症は世界的課題である。一般的な抗結核薬として、isoniazid (INH)、rifampicin (RIF)、ethambutol や pyrazinamide が用いられているが、特に、最も強力な抗結核薬である INH (関連遺伝子：katG、inhA) および RIF (rpoB) に同時耐性である多剤耐性結核菌は結核対策において障害となっている。ゲノム情報は、耐性獲得機序の解明のみならず、耐性菌の迅速診断、感染源対策にも有用である。

新規ワクチン開発：現行抗結核ワクチンである BCG は、乳幼児結核 (播種性) の発病予防には有効であるが、成人型肺結核に対す

る予防効果や反復接種の有効性は疑問視されている (<http://www.who.int/vaccines/intermediate/tuberculosis.htm>)。従って、成人型肺結核に対する抗結核ワクチン開発は急務の課題であり、ゲノム情報を利用した安全で有効なワクチン開発 (遺伝子組み換え BCG、弱毒結核菌、成分ワクチン、DNA など遺伝子ワクチンなど) が推進されている。現在、150 以上のワクチン候補の動物実験が進行しており、それらの効果や安全性に関する評価が集積しつつある (<http://www.cvms.colostate.edu/microbiology/tb/top.htm>)。

結核菌ゲノム研究は、結核菌の生物学、宿主感染防御、結核菌-宿主関係の理解のみならず、世界最大の感染症である結核の制圧戦略、すなわち、疫学 (発生動向)、診断、治療や予防に多大な衝撃を与えている。これらの成果を基盤として、安全、かつ、有効な制圧戦略が開発され、人類の健康に寄与することが期待される。

参考文献

1. Domenech, P., C.E. Barry, III, and S. T. Cole. 2001. *Mycobacterium tuberculosis* in the post-genomic age. *Curr. Opin. Microbiol.* 4: 28-34.
2. Kato-Maeda, M., P.J. Bifani, B.N. Kreiswirth, and P.M. Small. 2001. The nature and consequence of genetic variability within *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Invest.* 107: 533-537.
3. Young, D.B. 2001. A post-genomic perspective. *Nat. Med.* 7: 11-13.

マイコプラズマゲノムの特徴

—小型化と抗原変異

国立感染症研究所・安全性研究部

佐々木裕子

マイコプラズマの属するMollicutes綱は、進化系統樹上ではBacillusに近いが、細胞壁を欠き、様々な形態（フラスコ状、フィラメント状、ラセン状等）を呈する自己増殖能を有する最小の微生物である。Mollicutesに属するすべての細菌は、寄生性で、かつ固有の宿主（ヒト、偶蹄類、奇蹄類、齧歯類、鳥類等）を有する。宿主への適応の過程で、不必要な遺伝子を棄ててゲノムサイズを小型化してきたと考えられている。ヒトの非リン菌性尿道炎の原因とされる*M. genitalium*のゲノムサイズは約580 kb（483個の予想coding regions）で、自力増殖する生物として最小のサイズである（1995年、*H. influenzae*に続き、細菌の中では2番目に全ゲノム配列が決定された）。異型肺炎の起原因菌*M. pneumoniae* 816 kb、ヒトの泌尿器から分離される*Ureaplasma urealyticum* 752 kb、齧歯類の肺炎起原因菌*M. pulmonis* 964 kbといずれも1 Mbを越えない。小さいゲノムサイズというMollicutesの特徴は、生物の生存に必須な遺伝子は何かという問いを考えるのに好都合で、ゲノム配列決定に続く*M. genitalium* 遺伝子へのトランスポゾン導入実験により、483個のcoding regionのうち256個が必須遺伝子ではないかと考えられた。加えて、2000年に発表された*U. urealyticum*は、細胞分裂の必須遺伝子であるFtsZや、シャペロニンのGroES、GroELを欠いており、2001年に発表された*M. pulmonis*は、先に*M. genitalium*で提唱された256個の必須遺伝子のうち8個を欠いていた。Mollicutesゲノムは、大腸菌や枯草菌における研究と相まって、生物生存における必須機能を考える上で、興味深い材料と言える。

感染にとって興味深いのは、菌表面蛋白に

おける抗原変化をサポートする遺伝子が、全遺伝子の3-8%を占める事である。これらの遺伝子群は、複数存在するが、その中で発現されるORFは一つのみである。これらの遺伝子群の近傍にトランスポゼース等の遺伝子が存在する*M. pulmonis*の例からも、recombination等による抗原変異調節機能が推察される。*M. pneumoniae*においては、宿主上皮細胞への主要付着蛋白は、P1蛋白と称され、関連する他の6個の蛋白と共にフラスコ様菌体の一端に位置するマシーナリーとしての付着器官上に存在する。発現するP1オペロンの配列と高いホモロジーを持つ配列が繰り返し領域としてゲノム中に点在し、その総和は、ゲノムの約8%を占める。我々が、現在ゲノム配列を決定し解析中の*M. penetrans*においては、モノクロナール抗体を用いたコロニープロットの実験から、主要抗原蛋白P35が抗原変異に関与していることが提唱されている。ゲノム上には、P35とホモロジーの高いP33ならびにP38kDaタンパクも含めた複数のホモログが存在し、その調節機構の複雑さを垣間見せている。P35蛋白は、*M. penetrans*感染者の血清中に抗体価上昇を認める主要抗原であることから、菌にとっては宿主免疫のターゲットとなる抗原を変化させる事で排除されにくい機構を獲得するものと考えられる。*M. penetrans*は、1991年に初分離同定された種で、宿主細胞内へ侵入すること（penetration）に名前の由来がある。ホモセクシュアル経路でのHIV感染者（無症状期で約20%の人が抗体陽性）との疫学的関連が注目されていたが、1999年に、健康人に重篤な症状を起こした症例が報告された。患者は発熱、関節痛等の後、呼吸器急迫を呈し、ICUでの処置を必要とし、*M. penetrans*菌血症による症状は、分離菌の薬剤感受性試験により選択されたクリンダマイシン投与により回復した。抗フォスホリピド症候群と診断された症例であるが、抗

フォスホリピド抗体は、*M. pneumoniae* による肺炎マイコプラズマ患者においても半数以上で検出され、特に重症患者で抗体陽性者が多いことから、この症例も、所謂、*M. penetrans*による呼吸器感染症の重症例であると考えられる。*M. penetrans* のヒトならびにサル気管上皮細胞内への侵入能は、我々も確認しており、*M. penetrans*は、呼吸器感染症の原因菌として注目する必要がある。*M. penetrans*の持つ細胞内侵入能は、Mollicutesの中でも際立ってユニークであり、そのゲノム情報は、細胞内侵入細菌の表面抗原変化機構の巧妙さを示してくれる。マイコプラズマは、小型化し、免疫をかいくぐって宿主体内で生存する方向に適応したが、数種のフローラである種を除けば動物やヒトに病気を起こし、排除されにくい。その共通する、ゲノム全体に散在する抗原変異遺伝子群の機構が理解されつつある。

参考文献

1. Fraser CM *et al.* The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium*. Science 1995, 270:397-403
2. Mushegian AR, Koonin EV. A minimal gene set for cellular life derived by comparison of complete bacterial genomes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996, 93:10268-73.
3. Himmelreich R. Complete sequence and analysis of the genome of the bacterium *Mycoplasma pneumoniae*. Nucleic Acids Res.1996, 24: 4420-4449
4. Glass JI *et al.* The complete sequence of the mucosal pathogen *Ureaplasma urealyticum*. Nature. 2000,407(6805): 757-62.
5. Chambaud, I *et al.* The complete genome sequence of the murine respiratory pathogen *Mycoplasma pulmonis*. Nucleic

Acids Res. 2001, 29:2145-53.

6. Yanez A *et al.* *Mycoplasma penetrans* bacteremia and primary antiphospholipid syndrome. Emerg Infect Dis. 1999, 5:164-7.
7. Sasaki Y *et al.* In vitro influence of *Mycoplasma penetrans* on activation of peripheral T lymphocytes from healthy donors or human immunodeficiency virus-infected individuals. Infect Immun. 1995, 63:4277-83.

ヒトゲノムから創薬へ

東京理科大学薬学部／

東京理科大学ゲノム創薬研究センター

田沼 靖一

今年、ヒトゲノム計画は当所の予定を前倒しして、約30億塩基対から成るヒトゲノムのドラフトシーケンスを公表するはこびとなった。それによると、ヒトゲノム上には3万余の遺伝子しかコードされていないという。しかし、それらの遺伝子が生体内でどのような機能を果たしているのか、解明するにはまだ多くの時間を要する。しかし、確実に創薬ターゲットとなる分子種はこれまでにないスピードで私たちの手の中に入ってくることになった。現代社会において問題となっている癌、アルツハイマー病、糖尿病、リウマチ、骨粗鬆症などの疾患に対する新たな治療薬を開発するためには、この膨大なゲノム情報から有効なターゲット分子を絞り込まなければならない。それにはまず遺伝子機能を解明しなければならない。その最も近道は、完全長の cDNA を収集し、タンパク質を発現させてその構造と機能を解明することである。ここでは3万余にも及ぶ遺伝子の中から創薬ターゲット分子をどのように選別するのか、その評価系の確立が鍵となる。

遺伝子機能を予測するには、相同性の高い

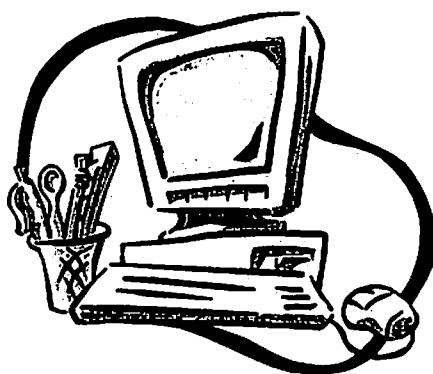
既知遺伝子を検索したり、疾患遺伝子データベースに照合したり、遺伝子発現プロファイルを DNA マイクロアレイや SAGE (serial analysis of gene expression) などの *in silico* で解析する方法が挙げられる。また、タンパク質の X線解析や NMR などによる構造解析、タンパク質チップを用いたタンパク質間相互作用の解析が重要である。さらに、*in vivo* での機能解析のために遺伝子改変動物の作製により、その表現型や薬物作用の変化を解析する方策がとられる。このような最新のテクノロジーを利用して、遺伝子機能の解明と創薬ターゲット分子の評価、選定には多くの時間と労力を要する。

これまでに創薬ターゲットとなっている分子種をみると大きく三つのカテゴリーに分けることができる。一つ目は酵素である。酵素分子は触媒中心が限局しており、立体構造が明らかになっているものや、遺伝子レベルから推測可能なものが多いため、比較的容易に阻害薬等をデザインすることが可能である。二つ目はホルモンなどの低分子性生理活性物質やイオンなどが結合する受容体である。この種の受容体では分子上に結合ポケットが局在しているので、アゴニストやアンタゴニストとして働く低分子化合物などが数多く見出されている。既存の医薬品の半数以上は、このカテゴリーに入る受容体をターゲットにしたものである。

三つ目は高分子性タンパク質あるいは DNA が結合する受容体分子や転写因子などである。このような高分子間の相互作用は結合表面が大きいため、それを制御する低分子化合物を開発することは難しいとされてきた。しかし最近、その相互作用もタンパク質分子中のある特定領域 (ドメイン、モチーフ) を介して行われていることがわかり、創薬ターゲット分子としてとくに注目されている。それはこの3つ目のカテゴリーに入る分子種は改めて創薬ターゲット分子として評価するまでもな

く機能解明が進み、さまざまな疾患の発症に極めて重要な役割を果たしていることが明らかになっているからである。

ここ数年で、ヒトゲノムと他動物との比較ゲノム構造解析から機能が解明された新規分子が続々と発見されており、しかもそのタンパク質の立体構造の解析も進められている。そこから有効な創薬ターゲット分子を選別するには感度の高い機能的な評価系を確立することが必要であることは言うまでもない。そして、その先の臨床応用に向けてのトランスレーショナルリサーチを見据えたリード化合物をデザインすることが重要なポイントになる。さらにその該化合物をコンピュータシミュレーションで選定し、化学合成して高感度評価系で査定してゆくことが創薬研究の主流になろう。



集 会 案 内

- 1) 名 称：第35回腸炎ビブリオンボジウム
 - 2) 会 期：平成13年10月25日（木）～26日（金）
 - 3) 場 所：ホテルグリーンパーク津 〒514-0004 三重県津市栄町
 - 4) 世話人：杉山 明（三重県科学技術振興センター保健環境研究所）
 - 5) 問い合わせ先：〒512-1211 三重県四日市市桜町3690-1
Tel : 0593-29-2923 Fax : 0593-29-3004 E-mail : hokan01@eco.pref.mie.jp
-
- 1) 名 称：第21回微生物分類研究会
 - 2) 会 期：平成13年10月26日（金）～27日（土）
 - 3) 場 所：ホテル「明山荘」（三谷温泉）愛知県蒲郡市三谷町蔦欠14-1
 - 4) 世話人：江崎孝行（岐阜大学医学部微生物学講座）
 - 5) 問い合わせ先：岐阜大学医学部微生物学講座 河村好章 〒500-8705 岐阜市司町4
TEL : 058-267-2240 FAX : 058-267-0156 E-mail : saikin21@cc.gifu-u.ac.jp
ホームページ : <http://microbiology.ms.gifu-u.ac.jp>
-
- 1) 名 称：第50回日本感染症学会東日本地方会総会
第48回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会
 - 2) 会 期：平成13年11月1日（木）～2日（金）
 - 3) 場 所：東京ドームホテル 〒112-8562 東京都文京区後楽1-3-61 TEL : 03-5805-2111
 - 4) 会 長：第50回日本感染症学会東日本地方会総会 猪狩 淳（順天堂大学医学部）
第48回日本化学療法学会東日本支部総会 柴 孝也（東京慈恵会医科大学）
 - 5) 問い合わせ先：東京慈恵会医科大学内科学講座第2 吉田正樹、吉川晃司、中澤 靖
〒105-8461 東京都港区西新橋3丁目25-8
代表電話：03-3433-1111 内線3227 FAX : 03-3433-4297
E-mail : j-kouken@yg7.so-net.ne.jp
ホームページ（URL : <http://square.umin.ac.jp/ejsc/>）
-
- 1) 名 称：第7回日本エンドトキシン研究会
 - 2) 会 期：平成13年11月23日（金）～24日（土）
 - 3) 場 所：ラフレさいたま
 - 4) 会 長：望月 英隆（防衛医科大学校外科学第一講座）
 - 5) 問い合わせ先：防衛医科大学校外科学第一講座 小野 聡 TEL : 042-995-1637
-
- 1) 名 称：第36回緑膿菌感染症研究会
 - 2) 会 期：平成14年2月1日（金）～2日（土）
 - 3) 場 所：明治製菓（株）本社ビル 6F 講堂
〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16 TEL : 03-3273-3401
 - 4) 会 長：井上 松久（北里大学医学部 微生物学）
 - 5) 問い合わせ先：北里大学医学部微生物学 岡本了一
〒228-8555 神奈川県相模原市北里1-15-1
TEL : 042-778-9349 FAX : 042-778-9350

- 1) 名 称：第17回日本環境感染学会
- 2) 会 期：平成14年2月22日（金）～23日（土）
- 3) 場 所：大阪国際会議場（グランキューブ大阪）
〒530-0005 大阪市北区中之島5丁目3番51号
TEL：06-4803-5555 FAX：06-4803-5620
- 4) 会 長：永井 勲（社会保険 紀南総合病院）
- 5) 問い合わせ先：社会保険紀南総合病院 院長室
〒646-8588 和歌山県田辺市湊510番地
Tel：0739-22-5000（内線251） FAX：0739-25-7388

- 1) 名 称：第32回日本嫌気性菌感染症研究会
- 2) 会 期：平成14年3月2日（土）
- 3) 場 所：県民文化ホール 未来会館 〒502-0841 岐阜市学園町3丁目42番地
- 4) 会 長：渡辺 邦友（岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設）
- 5) 問い合わせ先：岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設
〒500-8705 岐阜市司町40 TEL：058-267-2342 FAX：058-265-9001

- 1) 名 称：第77回日本結核病学会総会
- 2) 会 期：平成14年4月16日（火）～17日（水）
- 3) 場 所：日本都市センター会館 東京都千代田区平河町2-4-1
- 4) 会 長：森 亨（結核予防会結核研究所）
- 5) 問い合わせ先：財）結核予防会結核研究所 石川信克・須知雅史
〒204-8533 東京都清瀬市松山 3-1-24
TEL：0424-93-5711 FAX：0424-92-4600
E-Mail：saito@jata.or.jp Web Address：http://www.kekkaku.gr.jp

- 1) 名 称：日本防菌防黴学会 第29回年次大会
- 2) 会 期：平成14年5月30日（木）～31日（金）
- 3) 場 所：きゅりあん（品川区立総合区民会館） 東京都品川区東大井5-18-1
- 4) 委員長：松岡 英明（東京農工大学工学部教授）
- 5) 問い合わせ先：日本防菌防黴学会事務局
〒550-0005 大阪市西区西本町1-13-38 新興産ビル
TEL：06-6538-2166 FAX：06-6538-2169 E-mail：boukin@nifty.com

- 1) 名 称：第15回臨床微生物迅速診断研究会総会
- 2) 会 期：平成14年6月15日（土）～16日（日）
- 3) 場 所：品川区立総合区民会館 きゅりあん
- 4) 会 長：岡田 淳（NTT東日本関東病院 臨床検査部）
- 5) 問い合わせ先：NTT東日本関東病院 臨床検査部微生物
TEL：03-3448-6412

海外会員便り

国立感染症研究所ハンセン病研究センター病原微生物部 甲斐雅規

西暦2000年8月からちょうど1年間アメリカのほぼ中央コロラド州にあるコロラド州立大学で研究をする機会を得た。このアメリカ行の出発点は1999年暮れからのハイザープログラム (Heiser Program for Research in Leprosy and Tuberculosis) という研究助成への申請文作成になるだろう。英文での申請文に非常に手こずった甲斐あってか、幸運にも4月末に助成金があたると連絡を受けた。それからは公私ともにやるべきことが多くドタバタとしているうちにあっという間に出発の日を迎え、私以外は生まれて初めて海外へ出るようになった家族を気遣いながらやっとのことでデンバー国際空港に到着したのだ。

到着ターミナルには有難いことにこれからお世話になるラボの教授であるPatrick J. Brennan (ブレナン) 教授御本人と、すでに1年ここで研究をしている日本人研究者の八木哲也先生 (感染研) がバンで迎えに来てくれていた。

郊外の暑く砂漠を彷彿とさせるような乾燥した広野を走る車の中では、時差ボケのためなのか標高1300-1600 m程の高地のせいなのかやたら眠く頭がボーッとしていて、正直言ってこんなところで長期間生活できるのかと少し不安になり始めていた。ところが1時間程走ると景色は一変し緑豊かな街に入った。そこが目的地であるコロラド州立大学 (CSU) のあるフォートコリンスという街であった。そこはデンバーの北約60マイル、コロラド州の北にあるワイオミング州まで20数マイルに位置する中規模の緑豊かな田舎町だった。

CSUはおおよそ1辺が1マイルの正方形の大きなブロックを占める敷地に医学部、歯学部を除く多くの学部を持つ総合大学で私の所属する微生物はVeterinary Medicine & Biomedical Sciences (獣医学部) に属した。ちなみに、かつては有森裕子、最近では土佐礼子、渋谷陽子など日本の女子マラソン選手の強化合宿で有名なデンバー近郊のボルダーに

あるコロラド大学には医学部があり獣医学部はないということで同じ州内にうまく共存しているらしい。

Microbiology Buildingは大学敷地の南側に位置した2つの連結したビルからなり1つは2階建てで大学生の授業、実習に使用され、もう一方は地上4階地下1階の建物で、ラボは地下に少しと2~4階にある。その中に13人程の教授をはじめ助教授、講師、助手相当の人達が総勢数十人いる。その他にPost-Doc、Research Associate、Visiting Scientist、大学院生等がごった返して、たった1年間の滞在ではその半分の人の名前さえ覚えられなかった。

私がお世話になったラボの教授、ブレナン先生は抗酸菌細胞壁の生化学では世界に名の知れ渡った有名人で60才前後という年齢ながらこの分野では未だその影響力は大きい。私自身の受けた助成金でのテーマは少しこの教室の主テーマとは異なり、抗酸菌の2成分制御系の研究だったが、ブレナン先生は快く私を受け入れてくれた。私としてはこの研究がブレナン研が進めている細胞壁合成系の酵素群の発現に関わってくるものと考えていてそういう点で意味のあるものと思った。

非常に出張が多く不在がちなブレナン先生に代わり教室には全体の実践的な面倒を見ているカナダから来た温厚でやさしいDean Crickをはじめ、Vara Vissa、Zachary Sparks、Avraham Liav、フランス人Vincent Escuyer、日本人八木哲也、河野 廉両先生、インド人Sebabrata Mahapatra、Devinder Kaur、大学院生のAnn Bailey、Mam Scherman、Anita Baoに加え忘れてはならない有能なブレナン先生の秘書Marilyn Heinと15人程いたが、スペースも比較的広く与えられ、非常に快適な研究環境であった。

Microbiology Buildingの他に結核菌研究には欠かせないP3施設が大学から車で10分程行った街のはずれの丘にあった。その施設

は私がコロラドに来たあとに完成し、稼働し始めたばかりであった。私も利用させてもらいそのりっぱな施設と行き届いた管理を知ることができたが、如何せんその往復には車が必要で片道10分という不便さが困りものだった。もし何か忘れ物でもしようものならどうなるか想像していただきたい。

アメリカ滞在が約5ヶ月を過ぎた12月31日にはここコロラド州フォートコリンズで一家で21世紀を迎えることになった。その数時間前、ドン、ドン、ドーンという音でいよいよ20世紀の最後を飾る花火が、この街で最もかわいらしい町並みを持つオールドタウンに鳴り響いた。ふと小学生の頃「21世紀に自分はどこで何をしているのかな～」と考えたことがあったことを思い出し感慨にふけかかった。しかしこの花火は日本のものほど余韻はなく20分程せわしなくあがりすぐ終わってしまった。しかたがないので後は家に帰りテレビをつけることにした。アメリカでは時差の関係で東から順番に新年を迎えることになり、テレビでは新年を迎えた主要都市の様子を放映しておもしろかった。

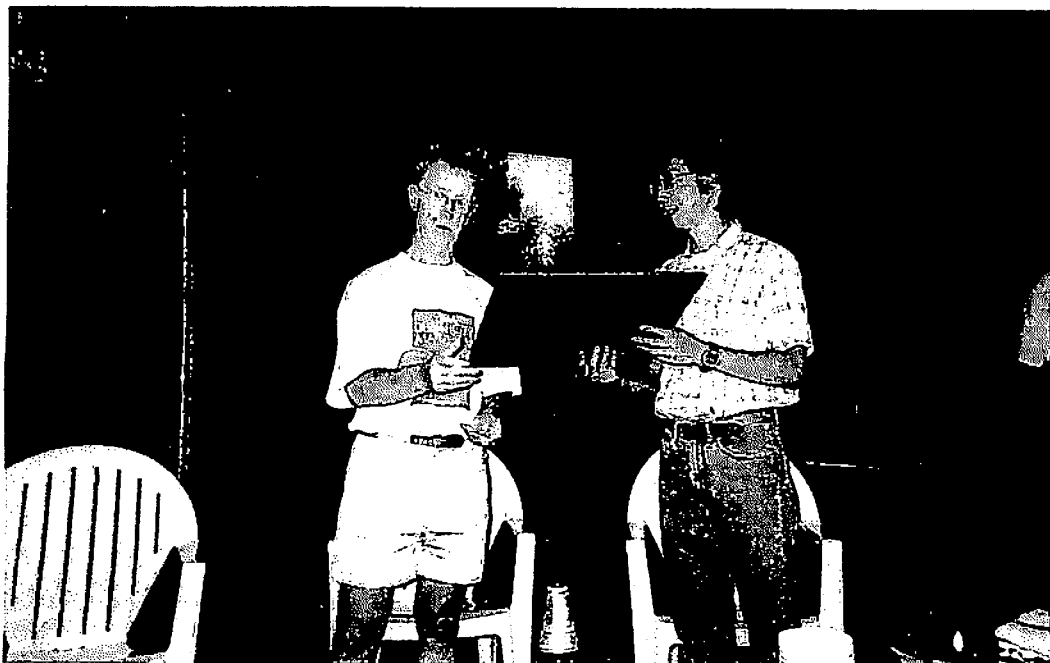
コロラドと言えば、何と言ってもロッキー山脈を抜きにしては語れず、それによりもた

らされる豊かな自然と野生動物との遭遇が魅力だ。車で1時間程行けばエステスパークとそれに隣り合わせにあるロッキーマウンテン国立公園があり、Deer、Elk、Big horn、Foxを見ることはそう難しいことではないし、私が住む大学近くのアパートでも数回Raccoonを目撃した。よく道路上で車に轢かれベチャンコになっているのはリスやスカンクだ。また冬はスキーのメッカでありAspen、Vailなどのスキー場の名前を知っている人も多いと思う。私も何度か家族で日帰りスキーを楽しんだが、寒さのせいだろうか雪質は非常によくいわゆるアスピリンスノーである。雪といえば、昨年の初雪は9月17日という早さであり、最後に降った雪は5月中旬だった。コロラドは春と秋がほとんどない土地のようだ。

21世紀を迎えてから7ヶ月が経った2001年の暑い夏、CSUで知り合った研究仲間、アパート（インターナショナルヴィレッジ）で知り合った国際色豊かな友人達、子供を通して知り合った多くの友人達への思いを残して私達は日本へ向けコロラドを後にした。

(CSU ホームページアドレス：<http://www.colostate.edu/>)

▼教授宅にて、ブレナン教授と筆者



Beyond the Laboratory

私 の 主 張

東海大学名誉教授 (医学部感染症学)

小 澤 敦

大学教育、研究の現場においては、知の細分化が進行して専門主義的症狀が蔓延し、各専門領域間の対話交流がみられない状況が続いて来ている。医学、医療の現場では、偏在した知識よりも総合的知識、能力が益々要求されており、視野の狭いスペシャリストよりは全体的視点から何が重要であるかを的確に判断出来るゼネラルなスペシャリストが求められている。

1970年代以降分子生物学が脚光を浴びようになり、生物学のパラダイムが変化し、研究の流れが遺伝子還元主義的方向へ加速して行ったように思われる。要素還元主義的な物の見方は、生体の階層性 (hierarchy) に基づいた各要素間の相互作用を無視する結果となり、その為に生物の進化や成長といった複雑な生命現象の全体像をとらえることにならないということを認識しておく必要がある。

進歩型社会の科学においては、機械論的生命観が中心となり、生物を精密な機械と看做し部品に還元して理解して来た。DNA に還元した遺伝子還元主義的生物学の成果の1つとしてがん遺伝子、アルツハイマー遺伝子などの病原遺伝子の解明ということがある。しかし一方において、このような研究手法のみでは偶然的要素を持った生命現象の全体像の解明は期待出来ないことも事実である。還元主義的研究の成果を全人的医療につなげる為には、ゲノム機能解析 (functional genomics) を基本とした生命全体としての視点を加えなければならない。

将来に向けた教育、研究のあり方の改革を進めて行く為には、各専門領域間の障壁を打破し、それらが結合し、融合して学際的、総合的視点を持った有機的な連携体制の確立がきわめて重要である。学際的な教育、研究の

推進は専門化を否定するものではなく、各専門分野間の交流を円滑にすることによって、それぞれの分野の科学が相互反応し合って「新しい生物学」が芽生える可能性を秘めているものである。

21世紀の科学として学際的相互作用をもった「複雑系の科学」が注目されている。それは、生命現象、人口問題、経済現象に至るまで複雑なシステムに共通する理論、原則を模索する自然科学、人文科学、社会科学の融合した新たな知の体系構築を求めるものである。複雑系は、無数の構成要素から成るひとまとまりの集団で、各要素がたえず相互作用を行っている結果、全体として部分の総和以上の独自の振舞を示すものとして定義される。複雑系の科学の目指すものは、進化生物学、感染症学、免疫学、脳科学、経済学、社会科学などの領域が学際的相互作用をすることによって、生命現象、経済現象、社会現象などに共通する理論、原理を探究して行くことである。

堺屋太一氏は、その著書「歴史からの発想 — 停滞と拘束からいかに脱するか —」において、「近代歴史学においては、唯物史観だけが正しい歴史の見方ではないし、事物を細分化し専ら詳細緻密な文物の発掘を行うだけが学問の進歩でもない。人類の歴史は一元的な基準で律し得るほど単純でもなければ、細分化して詳細な事象研究をすれば全体が正しく分かるものでもない。近年においてはむしろ多くの学問分野にまたがる巨視的な観点からの研究が重要な発見と進歩を生み出す例が多い」ということを指摘している。

一般に現代の研究者達は、短期間に結果を出し、研究論文を書くことが専門職の目標である研究助成費の獲得や、昇進への道を開くということに直結するものだという認識がある。このようなことから、生命現象が如何に複雑なものであると理解していても、要素還元主義になじみ易い遺伝子還元論などに目を

向け、短期間に決着をつける方向に走り、木を見て森を見ない所謂CPS症候群（CPSはCloning, Publishing, Sequencingの略）に属するような研究が多くみられるような傾向が生ずるが、それによって研究論文数は増加し、客観的に評価される。しかし、現実の社会は相互作用のシステムだから還元主義的研究による断片的成果の集積のみでは、我々の社会に余り福音がもたらされるとは思われない。これに対して「木を見ていない連中に森がわかるか」という反論があるのは承知の上で、又それを期待しての私の意見である。

従来のような要索還元主義的思考のみに基づいた感染症学、免疫学の研究手法では、得られた成果が患者の全体像を見る症候学に結びつかないものであり、臨床医学的問題への貢献度は余り期待出来ないと考えている者の一人である。

現代においても単一因果律による病因観が主流であるが、それによる特定病因論は感染症治療の面で成果をもたらして来たことを否定するものではないが、一方において単一因果律による病原論的思考が、臨床医学領域における総合的視点を欠いた専門化の推進という現象をもたらす要因となったことも認識すべきであると考えます。

それぞれの学会が硬直化した現状維持型思考の体質から脱却し、学際的ダイナミズムを持った方向へ大きく軌道修正して行くべきものと考えており、各専門領域間の相互作用によって新しい本質的な問題が浮き彫りにされて来ると思うのである。

我が国は社会主義体制を基本とした規制に守られた自由主義国家である。

我が国の社会では個人の意見を差し控え、全体の空気に同調し、集団の中に自己を埋没することによって、自分の生活と安全が保証されて来たのである。

このような状況においては、個の自立や自己責任など成立する余地がないのである。個人は異質な遺伝子を持ち、何物にも代え難い多

様性を担う個人だから尊重さるべきである。ある問題提起に対して全員が賛成するなどという馬鹿げたことはありようは無く、このこと自体が民主主義社会においては異常な現象といえよう。異なる意見の衝突こそが組織を活性化させるものであることを強調したい。物言わぬ事なかれ主義が重宝がられ、お互いにもたれ合い、誰も責任をとらないという社会体制が維持されて行く限り、明日への展望は開ける筈がない。

近代科学技術による自然資源の開発が、利潤追求と経済効率至上主義の為に自己目的化が進み、自然生態系、環境生態系の崩壊がもたらされ、そしてまた精神文化の退廃、人間性の喪失を伴う歪められた社会が作り出されたのである。

これらの現実を直視し、将来に向けて我々の進むべき道を探求して行くことの重要性を強調したい。

自然生態系の一員としてのヒトと、生態系の操縦者としての人間との対立の構図から脱却し、ヒトと人間との共生への道を求めて行くことが21世紀への重要な課題として登場している。共生とは、相互に利害が対立することもある関係の中で、お互いを必要とし合うという微妙なバランスの上に成立するものである。

16世紀後半戦国時代において織田信長が登場し、「価値からの自由 Wertfreiheit」という考え方を基本として、伝統、慣習、既成の制度などあらゆる既成概念にとらわれずに、自分の信念に基づく強烈な行動力を発揮した歴史的事実は、私に対して極めて魅力的なリーダー像を提供している。私自身が今最も期待し、又求めているものは、Vision（洞察力）、Passion（情熱）、Decision（決断力）、Action（行動力）を兼ね備えたリーダーの出現である。

糖鎖研究の急速な変化

東京薬科大学薬学部免疫学教室

大野尚仁

私はこれまで微生物多糖を中心に構造、活性、代謝など色々な角度から解析してきた。研究のイロハは肺炎球菌莢膜多糖の構造解析で学んだ。70年代後半の事である。NMR、MSといった大型の機器分析がようやく多糖にも応用可能になったころであり、それらの解析手法を学びつつ、多糖独特の手法を身につけた。最も特徴的なことはこれらの分子が特定の分子量を示さないことで、分子ふるいで平均分子量を求めることで解析は十分であった。多糖の単一性とは何であるか、仲間たちとだいたい議論になったが、単一性という言葉そのものが当てはまらないと考えるべきものと納得している。次に同菌の細胞壁の構築について溶菌酵素との関連から扱ったが、これも基本的には菌の形体を決定する不溶性高分子であるので分子量の論議はできない。細胞壁の生合成機構が詳細に解析されるにつれ、不均一な集団として得られることはむしろ当然であると認識された。その後、真菌との付き合いが長くなるが、多糖類が超高分子であって、エンドプロダクトとして征し難いものであることに変わりはない。リグニン様高分子も扱っているが、効率の良い解析手法は見当たらないのが現状である。多糖類は微生物にとって不可欠の成分であるだけにこれらの解析手法が難解であることは研究の上では常に律速段階となっている。

一方で、糖たんぱく質、糖脂質の糖鎖解析は急激に変化を遂げた。特異的分解酵素の発見、蛍光標識・HPLC分析の一般化、TOF-MSなどによる分子量決定、二次元NMR、糖鎖認識たんぱく質の発見、機能解析の急速な進展がこれらを可能にした。このように精密分析が可能になったことによって、糖鎖生合成の遺伝子解析も急速に可能になった。遺伝子探索のための活性スクリーニングが上記手法の一般化によって厳密かつ安定して行え

るようになった事によるものである。糖転移酵素遺伝子の解析手法が一般化されてくると、もはや、糖としての特別の技術を用いた分野とは言いがたくなった。たんぱく質解析よりは一步複雑であるが、超えられない壁とは考えられなくなった。ゲノムプロジェクトや分子生物学手法の恩恵を受けまさに急速に進歩を遂げている。

このように遺伝子解析手法の発展は糖鎖研究においても著しい変化を与えている。しかし、分子生物学的手法を駆使できる研究者の急速な増加は、研究者総数の増加を意味するわけではない。むしろ、エンドプロダクトを正確に扱える研究者は急速に減少していると言わざるを得ない。はじめに示したことと関連するが糖鎖のエンドプロダクトはたんぱく質と異なり単一遺伝子の産物では無いので、従来からある技法を使用せざるを得ない場合が多い。エンドプロダクトを要求しない研究においてはこれはなんら問題とはならないことであるが、病態解析、活性評価、シグナル伝達などの様々な局面でエンドプロダクトが要求されることが多い。問題なのは不純な市販品があたかも純粋な化合物であるかのごとく一流雑誌においても認知されることがあることである。・・・

上述のことは21世紀初頭において、新たな方向に向かい始めた研究における一時的な歪みであろうと考えたい。遺伝子からの解析とエンドプロダクトの解析の両者は両輪であるべきものであって、偏りがあっては壁を越えられないはずである。後者を欲する若い研究者が生まれることを期待している。

日本細菌学会関東支部 小委員会委員長会議
議事録

場 所：東京女子医科大学中央校舎 7 階

微生物学免疫学教室

日 時：平成13年 6 月27日 1 時

出席者：今西健一（アドバイザー）、
神谷茂（編集委員会）、
小出幸夫（将来計画委員会）、
山田澄夫（学術集会委員会）、
山口恵三（合同学会委員会）、
加藤秀人（幹事）、
内山竹彦（支部長）

欠席者：無し

評議員会の会期変更について検討するため、
各小委員会の委員長が集まり話し合いがもた
れた。

【編集後記】

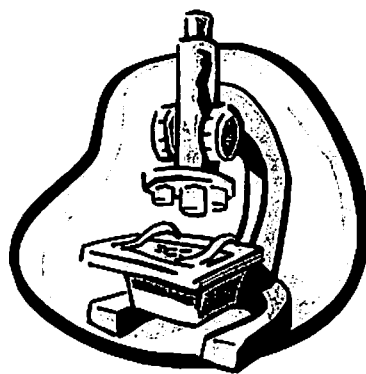
Let nature be your teacher!

英国最高の自然詩人 William Wordsworth
(1770-1850) の “The Tables Turned” (邦
訳「逆転」) からの一文です。この文の前には
Come forth into the light of things! が
あり、妹のドロシーに向けて発せられた言葉
が元になっているとのこと。田舎の輝く
ばかりの朝、家の中で読書をする妹に、もっ
と大きな自然という本に心を向けよと言いた
かったようです。この一文に織り込められた
彼の心情は自然科学を研究する私達にとっ
ても忘れてはならない精神のように思えます。

新編集委員会の下、2 回目の支部ニュース
を発行する運びとなりました。フォーラムで
は「ゲノム研究の現状とこれから」のパート
2 を組むことができました。大変悲しいこと
に、本年 7 月、編集委員の御一人である東京
理科大学薬学部微生物薬品化学講座教授、小
原康治先生が急逝されました。編集委員を長

く務められ、新編集委員会のオピニオンリー
ダーでありました。また、フォーラム「ゲノ
ム研究の現状とこれから」も小原先生の発案
によるものでした。優れた細菌学者であった
ことは申すまでもありませんが、筆者には先
生のもつ温かい御性格が極めて魅力的であり
ました。釣りや山歩きが大変お好きな先生で、
Wordsworth 同様、“自然” を師と仰いでい
たのではないかと想像いたします。編集委員
一同、心より小原康治先生のご冥福をお祈り
申し上げます。合掌。

(S.K.)



日本細菌学会
関東支部 ニュース
第38号

(2001. 9. 30)

発行：日本細菌学会関東支部
〒162 東京都新宿区河田町 8-1
-8666 東京女子医科大学

微生物学免疫学教室内

支部長 内山竹彦

編集 伊藤輝代、小原康治
神谷 茂（責任者）、
平井義一

Tel 03-3353-8111 (内線22713)

Fax 03-5269-7411

E-mail: tuchi@research.twmu.ac.jp
