

# 日本細菌学会 関東支部ニュース

第42号

## 第86回 日本細菌学会関東支部総会のご案内

「基礎と臨床の調和と融合」－新世紀の感染症学・化学療法学の確立を目指して－

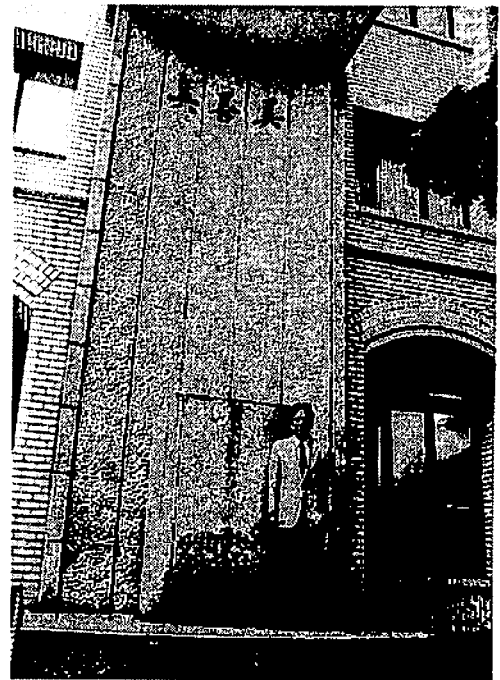
第86回日本細菌学会関東支部総会を第52回日本感染症学会東日本支部総会（総会長；東邦大学医学部微生物学、山口恵三教授）および第50回日本化学療法学会東日本地方会総会（総会長；横浜市立大学医学部第一内科学、小田切繁樹教授）との合同学会として平成15年10月30日（木）、31日（金）に横浜ベイシェラトンホテル&タワーズ（〒220-8501 横浜市西区北幸1-3-23 Tel 045-411-1111）にて開催いたします。

本学会のテーマは「基礎と臨床の調和と融合」－新世紀の感染症学・化学療法学の確立を目指して－であり、基礎系研究者と臨床系研究者とが同一のプログラムの中でジョイントし、新世紀に問題となる感染症の克服に向け学术交流を深めることを最大の目的としています。

本合同学会の特別講演者として、SP Borriello教授（英国Central Public Health Laboratory所長）を招請し、“*Clostridium difficile*感染症の病態および疫学”に関する最新知見をお話していただく予定であります。シンポジウムは「微生物感染が疑われている原因不明疾患－自己免疫疾患と感染症の挟間で－」と「抗菌薬療法の新しい流れ－スイッチ療法、サイクリング療法の理論と実際－」の2つが企画されました。また、17テーマに関するワークショップが生まれ、細菌学、感染症学および化学療法学の領域で現在、注目されている話題についての学術発表がなされ

第86回日本細菌学会関東支部総会長

杏林大学医学部感染症学 神谷 茂



杏林大学建学の精神、

“真・善・美の探求”シンボル碑の前にて

ます。

会員の先生方の御協力によりまして、細菌学会から43題の一般演題が集まりました。例年と異なり演題募集の締め切りが大幅に繰り上がったにも関わらず、本合同学会の開催に協力をいただきましたことを御礼申し上げます。ちなみに3学会で合計164題の演題が集

まり、シンポジウム、ワークショップと同じく一般演題の充実化も行われたものと思っております。これらの一般演題の中からワークショップへの選抜も行われる予定です。

本合同学会の参加費として細菌学会関東支部総会への参加者は5,000円とさせていただきます。これは、感染症学会、化学療法学会への参加者の参加費とは異なり、様々な意見がございましょうが、小田切繁樹会長、山口恵三会長および小生との話し合いでこのように取り決めさせていただきましたことをどうか御了解いただきたく存じます。また多数

の若手研究者が本合同学会へ積極的に参加できるため、大学院生および外国人留学生の参加費を無料にいたしました。

最後になりますが、本合同学会のメインテーマである、「基礎と臨床の調和と融合」を総会長自らが示すべきであるという観点から、「細菌性肺炎」を対象に小生、山口会長および小田切会長が、病原因子、病態論および診断・治療の観点からリレー会長講演（各30分）を行うことを申し添えます。

多数の会員の先生方の本合同学会へのご参加をお願いする次第です。

## 研究所紹介

### 財団結核予防会結核研究所リファレンスセンター

結核研究所結核菌情報科 高橋 光良

本会は、かつて国民病とまで呼ばれていた結核の状況に憂慮された先の皇太后陛下の令旨により設立されました。5月22日は財団法人結核予防会の創立記念日であり、今年で64年を迎える半官半民の団体です。場所は東京の外れ清瀬の森に囲まれた自然豊かな所にあります。皆さんがご存じのトトロの舞台になった近くです。物語では、結核になった母親を訪ねて一国山を越えて結核予防会発祥の地、新山の手病院に行くのです。窓枠のない病棟で療養している姿が映し出され、当時の様子が描かれています。

日本の結核の状況は結核高蔓延期であった1920-30年代では結核死亡率は10万対200を超え、その後60年間で化学療法薬の進歩やBCG接種により10万対2.2と大きく低下した世界でも類を見ない早さであったと言えます。この背景には公衆衛生の向上のみならず、結核撲滅のために全国で旗揚げされた保健所や全国各地の結核予防婦人会の役割は偉大な貢献をしました。しかし、近年の結核の罹患率は鈍化傾向にあり、世界的に見ても1993年にWHOが結核非常事態宣言を行っています。

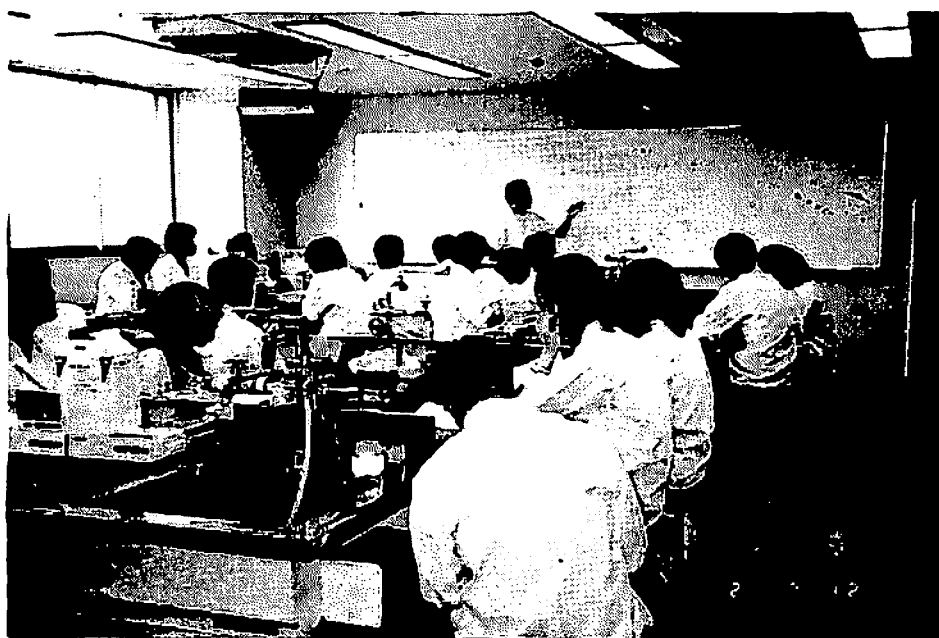
本邦でも平成11年に結核非常事態宣言が当時の厚生省から出されました。その要因は都市部を中心とした外国人結核、高齢者結核、住所不定者による伝播が問題視されています。また、治療脱落者による多剤耐性結核菌の台頭も上げられます。打開するには感染源を追跡し予防内服・菌の耐性パターンを迅速化させることが必要となります。また、新しい技術を用いて結核の院内感染や集団発生の感染防止に注意喚起させ、Directly Observed Therapy (DOT: 対面服薬支援) 事業を全国的に展開するように協力しています。さらに、一般に結核専門家が減少してゆく中、国や地方自治体の結核対策について学問的立場から提言および技術支援を行うのが結核予防会の基本的な理念です。結核研究所は臨床との密接な連携の基で基礎・臨床・疫学研究を一体化することで実際の結核対策の中核として国内外に貢献していくことがスローガンとなっています。

結核研究所は結核の問題の複雑化・国や地方公共施設・保健所・国際協力事業団(JICA)等からの技術取得や研修の需要が高まっ

てきているので、常に高度な技術を習得して結核対策に還元して行く必要があります。今年になって新しいニーズに答えるために結核研究所の組織改正がなされました。その内容はホームページ (<http://www.jata.or.jp/>) に詳細が記載されていますが、研究・支援では対策支援部、企画・医学科、保健看護学科、研究部（プロジェクト制）、抗酸菌リファレンスセンター（免疫学科・細菌検査科・結核菌情報科・病理検査科）および国際協力部に別れています。先にも記述しましたが、臨床と基礎研究、現場で働く看護師の教育あるいは医師の結核専門知識の教育等を一体化することを結核対策の根底に置いていますのでプロジェクト制にして臨床や対策に生かせる事業を展開する必要性があった訳です。研究所の新機関の一つである抗酸菌リファレンスセンターでは抗生剤の評価、診断薬の評価、R

FLP分析を用いた感染源追跡、16S rRNAおよび*rpoB*遺伝子を用いたシーケンスレベルでの同定検査、薬剤耐性結核菌の精度管理、病理診断および抗酸菌の標準株の分譲を行っています。結核予防会全体で見ますと国民への啓発活動が上げられ、3月24日の世界結核デーでは結核予防のPRがなされテレビ・ラジオ等で広報活動を行っています。ポスターを見れば皆さん方も見覚えがあると思いますが、キャッチフレーズも時代により異なりますが、『肺見、バジャリ』『長びくせきは赤信号』『Kの悲劇』などがあります。

高齢者社会やコンプロマイズドホストの増加で抗酸菌感染症は、今後さらに増加すると考えられています。加えて、外国人結核、HIV合併結核、多剤耐性結核および高齢者結核等の難問を抱えているのが現状です。



9月上旬に抗酸菌検査の向上を目的に2回研修が行われています。写真は研修風景（実習室）

## 集 会 案 内

- 1) 名 称：第24回日本食品微生物学会学術総会
  - 2) 会 期：2003年10月2日（木）～3日（金）
  - 3) 会 場：岡山コンベンションセンター ママカリフォーラム  
〒700-0024 岡山市駅元町14-1  
Tel：086-214-1000、Fax：086-214-3600
  - 4) 世話人：篠田純男（岡山大学大学院自然科学研究科）
  - 5) 事務局：第24回日本食品微生物学会学術総会事務局  
〒700-8530 岡山市津島中1-1-1  
岡山大学大学院自然科学研究科・薬学系  
担当：三好伸一 前原陽子  
Tel & Fax：086-251-7967  
E-mail：miyoshi@pharm.okayama-u.ac.jp
- 
- 1) 名 称：第52回日本感染症学会東日本地方会総会  
第50回日本化学療法学会東日本支部総会  
第86回日本細菌学会関東支部総会 合同学会
  - 2) 会 期：2003年10月30日（木）～31日（金）
  - 3) 会 場：横浜ベイシェラトンホテル&タワーズ  
〒220-8501 横浜市西区北幸1-3-23  
Tel：045-411-1111
  - 4) 世話人：山口恵三（東邦大学医学部微生物学講座）  
小田切繁樹（横浜市立大学医学部第一内科学講座）  
神谷茂（杏林大学医学部感染症学講座）
  - 5) 事務局：東邦大学医学部微生物学講座 石井良和  
〒143-8540 大田区大森西5-21-16  
Tel：03-3762-4151（内線2396）、Fax：03-5493-5415  
E-mail：godo@med.toho-u.ac.jp  
Web site：http://www.societyinfo.jp/east03/
- 
- 1) 名 称：第3回人と動物の共通感染症研究会学術集会
  - 2) 会 期：2003年11月1日（土）
  - 3) 会 場：国立保健医療科学院白金庁舎（元国立公衆衛生院）3階講堂  
〒108-8638 東京都港区白金台4-6-1
  - 4) 世話人：高島郁夫（北海道大学大学院獣医学研究科）
  - 5) 事務局：人と動物の共通感染症研究会事務局  
〒060-0818 札幌市北区北18条西9丁目  
北海道大学大学院獣医学研究科 環境獣医学講座公衆衛生学教室内  
Tel & Fax：011-706-5211、E-mail：takasima@vetmed.hokudai.ac.jp

- 1) 名 称：第37回腸炎ビブリオシンポジウム
- 2) 会 期：2003年11月6日（木）～7日（金）
- 3) 場 所：弘前駅前市民ホール  
〒036-8004 青森県弘前市大町3-2-1 ジョッパル [ダイエー] 4F  
Tel：0172-34-1112
- 4) 世話人：大友良光（青森県環境保健センター）
- 5) 事務局：青森県環境保健センター内 第37回腸炎ビブリオシンポジウム事務局  
〒030-8566 青森市東造道1-1-1  
Tel：017-736-5411、Fax：017-736-5419  
E-mail:yoshimitsu\_ootomo@ags.pref.aomori.jp

- 1) 名 称：第3回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会
- 2) 会 期：2003年11月14日（金）～15日（土）
- 3) 会 場：国立感染症研究所  
〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1 Tel：03-5285-1111
- 4) 世話人：倉田毅（国立感染症研究所）
- 5) 事務局：国立感染症研究所バイオセーフティ管理室 杉山和良  
〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1  
Tel：03-5285-1111（内線2420）、Fax：03-5285-1184  
Web site：<http://www.nih.go.jp/niid/meetings/jbsa/>

- 1) 名 称：日本環境変異原学会第32回大会
- 2) 会 期：2003年11月26日（水）～28日（金）
- 3) 会 場：三重県総合文化センター  
〒514-0061 三重県津市一身田上津部田1234 Tel：059-233-1111
- 4) 世話人：川西正祐（三重大学医学部衛生学講座）  
〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174  
Tel & Fax：059-231-5011、E-mail：kawanisi@doc.medic.mie-u.ac.jp
- 5) 事務局：名古屋市立大学大学院薬学研究科 高橋和彦  
〒467-8603 名古屋市瑞穂区田辺通3-1  
Tel & Fax：052-836-3780、E-mail：takahasi@phar.nagoya-cu.ac.jp

- 1) 名 称：第9回日本エンドトキシン研究会
- 2) 会 期：2003年11月28日（金）～29日（土）
- 3) 会 場：ホテルメトロポリタン盛岡ニューウィング  
〒020-0033 盛岡市盛岡駅前北通2-27  
Tel：0196-25-1211
- 4) 世話人：遠藤重厚（岩手医科大学救急医学）
- 5) 事務局：岩手医科大学救急医学講座  
〒020-8505 盛岡市内丸19-1 Tel：019-651-5111

- 1) 名 称 : 日本顕微鏡学会第48回シンポジウム
- 2) 会 期 : 2003年12月6日(土)～7日(日)
- 3) 会 場 : 東京医科歯科大学湯島キャンパス  
東京都文京区湯島1-5-45
- 4) 会 長 : 高野吉郎  
(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科硬組織構造生物学分野)
- 5) 事務局 : 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科硬組織構造生物学分野  
〒113-8549 東京都文京区湯島1-5-45  
Tel & Fax : 03-3630-7333  
E-mail : takanoy.bss@tmd.ac.jp

- 1) 名 称 : 日本性感染症学会第16回学術大会
- 2) 会 期 : 2003年12月6日(土)～7日(日)
- 3) 会 場 : 長野市若里市民文化ホール  
〒380-0922 長野市若里3-22-2  
Tel : 026-223-2223、Fax : 026-223-5551
- 4) 世話人 : 菅生元康(長野赤十字病院)
- 5) 事務局 : 学術事務局 長野赤十字病院産婦人科医局  
〒380-8582 長野市若里5-22-1  
Tel : 026-226-4131、Fax : 026-224-0130  
運営事務局  
日本性感染症学会第16回学術大会事務局  
担当 : 鈴木・清水  
〒102-8481 東京都千代田区麹町5-1  
弘済会館ビル6F (株) コングレ内  
Tel : 03-5216-5551、Fax : 03-5216-5552  
E-mail : suzuki@congre.co.jp

- 1) 名 称：第33回日本免疫学会総会・学術集会
- 2) 会 期：2003年12月8日（月）～10日（水）
- 3) 会 場：福岡国際会議場 〒812-0032 福岡市博多区石城町2-1  
Tel：092-262-4111、Fax：092-262-4701  
マリンメッセ福岡 〒812-0031 博多区沖浜町7-1  
Tel：092-262-3111、Fax：092-262-8855
- 4) 会 長：渡邊武（九州大学生体防御医学研究所長）
- 5) 事務局：九州大学生体防御医学研究所・感染防御学分野  
〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1  
Tel：092-642-6838、Fax：092-632-1499  
E-mail：meneki33@bioreg.kyushu-u.ac.jp  
運営事務局  
〒812-0001 福岡市中央区天神1-9-17 (株) コングレ九州支社内  
Tel：092-716-7116 Fax：092-716-7143E-mail：33jsi@congre.co.jp

- 1) 名 称：第26回日本分子生物学会年会
- 2) 会 期：2003年12月10日（水）～13日（土）
- 3) 会 場：神戸国際展示場・神戸国際会議場・ワールド記念ホール・ポートピアホテル
- 4) 世話人：勝木元也（岡崎国立共同研究機構・基礎生物学研究所）
- 5) 事務局：第26回日本分子生物学会年会事務局  
〒560-0082 豊中市新千里東町1-4-2  
千里ライフサイエンスビル14F (株)日本学会事務センター 大阪事務局内  
E-mail：bunshi26@bcasj.or.jp

- 1) 名 称：第1回日本カテキン学会総会
- 2) 会 期：平成16年1月23日（金）～24日（土）
- 3) 会 場：パシフィコ横浜  
〒220-0012 横浜市西区みなとみらい1-1-1  
Tel：045-221-2155

- 4) 会 長：島村忠勝
- 5) 事務局：昭和大学医学部細菌学教室  
〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8  
Tel：03-3784-8131、Fax：03-3784-3069

事務担当：エルビーエス

〒102-0074 東京都千代田区九段南3-8-8 第2稲穂ビル5階  
Tel：03-3512-2575、Fax：03-3512-2576  
E-mail：catechin@lbs-congre.co.jp

- 1) 名称：第15回日本臨床微生物学会総会
- 2) 会期：2004年1月24日（土）～25日（日）
- 3) 会場：つくば国際会議場  
〒305-0032 茨城県つくば市竹園2-20-3  
Tel：029-861-0001、Fax：029-861-1209
- 4) 世話人：一幡良利（筑波技術短期大学 衛生学・公衆衛生学）
- 5) 事務局：第15回日本臨床微生物学会総会事務局 担当：渋谷俊介  
〒305-8576 茨城県つくば市天久保2-2-1  
筑波大学付属病院検査部内  
Tel：029-853-3718、Fax：029-853-3720  
E-mail：sshibuya-tuk@umin.ac.jp

- 1) 名称：真菌症フォーラム第5回学術集会
- 2) 会期：2004年1月31日（土）
- 3) 会場：品川プリンスホテル  
〒108-8611 東京都港区高輪4-10-30  
Tel：03-3440-1111、Fax：03-3441-7092
- 4) 世話人：相川直樹（慶應義塾大学医学部救急部）
- 5) 事務局：慶應義塾大学医学部救急部  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35  
Tel：03-3353-1211

- 1) 名称：第19回日本環境感染学会
- 2) 会期：2004年2月20日（金）～21日（土）
- 3) 会場：パシフィコ横浜  
〒220-0012 横浜市西区みなとみらい1-1-1  
Tel：045-221-2121、Fax：045-221-2136
- 4) 世話人：砂川慶介（北里大学医学部感染症学講座）
- 5) 事務局：北里大学医学部感染症学講座  
〒228-8555 神奈川県相模原市北里1-15-1  
Tel & Fax：042-778-9206  
E-mail：kankyou@med.kitasato-u.ac.jp



- 1) 名 称 : 第38回緑膿菌感染症研究会
- 2) 会 期 : 2004年 2月27日(金) ~ 28日(土)
- 3) 会 場 : 順天堂大学有山記念館講堂
- 4) 会 長 : 小栗豊子(順天堂大学付属病院臨床検査部)
- 5) 事務局 : 順天堂大学付属病院臨床検査部  
〒113-8431 東京都文京区本郷 3 - 1 - 3  
Tel : 03-3813-3111 (内線5186)、Fax : 03-3813-0293

- 1) 名 称 : 第34回日本嫌気性菌感染症研究会
- 2) 会 期 : 2004年 3月13日(土)
- 3) 会 場 : 富山国際会議場  
〒930-0084 富山県富山市大手町 1 - 2  
Tel : 076-424-5931
- 4) 会 長 : 舟田 久(富山医科薬科大学感染予防医学講座)
- 5) 事務局 : 富山医科薬科大学感染予防医学講座 安岡 彰  
〒930-0194 富山県富山市杉谷2630  
Tel : 076-434-7246、Fax : 076-434-5018

- 1) 名 称 : 第56回日本衛生動物学会大会
- 2) 会 期 : 2004年 4月5日(月) ~ 7日(水)
- 3) 会 場 : 福井県国際交流会館  
〒910-0004 福井市宝永 3 丁目 1 - 1  
Tel : 0776-28-8800、Fax : 0776-28-8818
- 4) 会 長 : 高田伸弘(福井大学医学部病因病態医学講座)
- 5) 事務局 : 第56回日本衛生動物学会大会事務局  
福井大学医学部病因病態医学講座 矢野泰弘  
(免疫学・寄生虫学は本年度から大講座に吸収)  
〒910-1191 松岡郵便局私書箱 1号  
Tel : 0776-61-8330、Fax : 0776-25-0663  
E-mail : yhyano@fmsrsa.fukui-med.ac.jp

- 1) 名 称 : 第78回日本感染症学会総会
- 2) 会 期 : 2004年4月6日(火)～7日(水)
- 3) 会 場 : 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) 世話人 : 砂川慶介(北里大学医学部感染症学 北里大学大学院感染制御科学府)
- 5) 事務局 : 北里大学医学部感染症学 野々山勝人  
〒228-8555 神奈川県相模原市北里1-15-1  
Tel & Fax : 042-778-9206  
Web site : <http://kansen78.umin.jp>

- 1) 名 称 : 第79回日本結核病学会総会
- 2) 会 期 : 2004年4月20日(火)～21日(水)
- 3) 会 場 : 名古屋国際会議場  
〒456 名古屋市熱田区熱田西町1-1  
Tel : 052-683-7711、Fax : 052-683-7777
- 4) 世話人 : 下方薫(名古屋大学大学院医学研究科機能調節内科)
- 5) 事務局 : 名古屋大学大学院医学研究科機能調節内科  
第79回日本結核病学会総会事務局  
〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町65  
Tel : 052-744-1918、Fax : 052-744-2175

- 1) 名 称 : 日本防菌防黴学会 第31回年次大会
- 2) 会 期 : 2004年5月26日(水)～27日(木)
- 3) 会 場 : 品川区立総合区民会館  
〒140-0011 東京都品川区東大井5-18-1  
Tel : 03-5479-4100
- 4) 世話人 : 桑原祥浩(女子栄養大学栄養学部教授)
- 5) 事務局 : 新井一義  
〒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](mailto:boukin@nifty.com)  
Web site : <http://wwwsoc.nii.ac.jp/saaaj/>

## 海外会員便り

パスツール研究所

清水・健

パリに来て2ヶ月が過ぎた。本来ならこの2ヶ月間がパリで最もいい季節だったらしい。しかしながら、今年は50年ぶりの異常気象のためヨーロッパ全土が猛暑であった。特に8月6日はパリでも気温が40度近くに上昇した。

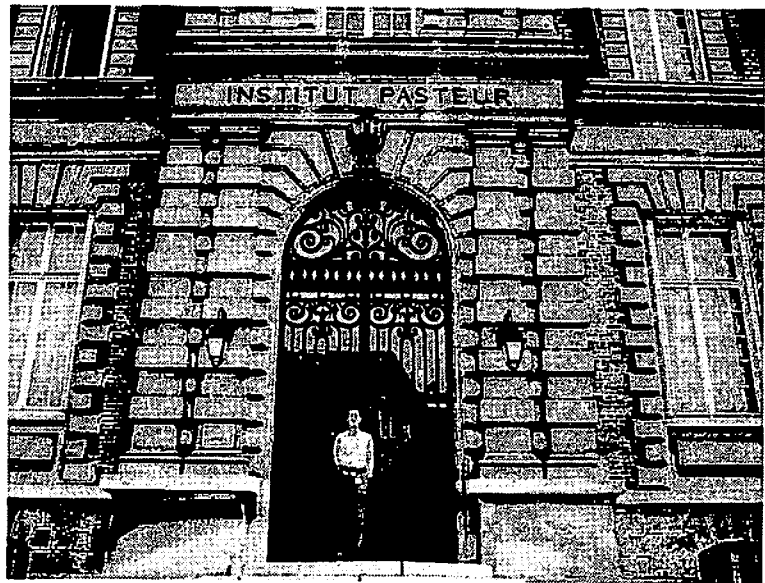
私がここパリのパスツール研究所で文部科学省の在外研究員として10ヶ月間滞在できる機会を得られたのは私が所属している筑波大学基礎医学系微生物学研究室のボスであった林英生教授（現在は筑波大学を退官され中国学園大学の教授をされています）のご尽力のおかげである。また、研究室の長期不在にあたり、講義、実習等の分担を快く引き受けて下さった清水徹助教授および研究室の皆様の好意も私にとって非常に重要なものである。

この留学は私にとって2年越しのものである。一昨年の申請は筑波大学内での順位が1番足りず、昨年度の申請でやっと文部科学省の在外研究員に採択された。正式決定の通知は3月の中旬にあり、そこからビザ申請の手続きを行った。当初、出発予定は6月1日であり、3ヶ月あればビザ取得に問題ないと考えていたが、ビザ申請の書類集めに手こずり、何とか出発日を2週間後ろにずらすことで対応した。近くの研究室でフランス留学をする人も同様にビザ申請に手こずっていたので、フランス入国のためのビザ取得は以前より厳しくなっているようだ。聞くところによると、アメリカ留学に必要なビザ申請は

もっと厳しくなっているようである。おそらく、これらのことはアメリカで起きた同時テロの影響なのであろう。

パスツール研究所での受け入れ先はAnaerobe Bacteria and Toxins部門のDr Michel-Robert POPOFFである。POPOFFラボは昨年の10月にAnaerobe Bacteria and Toxins部門として独立した研究室であり、総勢12人程度の若い研究室である。ここでの研究の主力は日本と同様に博士課程の学生であるが、テクニシャンや秘書など研究をサポートする人たちもスタッフとしてそろっている。不思議なことにPOPOFFラボのメンバーの内、男性はPOPOFF先生ともう一人の研究員そして私だけである。このことについてラボのメンバーに聞いてみたが、理由はわからないようである。ただ、これらのことはほかのラボ、ひいてはフランス社会にも当てはまりそうで、いったい男性はどこにいるのであろうか。

パスツール研究所に来て気づくのはセキュリティーの厳しさである。まず、研究所の構内に入るには磁気カードが必要であり、構内のすべての建物には磁気カードがないと入れない。そして、建物の中にも扉がいたるところ



にあり、その扉を開けるにはまた磁気カードが必要である。唯一、掃除をする人たちだけにはすべての場所を通過できるカードが与えられている。バスツール研究所に着いた初日にはまだ自分のカードがなかったので、トイレに行くにも大変であった。また、現在においてもその磁気カードの使用できる範囲は決まっており、異なった区域、あるいは異なった建物に入るのは困難で、行動できる範囲は限られている。したがって、ほかのラボの様子はあまりよく分からないのが現状である。

POPOFFラボで行われている研究はClostridiumの産生する毒素に関連しており、以下にあげる4種類の毒素を扱っている。botulinum toxin、ε-toxin、iota-toxinそしてlarge clostridial toxinである。ここでの興味の中心は毒素と宿主との相互作用であり、毒素の受容体、毒素の細胞内移行経路、そして毒素タンパク質の作用機序の解明を目的としている。またbotulinum toxinに関しては毒素の産生調節の解析も行っている。感心するのはこの研究室で用いる毒素のほとんどはPOPOFF先生自身が精製していることだ。忙しい時間の合間を見て、日々自分のベンチの前で作業している姿を見ると私自身も実験をできるだけ長くやりたいと思うし、実験科学者としてうらやましい気持ちがする。

私自身の研究テーマであるが滞在期間が限られていることもあり、ここでの利点を最大限に生かすために毒素および特異的な抗体等がそろっており、私の興味とも合うbotulinum toxinおよびlarge clostridial toxinを用いた受容体解析を試みている。とはいっても現在行っていることといえば、細胞の状態によって各々の毒素の細胞に対する結合量を測定し、その結合が特異的であるかどうかを確認しているに過ぎない。しかし、ここに来て改めて思うことは実験を確実に一步一步進めることの重要性である。ともすれば限られた時間の中で結果を早く求め、不確実な情報を元に戻って走ってしまうこともあるが、ここにはそのような考え方はない。研究に関する時間の流れがゆったりとしているとも感じられるが、結果に関する信頼性は高いのではないだろうか。

はっきりいってバスツール研究所であっても研究環境は日本の研究施設と大差はない。周りをみて遠心機、分光光度計あるいは実験スペース等考えると日本より明らかに優れていると思われるものはほとんどない。また、研究に費やす時間などは日本の方が圧倒的に長いのではないだろうか。しかし、この方が研究をサポートするシステムがしっかりしていることがわかる。また、着実にそして堅実に研究が進められていく印象がある。そのあたりの哲学を実感できる機会を得られることを私は期待しており、今後の研究生活の参考にしたいと考えている。そして、この限られた時間の中で結果も同時に得られることを希望している。

最後に、ここまで過ごした2ヶ月間で感じたことを少し書かせていただきます。昔と違って、海外の研究室が圧倒的な研究環境を誇り、そこでないとできないということがなくなってきました。したがって、この時代はある目的を持って海外に留学する必要があると思います。私自身、滞在期間が限定されているため、研究成果はもとより語学的な経験や研究に対する哲学等の見聞にも重点を置かざるをえません。博士号を修得した直後であれば研究成果を得られるようにもっと長期の滞在が必要でしょう。一方、昔ほど海外留学が強調されなくなりましたが、海外で生活して初めてわかることも多々あります。まだ、2ヶ月しか滞在していませんが私にとって新鮮な発見がいくつもありました。これは研究の面だけでなく生活の面においてもですが、そのあたりのことを考えるとやはり一度は海外である目的を持って研究生活をするのもいいのではないかと思います。いろいろな考え方や価値観を持った人と接することは生活や研究の視野を広げることになります。とりあえず、あと8ヶ月間滞在期間がありますので、その間にわくわくする結果が得られるようにがんばって研究しながら、いろいろなことを吸収したいと思っています。

東京歯科大学微生物学講座石原先生のご紹介、および奥田教授の推薦をいただき、ニューヨーク州立大学バッファロー校、Kuramitsu教授のラボに昨年の2月よりポストドクターとして研究をしています。大雪のバッファローと聞いてはいたのですがうわさ通りの大雪で、我が家のベランダは、手すりの高さ（約1.5メートルはあります）まで雪が積もり、当然窓を開けることは不可能となりました。夏は湿度が低くすこしやすいのですが、あまりに短く、寒い季節の印象しかありません。

私が参加した頃のラボは、スタッフが10人いたのですが、現在はKuramitsu先生が2年後にリタイヤされる予定であるため（この予定はかなり変更されていますが…）、ラボメンバーはKuramitsu先生以下ポストドクが5人と少人数化しております。が、スタッフ全員が齶齦および歯周病の病原因子を探るべく精力的に分子生物学的解析を進めております。私のテーマは*Streptococcus mutans*のBacteriocinの遺伝学的解析、および*S. mutans*バイオフィルムの遺伝学的アプローチであります。実験に集中できる環境であり、ラボの雰囲気も良く、皆大変親切にしてくれて充実した日々を送っています。

研究上の苦勞もたくさんあるのですが、それ以上の苦勞はなんといっても生活面にありました。渡米5日目で妻の妊娠が救急病院で発覚しました。渡米後からずっと体の不調を訴えており、診察の結果はThreatened miscarriageでした。アメリカでは妊娠における病院の費用は保険でカ

バーされるのですが、私たちは到着間もないことから保険の適用期間外であるため、色々交渉はしてみたものの結局保険が使えず、かなりの費用を請求されました。（これは最近知ったことなのですが、留学生用の保険に一時的に加入することで、保険でカバーできたとのことです）またアメリカの病院では、病院からの請求だけでなく、ドクターから、または検査室からなどさまざまな所から請求が来るため日本との違いにとまどいました。また留学期間における最大の出来事としては、visa更新を行なうために帰国した際に、大使館でのシステム変更に伴うトラブルにより2ヶ月日本に滞在することとなったことです。ちょうどその時期にKuramitsu先生のセミナーが日本で行なわれ、現役のポストドクでありながら日本でのKuramitsu先生のセミナーに参加したという貴重な体験が出来ました。

いろいろとあった今回の留学ですが、仕事、研究に関して学んだ事は多いと思います。そしてそれ以上に他国の研究者たちと接するなかで、各国の文化、歴史、思想、そして研究への取り組む姿勢などを知ることができました。今後の自分の生活および研究に対して、この2年間に学べたことを生かしていきたいと思っています。



2002年Kuramitsuラボメンバー、上段3番目Dr. Kuramitsu、4番目筆者

## Beyond the Laboratory

### 日本細菌学会関東支部昔話

東京医科大学名誉教授 大黒 勇

筆者は昭和13年(1938年)3月慈恵医大を卒業して、直ちに母校細菌学教室(主任寺田正中教授)に助手として勤めることになった。その頃若手は殆ど軍隊に徴用され、殊に基礎医学教室は助手の拵底に苦しむ状態だったので、新米でもすぐに助手になれたのである。身体検査の成績が丙種だった筆者は、入隊せずにすんだが、戦況頗る不利になり、兵力不足により丙種者も召集される様になった。筆者は医師になるが故に兵卒ではなく将校である軍医として昭和18年秋召集され、行先は炎荒のニューギニアだったが、九死に一生を得て昭和21年(1946年)6月帰還、もとの職に復した。この経歴が日本細菌学会関東支部誕生に深く関与するに至らしめたのである。

日本細菌学会の前身連合微生物学会時代には機関が構成単位だったのを、第20回総会(昭和22年4月、会長谷口臈二阪大教授)にて懸案の改組が議決され、諸事万端次期会長寺田に委託された。寺田は早速同月28日第1回の委員会を開いた。招かれた面々は慶大の小林六造、千大の羽里彦左衛門、東大の緒方富雄と秋葉朝一郎、伝研の川喜多愛郎、北研の平野憲正と瀧田順吾、日医大の中村敬三(欠席、木村義民代理)であった。これ以後十余回の会合を経て改組案が成立した経緯の詳細は日本細菌学雑誌第50巻4号(平成7年10月15日)に載せたので省き、以下は関東支部会を中心に述べる。

新制による最初の総会(第21回)は昭和23年5月に開かれ、大盛会だったので寺田の喜悅は格別だった。この新制度によって学会は7支部に分れ、その中で最大の関東支部では寺田が初代支部長に就き、第1回の支部総会は同年11月東大医学部本館大講堂で開かれ、血清学免疫学会関東支部がこれに合流した。

これより前、前年11月東京地方細菌学血清学領域集談会が日本細菌学会と血清学免疫学会との後援の下に前記の会場で開かれ、会場

係は慈大細菌が務めた。これも盛会だった。敗戦後は諸般にわたり復興に燃えていたが、学会も同様であったので、正式の学会日までは待ちきれなかったものであり、わが淡い記憶によると、その主謀者は緒方富雄だったらしい。この学会の形式は前記の如くであったが、実質は日細会支部総会と称してもよい程だったから、史上雲散霧消させたくない熱望した筆者は昭和46年関東支部長に推された機に、評議員会の賛成を得て正式に支部総会の名を追与し、さりとて回数を1回宛てずらすわけには行かず、遂に第0回としたのである。

さて従来支部所属の学会幹事(現理事)はしばしば会合したが、支部幹事(現支部評議員)は名のみだったのを、昭和24年10月24日初めて大黒の室に集まり、頗る活発に議する所があった。その支部幹事は東大の米澤和一、北研の安齋博、伝研の澤井芳男、予研の遠山雄三、慶大の佐々木正五、慈大の大黒勇と富井武寛の7人であったが、支部長は富井を伴って、よんどころ無い用の為外出したので、第2回支部幹事会を翌月10日に開いた(安齋欠席)。それから3日後第2回支部総会が開かれるからであった。

その第1日筆者は寺田の命により、志賀潔先生と随行の令息亮博士とを信濃町駅に迎えて会場たる北里記念図書館講堂に御案内申し上げた。先生は田宮博教授の特別講演の座長を務めた後、壇上に立ち10分程懐古談を口演した。閉会后寺田は志賀先生父子を己が教授室に招いて歓迎会を開いた。これには綿引朝光(寺田の恩師)、北研の渡邊義政、既出の中村敬三を特に招き、他は筆者等教室員4人と研究生から選んだ6人が陪席した。これより2日前の11日朝筆者は寺田の命を承けて、13日の件の承諾を得んと五反田の志賀邸を訪れた。時に先生は幾枚もの画仙紙への揮毫の最中であり、君には度々世話になるとて額用の書を下さった。この年の6月31日にも筆者は五反田を訪れて先生を慈大に御案内したのであり、更に前年11月28日には土浦の名士助

川喜四郎邸に於いて志賀先生に拝面したのであった。ついでに誌せば、助川は初めてウイルス（天然痘）の孵化鶏卵培養に成功して実用化した人で、この事は志賀先生も認めておられたが、ある事情により史上に現れず、公認はGoodpastureが最初の人となっている。

さて支部総会長は第0回から2回までは支部長が兼任したが、第3回以降は毎回交代することになり、その最初即ち第3回は伝研所長の長谷川秀治であった。その総会は2日間だが、勉強会の意味で1日だけの例会を開くことにし、第1回が昭和27年2月23日であった。然るに筆者の支部長時代に例会を総会に昇格させ、以後例会は消失した。その理由は平成10年10月15日付で内山竹彦支部長に送った「支部総会1回案に賛成する理由」と題する意見書にあり、かつ演題募集の盛衰史にもなるので、ここに掲げよう。

昔の総会は演題数制限があり、連合微生物学会時代の名残の機関単位に数が割当てられた。伝研、北研は4単位（戦後予研が設立されこの数は変わったかも知れぬが、今手元に資料がないので不詳）、阪大微研は2単位、他はすべて1単位とし、1単位2題が普通であった。従って支部総会に流入する演題が多かった。語弊を承知で誌せば、演題数を消化する意味で支部総会は重要であった。その辺の内情を知悉していた小生は支部総会長を引受けた時（昭和32年秋）には、特別講演などを設けず全部一般演説として、演題を出したくても出し得ぬ者の為に図ったのである。一方、別に勉強会の意味で例会を設けた。つまり支部総会と支部例会とは目的内容を異にしていた。しかし、戦後の研究が段々盛になるにつれて例会も支部総会の様相を帯びてきた。中には例会長が礼装で会員に挨拶した丁寧な人もいた。さて一般に例会は支部総会よりも軽く見られ、運営費調達上不利であり、しかも規模は総会なみになって行くので、例会長の為

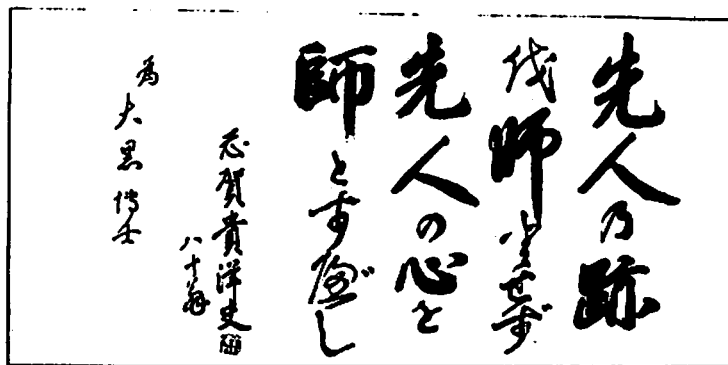
を思って小生が支部長についた2年目の昭和47年に例会を廃止して総会と改称し、従って例会は昭和46年春を以って終止符が打たれた。

以上の経過で判る様に春秋2回の支部総会は増加していく研究の発表の場の提供に在ったのである。

現今、学会総会は会場数が増し、演題数の制限はなくなり、昔の様に支部総会が演題数を消化する必要はなくなったし、現実にも数が減じたのであれば、当然年1回にすべきである。以上詳述した通り、元来支部総会は年1回であり、例会は別の意味で設けられたのである。その当初の例会的意義は現在では学会総会や支部総会の中に採り入れられているので、例会の必要もなくなり、従って年1回にするのは昔に戻す事なのである。

因に誌せば、例会を総会にしたのは支部長の案であり、それを支部評議員会に図って定め、支部総会の庶務報告として一般に告げたのである。

所定の字数に近づいたので、ここで擲筆するが、念の為附記しておきたいのは総会には珍しい第0回のある事、折角特設された例会の消失したことなどの理由を知る者は、今では皆無に近く、かつ記録にも残ってはおらぬらしいので、切替編集責任者の囑を承けた機に記録しておくべきと、思って執筆した事である。又、志賀先生の書をも望まれたので、拙著細菌学演習の巻頭に飾った写真の複写を添付した。現物は東京医大の教授室に掲げてあったのを、昭和58年退職する時に当時の助手小池直人君の請により残したので、筆者の手元には無い。



「先人の跡 我師登(と)せず 先人の心を 師とす(べ)し」  
志賀 潔 先生書

## フォーラム

今回のフォーラムでは、日本細菌学会関東支部会員が最も興味を持っておられるテーマのひとつ「薬剤耐性」を取り上げました（編集委員会）。

### 「薬剤耐性に関する研究の現状」

#### 最近の腸チフス・パラチフスの

#### 薬剤感受性の動向

国立感染症研究所・細菌第一部 廣瀬健二

#### 1 疫学・感染経路

腸チフス・パラチフスは、日本を除く東アジア、東南アジア、インド亜大陸、中東、東欧、中南米、アフリカなどに蔓延し、現在もなお流行を繰り返している。日本でも昭和初期から終戦直後までは腸チフスが年間約4万人、パラチフスが約5,000人の発生がみられていた。そして、1970年代までに、環境衛生状態の改善によって年間約300例の発生まで減少した。1990年代に入ってから腸チフス・パラチフスを併せて年間約100例程度の発生が見られている。そのほとんどは海外からの輸入事例で、海外旅行が日常化したことによる。チフス菌、パラチフスA菌は宿主特異性がありヒトにのみ感染し病気を起こす。ヒト以外の動物にはチフス性疾患を起こさないため、ヒトの糞便で汚染された食物や水が媒介体となる。保菌者は胆嚢に菌を長期間保菌し、時々糞便中に排菌するため新たな感染源となりうる。しかし、感染経路がヒトからヒトに限られているため、衛生水準の向上とともに発生頻度は減少する。

#### 2 チフス菌・パラチフスA菌の薬剤感受性の動向と、腸チフス・パラチフスの治療

チフス菌・パラチフスA菌の海外からの輸入事例から多数の薬剤耐性菌が分離されている。チフス菌では、インド亜大陸、タイへの渡航者からアンピシリン（AP）、クロラムフェニコール（CP）、テトラサイクリン（TC）、ストレプトマイシン（SM）、ST合剤（ST）の5剤に耐性を持つ多剤耐性チフス菌が分離されている。パラチフスA菌においては多剤耐性菌はほとんどみられないが、AP、CP、SM、STなどの1つの薬剤に耐性の株が増加してきている。現在でも、多

剤耐性チフス菌はインド亜大陸、中央アジア、東南アジアで流行し、集団発生が生じることもある。現在までの疫学調査から、多剤耐性チフス菌のファージ型はE1が多いことが解っている。

腸チフス、パラチフスには抗菌剤の投与による治療が行われる。現在ではニューキノロン系抗菌剤が第一選択薬として使われている。ニューキノロン剤を14日間経口投与が一般的な腸チフス・パラチフスの治療である。現在腸チフス・パラチフスの治療には、ノルフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシンが保健適応となっている。ところが、腸チフス治療の第一選択薬であるニューキノロン系抗菌剤に耐性または低感受性を示す株が数多く報告されている。現在までに、日本にもニューキノロン系抗菌剤に低感受性を示すチフス菌・パラチフスA菌が、海外からの輸入事例として入ってきている。これらはニューキノロン系抗菌剤に耐性ではないが、ニューキノロン系抗菌剤に対するMICが感受性株の約10倍またはそれ以上高い。また、ナリジクス酸に耐性で、第3世代セフェム系抗菌剤には感受性である。ニューキノロン低感受性菌による腸チフス・パラチフスでは、ニューキノロン系抗菌剤による治療には反応せず、速やかに解熱しない。現在までにニューキノロン系抗菌剤による治療が奏功しなかった腸チフス・パラチフスの症例も多く報告されている。ニューキノロン系抗菌剤の効果が望めない症例では第3世代セフェム系抗菌剤（CTX、CTRなど）が使用される。現在のところ、第3世代セフェム系抗菌剤に耐性をもつチフス菌・パラチフスA菌は報告されていない。このようなニューキノロン低感受性菌は日本においても1998年より急激に増加している。2002年では、チフス菌の28%、パラチフスA菌の68%



がニューキノロン低感受性菌であった。今後、腸チフス・パラチフスの治療には直ちにニューキノロン系抗菌剤を投与するのではなく、分離菌株の薬剤感受性試験を行ってから治療を始める姿勢が必要となってきた。従来行われている薬剤感受性ディスクによる薬剤感受性試験では、シプロフロキサシンなどのニューキノロン剤のディスクを使用した場合には低感受性株は「感受性」と判定されてしまうため、低感受性株を見逃してしまうことがある。このようなことを避けるために、ナリジクスのディスクを使用すると、低感受性株は「耐性」を示すためニューキノロン低感受性株に気づくことができる。

### 3 おわりに

腸チフス・パラチフスはかつて日本においても何万人もの人が感染したが、戦後の衛生環境の改善とともに発生数は激減した。最近では、海外旅行などの日常化に伴い海外旅行で感染する若者が急増している。腸チフス・パラチフスにおける現在の問題点は、ニューキノロン低感受性菌の出現である。ニューキノロン低感受性菌がさらに高度な耐性を獲得し完全な耐性菌となるとニューキノロン剤は腸チフス・パラチフスの治療には無効となる。このような耐性菌が現れるのは時間の問題であり、引き続きチフス菌・パラチフスA菌の薬剤感受性の動向を監視する必要があるだろう。

## 伝染性膿痂疹をおこす

### 黄色ブドウ球菌におけるMRSAの増加

広島大学医歯薬学総合研究科細菌学

菅井 基行

とびひ（伝染性膿痂疹）は黄色ブドウ球菌あるいは溶血性連鎖球菌によって引き起こされる局所の水疱性疾患で、梅雨時期から秋にかけて幼児、小児に好発するきわめてポピュラーな皮膚疾患の一つである。日本では特に黄色ブドウ球菌による発症が多い。黄色ブドウ球菌によるとびひに見られる水疱は黄色ブドウ球菌が産生する蛋白毒素exfoliative toxin (ET) によるセリンプロテアーゼの働きによる。ETは表皮細胞間デスモゾーム蛋

白を消化し、表皮内解離による水疱を生ずる。ヒトに感染する黄色ブドウ球菌が産生するETには血清型によりETA、ETBおよびETDの3種類がある。

近年、とびひを起こす黄色ブドウ球菌におけるMRSAの比率が著しく増加してきている。MRSAは院内感染菌として有名であるが、とびひを起こす黄色ブドウ球菌には近年までMRSAはほとんど認められなかった。1988年に旭川医大の室野らが行った調査では61株のET産生株を調べて、MRSAは一株も認められていない<sup>1)</sup>。しかし、その後、MRSAの散発的な報告がなされはじめた。1993年にはETB産生MRSAによる幼児のSSSSが報告された<sup>2)</sup>。幸いにも患者はミノマイシンによって治癒している。同じ著者等は新生児ICUにおいて82株のMRSAを採取したが、そのうち1株のみがETAを産生することを報告している<sup>3)</sup>。1997年に愛知で行われた疫学調査では様々な臨床検体から分離された381株のうち、16株のETA産生株、3株のETB産生株が得られたが、そのうちETA産生株1株、ETB産生株1株がMRSAであった<sup>4)</sup>。2000年にはETB産生MRSAによる67才男性のSSSSが報告されている<sup>5)</sup>。

私どもは1999年に関西地区の4病院に外来患者として受診した患者患部より分離された黄色ブドウ球菌88株について分子疫学調査を行い、以下の結果を得た<sup>6)</sup>。則ち、88株中42株がETA産生株、10株がETB産生株であったが、45株（51.1%）がMRSAであった。ETA産生株では28株（66.7%）、ETB産生株では6株（60%）であった。さらに全株についてパルスフィールドゲル電気泳動を行い、ゲノム型別をおこなったところ、関西地区でとびひを起こしたET産生黄色ブドウ球菌はおおよそ3つのクローンからなることが明らかとなった。その内の2クローンはETA産生株、1クローンはETB産生株である。ETA産生クローンの内、1クローンはMRSAがクローンとして増えており、ETB産生クローンは一部にMRSA株を含んでいる。1990年代まで日本のとびひを起こす黄色ブドウ球菌はコアグラゼ型別でETA産生株は5型、

ETB産生株は1型および7型がほとんどを占めていた。しかしながら今回見出されたETA産生MRSAクローンは3型株である。ETB産生MRSAクローンは1型であった。私どもはこのETA産生MRSAクローンはエマージングクローンではないかと考えている。

これらET産生MRSAの各種化学療法剤に対する感受性を調べたところ、βラクタム剤、マクロライド、ゲンタマイシンに対しては耐性を示した。一方、ミノサイクリンに対しては全例感受性を示した。βラクタムに対する耐性度はボーダーライン耐性～中等度耐性で100%以上を示す高度耐性化株は数株程度であった。しかしながら2002年になって、高松赤十字病院の池田らは高知で分離されたとびひ由来MRSA株においてβ-ラクタム剤高度耐性化が進行していることを報告している<sup>6)</sup>。また私どもは2002年度にとびひ患者患部から分離した黄色ブドウ球菌の全国での収集を行った。解析結果はまだ完全にはまとめられていないが、得られた黄色ブドウ球菌1017株を用いたPCRならびにサザンハイブリダイゼーションの結果、約30%以上がmecA遺伝子を保有していることが明かとなっている。

とびひを起こすET産生黄色ブドウ球菌は院内感染で主要なコアグラセII型黄色ブドウ球菌とはゲノタイプからも明らかに異なるクローンはある。ET産生MRSAはまだ大部分がボーダーライン耐性～中等度耐性を示し、MRSAの成り立ちでいうとちょうど創成期にあたると思われる。とびひの治療には現在、多くの臨床医が一般的な治療として抗生物質（セフェム等のβラクタム剤）の使用を選択している。しかし、安易にβ-ラクタム剤の投与を続ければ、私どもが院内感染に関わるMRSAで経験したようにMRSAの耐性化が進み、早晩、とびひを起こすET産生黄色ブドウ球菌にも高度耐性化したMRSAが増加する可能性がある。とびひの重症化型はブドウ球菌性熱傷様皮膚腐症候群（SSSS）と呼ばれ入院加療を必要とするが、いずれの場合も患者は小児、幼児、新生児であり、治療に用いる薬剤が限定される。これらのことを考えあわせると、臨床医はとびひ治療法につ

いて再検討する必要があると思われる。これまで以上に皮膚科医・小児科医に抗生剤使用における知識と洞察力が求められている。

#### 文 献

- 1) Muro, K. et al.: *Pediatr. Infect. Dis. J.*: 7: 313, 1988
- 2) Yokota, S. et al.: *Eur. J. Pediatr.*: 155, 722, 1996
- 3) Kawabata, A. et al.: *J. Clin. Microbiol.*: 35, 1984, 1997
- 4) Ansai, S. et al.: *Eur. J. Dermatol.*: 10, 630, 2000
- 5) Yamaguchi, T. et al.: *J. Infect. Dis.*: 185, 1511, 2002
- 6) 池田政身、井津文江: 日本化学療法学会雑誌: 50 suppl-A, 141, 2002

#### 多剤耐性サルモネラDT104

千葉大学大学院薬学研究院

微生物薬品化学研究室 山本 友子

この10年間、特定のサルモネラ、*Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104の発生と急増に関心が集まっている。serovar Typhimuriumは、serovar Enteritidisと同じく国内外を問わず食中毒の原因菌として最も重要なものの一つである。サルモネラは2000種類を超す膨大な血清型に分けられるが、さらにバクテリオファージ型別により種々のDefinitive type (DT) に分類される。serovar Typhimurium DT104は、1984年英国で最初に家畜から分離された。以来英国での分離例は徐々に増加し、特に90年代に入ってから爆発的に増加して（90年は300件、96年は3500件）死亡例もでた。この例をはじめとして、90年以降DT104は欧州や北米地域で急速な広がりを見せた。我が国でもヒト、家畜、環境中から検出されており、1999～2001年の家畜由来菌の疫学調査では、分離された全serovar Typhimuriumの約50%がDT104であったと報告されている。

DT104の有する最大の問題は、アンピシリン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、サルファ剤などの各種抗菌剤に対する耐性を獲得したことであ

る。多剤耐性獲得では多くの場合Rプラスミドの登場となるが、これとは異なりDT104の特徴は、複数の耐性遺伝子が染色体上の *Salmonella* Genomic Island 1 (SGI1) と名付けられた領域にクラスターをなして存在することである。従って耐性形質は安定であり、薬剤の使用を止めても感受性に戻りにくいことなどから、発見当初からその増加が懸念されていたが、上記のごとく予想は的中した。

カナダで分離されたDT104 strain 96-5227の全塩基配列が2001年に公開された。それによるとSGI1全体は43kbからなり、SGIの両境界には18bpのdirect repeatsが存在することからIslandは大きなDNA断片の挿入によりできたと考えられる。5つの耐性遺伝子は15kbからなるmultidrug resistance (MDR)領域に集中している。MDR領域はストレプトマイシン/スペクチノマイシン耐性遺伝子 *aadA2* をコードするインテグロンInCとアンピシリン耐性の原因であるPSE-1型  $\beta$ -lactamaseの遺伝子 *pse-1* をコードするインテグロンInDに挟まれた構造で、内部にサルファ剤耐性遺伝子 *sulI*、クロラムフェニコール/フロフェニコール耐性遺伝子 *floR*、テトラサイクリン耐性遺伝子 *tetG* が存在する。多くのDT104がこのような構造を有しているが、いずれかの耐性遺伝子が欠失したものやトリメトプリム耐性遺伝子 *dfra10* が加わったものなどvariantが多数報告されていることから、SGI1領域のDNA再編がかなりのスピードで起こっているものと考えられる。又、DT104のSGI1構造がserovar Agonaでも見いだされたことから、SGI1の水平伝播も起きていると考えられる。

最近では、これまで有効であったキノロン剤やアミノ配糖体に対する耐性を獲得した7剤耐性DT104が出現していることから、多剤耐性サルモネラDT104対策は予断を許さない状況となっている。serovar Typhimuriumは血清型特異的な90kbの病原性プラスミドを有しているが、最近、5剤耐性のMDR領域を含む伝達可能な病原性プラスミドが臨床由来serovar Typhimuriumに見いだされた。この事実はプラスミド進化の興味深い例では

あるが、近い将来に懸念される公衆衛生上の重要な問題を暗示している。

## 薬剤耐性菌の出現を支える

### 細菌の遺伝的超能力

国立感染症研究所細菌第二部 荒川 宜親  
はじめに

人類が、サルバルサンやサルファ剤などの抗菌性化学療法剤、さらにペニシリンなどの抗生物質を細菌感染症の治療に用いはじめて、一世紀に満たないが、既に各種の細菌は、それらの抗菌薬に対抗するため、様々な遺伝的機構を獲得し、それらを凌駕しようとしている。そして、MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) やVRE (バンコマイシン耐性腸球菌)、PRSP (ペニシリン耐性肺炎球菌)、さらに多剤耐性緑膿菌など、各種の耐性菌の出現と蔓延は、医療現場にとって現実的な障害となっている。したがって、耐性菌問題は、現代の細菌学者が取り組むべき重要かつ緊急な課題の一つとなっている。

#### 1. 耐性菌の問題は、全ての菌種と抗菌薬に及ぶ

薬剤耐性菌と聞くとMRSAや多剤耐性緑膿菌などの院内感染症の起原菌を想定する人が多い。しかし、薬剤耐性菌の問題は、それらに限らず、食中毒の原因であるサルモネラや病原性大腸菌、赤痢菌、カンピロバクター、性病の原因菌である淋菌、さらに未だに世界的に最大規模の細菌感染症の地位を譲らない結核症の起原菌である結核菌、胃潰瘍の原因菌である *H. pylori* など、様々な菌種で進行しつつある。

一方で、ペニシリンやセファロスポリン、アミノ配糖体、マクロライド、テトラサイクリン、クロラムフェニコールなどの抗生物質のみならず、完全合成の化学物質であるフルオロキノロンやオキサゾリノイドなどに耐性を獲得した様々な細菌が出現している。

#### 2. 耐性耐性の基本的分子メカニズム

細菌が各種の抗菌薬に耐性を獲得する機構として、①抗菌薬の標的になっている内因性の分子の質的な変化、②他の細菌からの耐性遺伝子の獲得、③耐性に関与する内因性の分

子の量的、機能的な変化の3つに分けられる。①の例としては、DNAジャイレースやトポイソメラーゼの変異によるフルオロキノロン耐性や23S rRNAの変異によるマクロライド耐性、さらにペニシリン結合蛋白の変異による肺炎球菌やインフルエンザ菌のペニシリン耐性などがある。②の例としては、伝達性プラスミドを介した各種の $\beta$ -ラクタマーゼ遺伝子やアミノ配糖体修飾酵素遺伝子、テトラサイクリン排出蛋白遺伝子の獲得などである。③の例としては、細菌の内外膜の薬剤排出ポンプを構成する分子 (MexAB-OprMなど) の量的、機能的な調節による多剤耐性獲得や緑膿菌の外膜蛋白の一つであるD2ポーリンの減少によるイミペネム耐性等が知られている。(図1)

### 3. 細菌は生き延びるため可能なあらゆる手段を講じる

2. で紹介したように、細菌は、選択可能なあらゆる手段を駆使して、抗菌薬の存在する環境に適応し生き延びつつある。抗菌薬の標的になっている分子は、通常、遺伝子の複製や発現、蛋白合成、膜合成など、細菌の生命活動に不可欠な分子群であるため、それらの遺伝子の変異は、多くの場合、細菌の生存にとって生育速度の低下等マイナス的影響を及ぼす。しかし、それを克服し補正するため、第二、第三の遺伝子変異を蓄積することにより、そのマイナス面を相殺しているのである。一方、伝達性プラスミドを介して他の細菌から耐性遺伝子を受け入れることも頻繁に行われており、例えば、我々が最近発見したアミカシンやアルベカシンなどのアミノ配糖体に全般的に高度耐性を獲得した緑膿菌は、何とアミノ配糖体を生来産生する放線菌 (*Streptomyces*や*Micromonospora*) などが、自ら産生するアミノ配糖体から自分の16S rRNAを保護するために持っている16S rRNAメチラーゼと類似したメチル化酵素を産生している事が明かとなった<sup>1)</sup>。しかも、それを担う遺伝子機構として、鉾山で分離された*Pseudomonas*属菌が保有する*Tn5041*という水銀耐性トランスポゾンが関与している事も明らかになった。これは、放線菌という遺伝

的にはかなり懸け離れた菌種から、様々な菌種を介して、その遺伝子を臨床現場に生息する緑膿菌が取り込んで利用しているという事実の一端を示しており、遺伝子の菌種間の「*lateral transfer*」の例としても生物学的にも大変興味深い現象と言えよう。

### 4. さらに巧妙な耐性遺伝子の蓄積と再配列

1950年代より薬剤耐性が同時に伝達する現象が知られており、これは、最初に赤痢菌で観察され、秋葉-木村現象として有名である。しかし、どうして各種の耐性遺伝子が、伝達性プラスミドやそれによって媒介されている各種のトランスポゾンの特定箇所に集積するか、1980年代の終わりまで詳しい機構は不明であったが、オーストラリアのHallたちは、各種の遺伝子が特定の箇所に集積する機構として「*integron*: インテグロン」と命名された新しい遺伝子の集積と再配列に関する機構を発見した<sup>2)</sup>。我々はIMP-1型メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ(MBL)の遺伝子が、新規のクラス3インテグロンにより媒介されている事を最初に発見<sup>3)</sup>したが、現在ではプラスミド性のMBL遺伝子の多くが、クラス1型のインテグロンにより媒介されている事、さらに、サルモネラにおける多剤耐性も、クラス1インテグロンにより媒介されている事も既に有名な事実となっている。しかも、インテグロン内の耐性遺伝子カセットは、インテグラーゼ遺伝子 (*intI1*や*intI3*) の中にあるP1プロモータの制御下にあるため、*intI*遺伝子の近傍(直上)に存在する遺伝子カセットが強く発現され、その次に続く遺伝子カセット群の発現は、プロモータから離れるに従い徐々に減弱する事により、耐性に関与する遺伝子の発現をエネルギー的に効率良く制御するという巧妙なシステムとなっている。つまり、インテグロンは、グラム陰性桿菌全般において多剤耐性の集積と再配列さらに調節に密接に関与している巧妙な遺伝子システムである事が最近明かとなりつつある。

おわりに

細菌は、我々の想像をはるかに超えた手法を駆使する事により、各種の抗菌薬に対し耐性を獲得し、医療環境のみならず畜産、養殖

図1

主な薬剤耐性化メカニズム

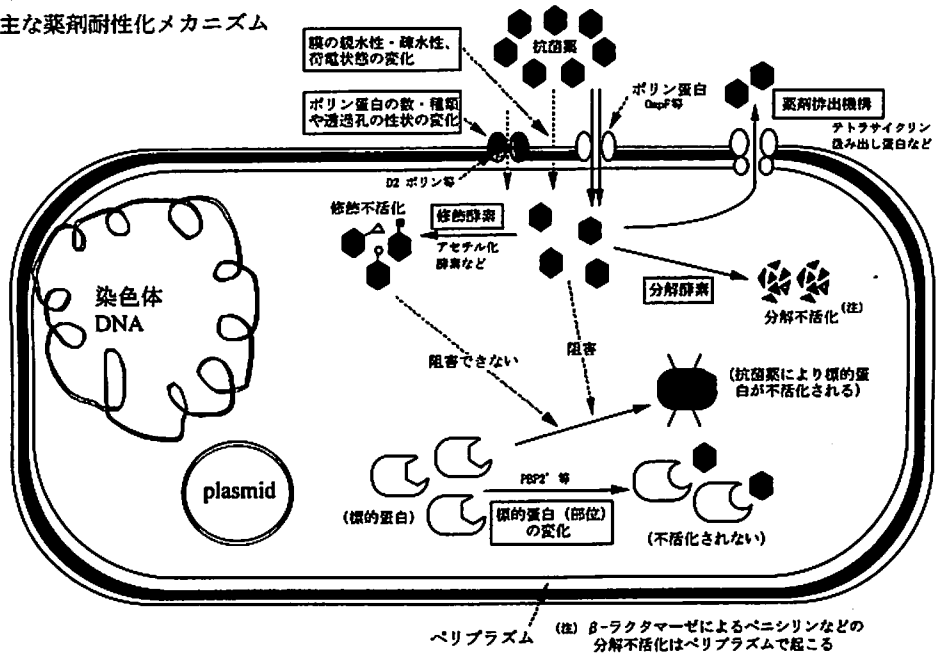


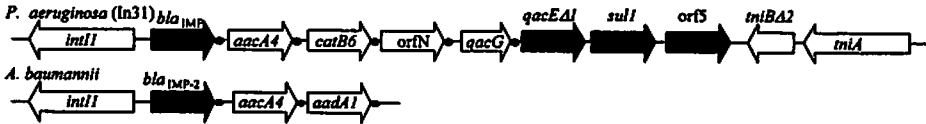
図2

メタロ-βラクタマーゼ遺伝子を媒介するインテグロンの構造

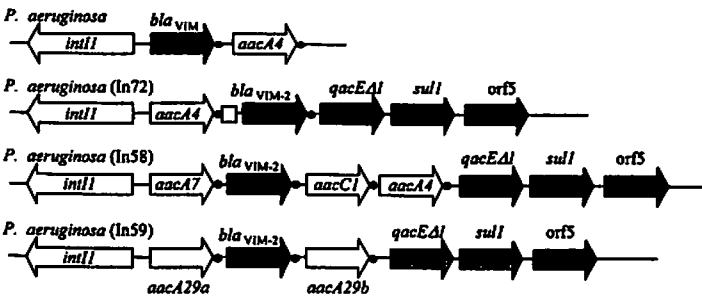
A. DMP-1を担うクラス3インテグロン



B. DMP-1, DMP-2を担うクラス1インテグロン



C. VIM-1, VIM-2を担うクラス1インテグロン



漁業などの現場でも生き延び増殖しつつある。これらの耐性菌は、最終的には、ヒトが感染症を発症した際に、化学療法に抵抗しその治療の障害となる。したがって、医学、獣医学、薬学、歯学、農学などの細菌学の専門家の集団である日本細菌学会に属する研究者は、この問題を過小評価する事なく、薬剤耐性菌と戦うためにその智恵と才能を集中することが期待されていると言えよう。

#### 参考文献

1. Yokoyama, K., Y. Doi, K. Yamane, H. Kurokawa, N. Shibata, K. Shibayama, T. Yagi, H. Kato, and Y. Arakawa. 2003. Emergence of a very high-level resistance to multiple clinically important aminoglycosides in *Pseudomonas aeruginosa* by acquisition of 16S rRNA methylase gene. *Lancet* in press.
2. Collis, C. M., M. J. Kim, H. W. Stokes, and R. M. Hall. 2002. Integron-encoded *IntI* integrases preferentially recognize the adjacent cognate *attI* site in recombination with a 59-bp site. *Mol. Microbiol.* 46:1415-1427.
3. Arakawa, Y., M. Murakami, K. Suzuki, H. Ito, R. Wacharotayankun, S. Ohsuka, N. Kato, and M. Ohta. 1995. A novel integron-like element carrying the metallo- $\beta$ -lactamase gene *blaIMP*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39:1612-1615.

### バンコマイシン耐性腸球菌

(vancomycin (VCM) resistant enterococci, VRE)

群馬大学大学院医学系研究科

細菌感染制御学<sup>1</sup>、

同 薬剤耐性実験施設<sup>2</sup>

藤本 修平<sup>1</sup>、池 康嘉<sup>1,2</sup>

#### はじめに

近年、欧米では、すべての抗菌剤に耐性を獲得したバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) の蔓延が大きな医療問題となっており、特に集中治療室 (ICU) や外科治療ユニット、臓

器移植ユニットなど、感染防御能力の低下した患者の治療を行う部署で、易感染者の術後感染症、カテーテル関連感染症等の日和見感染症、さらに、院内感染症の起因菌として警戒されている。VREの蔓延は、高度先進医療の実施と発展に大きな障害となるため、院内感染対策上、VREの動向について特に重点的な監視と対策が必要と指摘されている。

#### 腸球菌と薬剤耐性

腸球菌はグラム陽性球菌で、ヒトや動物の腸管常在菌で、日和見感染菌である。腸球菌属には19種類の菌種の報告があるが、臨床分離される腸球菌は主として *E. faecalis* と *E. faecium* である。腸球菌は、ゲンタマイシンのようなアミノグリコシド系抗菌薬やセフェム系抗菌薬に対し、薬剤の細胞内取り込みが低いため自然耐性で現存するあらゆる抗菌剤に対して獲得耐性による高度耐性になり得る。VREは、腸球菌の中でグリコペプチド (バンコマイシン、テイコプラニン、アボバルシン) 耐性を獲得した腸球菌である。VREの90%以上は *E. faecium* において分離されるため、VRE感染症が増加すると *E. faecium* の分離頻度が増加する。

#### バンコマイシンの作用機構と耐性機構

バンコマイシンはグラム陽性菌に有効で、その細胞壁の合成を阻害する抗菌薬である。バンコマイシンの作用機構と耐性機構は、細菌の細胞壁合成と密接な関係がある。細菌の細胞壁は、細菌の形態を保ち細菌細胞を外環境から保護する役割をしている。細胞壁物質は、ペプチドグリカン (peptidoglycan) で2種類の糖N-アセチルムラミン酸 (N-acetylmuramic acid (MurNAc)) とN-アセチルグルコサミン (N-acetylglucosamine (GluNAc)) の繰り返し結合による直列の鎖をペプチドで結合した構造をしている。すなわち糖鎖を縦糸とすると、ペプチド結合は横糸とする網目構造をしている。ペプチドグリカン合成の基本単位 (ペプチドグリカンモノマー) は、2種類の糖と、糖に結合した5個のアミノ酸 (ペントペプチド) -Mur-Nac (GluNAc) -L-Ala<sup>1</sup>-g-D-Glu<sup>2</sup>-L-Lys<sup>3</sup>-D-Ala<sup>4</sup>-D-Ala<sup>5</sup> である。バンコマイシンは、ペントペプチドの末

端部分のアミノ酸D-Ala<sup>4</sup>-D-Ala<sup>5</sup>に細胞外で結合し、ペプチドグリカンのペプチド結合(架橋)を阻害する。バンコマイシン耐性菌ではペントペプチドの-D-Ala<sup>5</sup>が他の物質-D-Lac<sup>5</sup>、または-D-Ser<sup>5</sup>に置換されることにより、バンコマイシンが結合できなくなるために耐性となる。

#### バンコマイシン耐性の分類

現在までに7種類のバンコマイシン耐性菌が報告されている。それらは獲得耐性VREのVanA、VanB、VanD、VanG、VanE型(図)、自然耐性VREのVanC1、C2、C3である。VanA、VanB、VanD型VREはD-alanine-D-lactate結合酵素(ligase)を生産しpeptidyl-D-alanyl<sup>4</sup>-D-lactate<sup>5</sup>を形成する。VanE型、VanC型はD-alanine、D-serine結合酵素を生産し、D-alanyl<sup>4</sup>-D-serine<sup>5</sup>を形成する。また、遺伝子構造からVanG型もD-alanyl<sup>4</sup>-D-serine<sup>5</sup>を形成すると推測されている。獲得耐性では*E. faecium*のVanA型VREが最も多く臨床分離され、次いでVanB型VREが分離される。現在までの全世界の報告ではVanD型は*E. faecium*で4例、VanG型は*E. faecium*で1例、VanE型は*E. faecalis*で1例報告されている。VanC1、C2、C3型はそれぞれ*E. gallinarum*、*E. casseliflavus*、*E. flavescens*に特異的な自然耐性である。VanA、VanB、VanC VREはバンコマイシン耐性とテイコプラニン耐性、または感受性により分類されている。そして、それぞれのグループの耐性遺伝子に関連するアミノ酸結合酵素(ligase)遺伝子としてvanA、vanB、vanC遺伝子が存在する。それぞれの酵素はペントペプチドの-D-Ala<sup>5</sup>の代わりに、-D-Lac<sup>5</sup>、D-Lac<sup>5</sup>、D-Ser<sup>5</sup>を結合させる酵素である。

#### バンコマイシン耐性遺伝子

バンコマイシン耐性遺伝子の中で、*E. faecium* BM4147のバンコマイシン高度耐性VanA型遺伝子は生化学的分子遺伝学的に最も詳しく研究されている。この遺伝子は、プラスミドpIP816(34 kb)上に含まれる、トランスポゾン(転移遺伝子)Tn1546(10.851 kb)中に存在する(図)。バンコマイシン耐性遺伝子はvanR、vanS、vanH、vanA、

vanX、vanY、vanZの遺伝子からなるオペロン(複合遺伝子)で、vanR、vanSはvanHAX発現のための調節遺伝子、vanH、vanA、vanXはバンコマイシン耐性のための構造遺伝子である。vanH蛋白は酸化還元酵素でNADP(H)を酸化しピルビン酸を還元しD-lactate(乳酸)を生産する。vanA蛋白はD-Ala<sup>4</sup>とD-lactate<sup>5</sup>の結合酵素(ligase)生産遺伝子で、vanA蛋白によりpeptidyl(triple AAs)-D-Ala<sup>4</sup>-D-lactate<sup>5</sup>が形成される。vanX蛋白は正常細菌の中で作られているD-Ala<sup>4</sup>-D-Ala<sup>5</sup>をD-Ala<sup>4</sup>、D-Ala<sup>5</sup>に分解する酵素でこの分離されたD-Ala<sup>4</sup>、D-Ala<sup>5</sup>は、D-Ala<sup>4</sup>-D-lactate<sup>5</sup>合成のための基質となる。

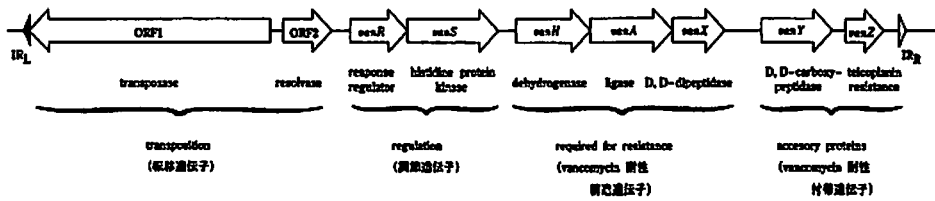
#### VREの増加原因

欧米でVREが増加した原因は、グリコペプチド系薬剤使用量の増加による。米国では1989年のVREの報告以来、VREが予期せぬ異常な早さで医療機関に広がったとされている。1999年の米国CDCの報告では、ICUにおけるVREの分離率は25.3%、1994年から1998年の増加率は43%と急速に増加している。VRE感染による死亡率はICUで23.2%、ICU以外では15.4%である。1988年に米国では、バンコマイシンの後発品の発売が許可され、その販売使用が市場の原理に任されてきた。それ以降、米国全体の年間使用量は急激に増加し、1997年以降では、1988年の3倍量の約12,000~13,000kgとなっている。このバンコマイシンの使用量の増加分はすべて後発品によるものである。VRE感染症は1996年頃から急速に増加し、現在は大学附属病院規模で年間約300~400例からVREが分離されている。

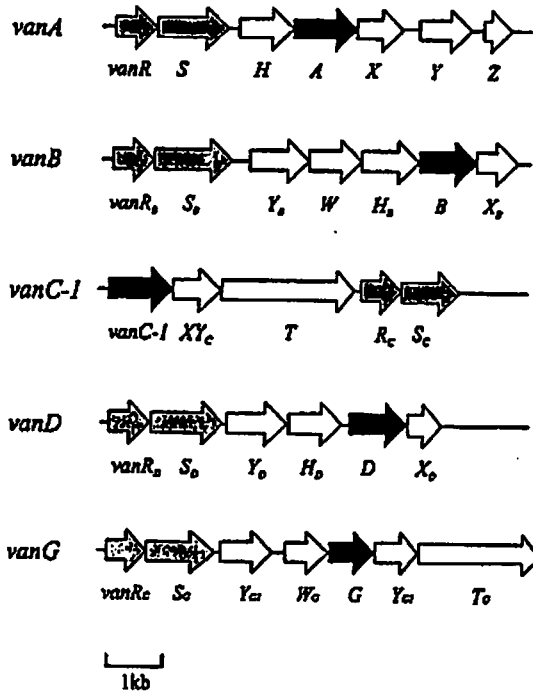
米国においては家畜にアボパルシンを使用した歴史はなく、家畜や鶏肉等の食品からVREは分離されていない。そのため米国ではヨーロッパのように食肉等を介してのVREの健常者への伝播の可能性を示唆する報告はない。

ヨーロッパ各国においては、畜産においてグリコペプチドの一種のアボパルシン(avoparcin)を家畜の成長促進の目的で長期に使用したために家畜、中でも特に鶏の腸管

図A



図B



図A pIP 816 (34kb) に含まれる vancomycin 耐性トランスポゾン

Tn1546 (10.851kb) の構造。

図B 各種 Van 耐性遺伝子の遺伝子構成。

灰色, two-component regulatory systems

黒色, ligase 遺伝子

においてVREを選択的に増加させ、それがヒトや環境に広がったとされている。特に家畜に密接に接触機会の多い家畜生産者や、食肉取扱い者等において高頻度にVREが分離される。

ヨーロッパにおいて、鶏肉を含め食肉を介

してヒトにVREが伝播されることの証拠としては、医療環境に接したことのない一般の人々の腸管にVREが高頻度に分離されることである。

日本におけるVRE分離の特徴

わが国は、先進国の中では例外的にVRE



の分離が少ない国である。しかし1997年以来VRE感染者、保菌者が散発的に報告され、2002年初め頃までにVanA型VREの分離は数施設からのそれぞれ1～2例、合計10数例の散発的な報告であった。しかしながら2002年に、一地方の約100床の病院から、現在までに10数例のVRE感染が明らかになり、抗生物質の多用施設において、VREが院内感染で拡がる危険性が高まっている。日本における特徴はタイやフランス等養鶏においてアポパルシンの使用歴のある国から輸入された鶏肉からVanA型VREが高頻度に分離されることが特徴である。このことから日本におけるVREの拡散状況はヨーロッパに似た状況があると推測される。

#### VREの高頻度伝達性プラスミド

VREは特異的な耐性遺伝子によるVCM耐性菌である。薬剤耐性菌の増加と拡散には、抗菌剤使用による選択的増加とは別に、細菌のプラスミドなどの接合伝達による細菌間の拡散が必須である。グラム陽性菌では液体培地中での高頻度接合伝達性プラスミドは一般的ではない。腸球菌の高頻度接合伝達性プラスミドは、*E. faecalis*のフェロモン反応性プラスミドが知られていた。高度VCM耐性VanA型(VCM MIC $\geq$ 32  $\mu$ g/ml) VREの多く(90%以上)は*E. faecium*菌である。vanA型遺伝子はプラスミド上に存在し、それらのあるものは固形培地上(filter matting)で接合伝達する。*E. faecium*は多数のプラスミドを保持しているが、それらの高頻度接合伝達機能は解っていない。pMG1(Gm<sup>r</sup>、65 kb)は、*E. faecium*ではじめて日本で分離された液体培地中での高頻度接合伝達可能なゲンタマイシン耐性プラスミドで、各種の腸球菌に接合伝達する。pMG1と同様のプラスミドが米国のVREの約50%に存在し、分離されたVREの90%以上のVCM耐性を接合伝達させる。pMG1およびpMG1型プラスミドは、VREを含め*E. faecium*に広く分布し、VCM耐性を含め各種の薬剤耐性の拡散に寄与している。

#### MRSAのVCM感受性と

##### VanA型VCM耐性MRSA

VCMはMRSAに対する特效薬である。MRSAのVCMに対するMIC(最小発育阻止濃度)は1  $\mu$ g/mlの株が最も多く、0.25～2  $\mu$ g/mlに分布し、すべての株が感受性であることが特徴である。しかしながら、米国のCDCの2002年7月と10月の報告で、米国のデトロイトとペンシルバニアの病院の患者から、世界ではじめて特異耐性遺伝子を持つVCM耐性MRSA(VRSA)が分離された。デトロイトの株は、VCM MIC 128  $\mu$ g/ml以上で、ペンシルバニアの株はVCM MIC 32  $\mu$ g/mlである。いずれも腸球菌のVREのvanA型遺伝子を保持しており、VREのvanA型遺伝子がMRSAに伝達したことが推測されている。腸球菌に存在するプラスミドのなかに、腸球菌から黄色ブドウ球菌(またはMRSA)に接合伝達可能なプラスミドが存在することを示唆するものである。VanA型VRSAはこの菌の感染症治療を不可能にする。そしてVREの増加がこのようなVRSAの出現の危険性を高める。

VanA型MRSA(VRSA)とはまったく関係のない、別のVCM耐性MRSAをVCM寒天培地で継代培養することによりVCM耐性MRSA(VCM MIC 100  $\mu$ g/ml)をin vitroで作ることができる。このin vitro変異株は、MRSAのペニシリン結合タンパク質(PBP1、2、2'、3、4)のなかでPBP2'とPBP4の生産が減少し、MRSAの特徴であるPBP2'による $\beta$ ラクタム剤耐性が感受性となり、細胞壁ペプチドグリカンのペプチド結合(架橋)が阻害され、細胞壁にペプチドのD-Ala<sup>4</sup>-D-Ala<sup>5</sup>が未結合(フリー)の状態が多く存在し、それとVCMが結合するためにMICが高くなることが考えられている。これとは別に、VCM低感受性MRSA(VISA)(VCM MIC 8～16  $\mu$ g/ml)が1997年の報告以来、世界でわずか10例前後の患者から分離されたと報告されている。これらの株は一般的に不安定とされているにもかかわらず、いずれも検査室での分離過程に記載がなく、患者から直接分離されたものか、in vitroで

分離されたものか明らかではない。これらの株には共通した遺伝学的変異は存在せず、特異的な耐性遺伝子による耐性ではない。また、細胞壁ペプチドグリカンの代謝過程に複数の変異が存在する。これらのVRSのVCM MICが高くなる機構は、先に述べた*in vitro*で分離されたVCM耐性MRSAと基本的に同じである。わが国の臨床分離MRSAの全国調査および厚生労働省への報告から、日本の臨床分離MRSAには現在までにはこのような株は存在しない。

#### 文 献

- 1) Arthur M, Depardieu F, Reynolds P, and Courvalin P: Quantitative analysis of the metabolism of soluble cytoplasmic peptidoglycan precursors of glycopeptide-resistant enterococci. *Mol. Microbiol.* 21:33-44, 1996
- 2) Arthur M, Molinas C, and Courvalin P: The VanS-VanR two-component regulatory system controls synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM4147. *J. Bacteriol.*, 1992;174:2582-2591.
- 3) Ike Y, Tanimoto K, Ozawa Y, Nomura T, Fujimoto S, and Tomita H. Vancomycin-resistant enterococci in imported chickens in Japan. *Lancet* 1999; 353:1854.
- 4) Ike Y, Tanimoto K, Tomita H, Takeuchi K, and Fujimoto S.: Efficient transfer of the pheromone-independent *Enterococcus faecium* plasmid pMG1 (Gmr) (65.1 kilobases) to *Enterococcus* strains during broth mating. *J. Bacteriol.*, 1998;180:4886-4892.
- 5) Ike Y, Arakawa Y, Ma X, Tatewaki K, Nagasawa M, Tomita H, Tanimoto K, and Fujimoto S. Nationwide survey shows that methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains heterogeneously and intermediately resistant to vancomycin are not disseminated throughout Japanese hospitals. *J.Clin. Microbiol.*

2001;39:4445-4451.

- 6) Hashimoto Y, Tanimoto K, Ozawa Y, Murata T, and Ike Y. Amino acid substitutions in the VanS sensor of the VanA-type vancomycin-resistant *Enterococcus* strains result in high-level vancomycin resistance and low-level teicoplanin resistance. *FEMS Microbiol. Lett.* 2000;185:247-254.

#### 結核における薬剤耐性遺伝子と

#### 遺伝子診断

国立国際医療センター研究所

感染・熱帯病研究部

関口 純一朗、切替 照雄

かつて、多剤耐性結核は不適切な治療で再発を繰り返した個人の患者が罹患するものであり、公衆衛生上大きな問題とは考えられていなかった。しかし、欧米のHIV患者の間での院内施設内感染が相次ぎ報告されるようになり、多剤耐性結核の蔓延が危惧されるようになってきた。1990年代に米国で起ったHIV感染者間の多剤耐性結核菌の施設内感染では、患者の80%が発病から1～3ヶ月の間に死亡し、従来の検査法で有効な薬剤が判明する前に患者が死亡するという事態になった。従来の検査法にかわる迅速診断法の開発が急務な課題となり、実際にいくつかの方法が開発され、臨床で用いられつつある。本稿では、これまでに明らかにされた結核菌の薬剤耐性の遺伝学的機構について述べる。また、最近の遺伝子診断を紹介する。

現在10種の抗結核薬の使用が日本で認められている。結核菌の主な薬剤耐性機構は、薬剤の作用点となる蛋白がその影響を受けにくいように変化する仕組みである。遺伝学的には、それらの蛋白をコードするゲノム上の遺伝子内の変異によって生じることが知られている。最近、このような薬剤耐性変異の発生に直接関与している遺伝子が明らかになってきた<sup>1)</sup>。この遺伝子は、DnaE2と呼ばれるDNAポリメラーゼをコードする遺伝子で、DNA障害や生体に結核菌が感染すると発現

が誘導される。DnaE2はDNA修復に関与すると考えられるが、DNA修復時に変異を高頻度に起こす。この*dnaE2*遺伝子をノックアウトした結核菌では、薬剤を加えた選択培地内で耐性菌の出現頻度が著しく低下する。したがって、この遺伝子は、薬剤耐性変異の出現に強く関与していると考えられる。DnaE2ポリメラーゼは、まったく新しい結核治療薬の標的分子となりうるであろう。

イソニアジド (INH) は抗結核薬の中では最も抗菌力が強く、結核菌の細胞壁特異成分であるミコール酸の合成阻害剤であるとする考えが一般的である。INHは*katG*遺伝子の産物であるcatalase-peroxidase活性によって酸化され活性型となり、NAD (H) cofactorと結合し、INH-NAD複合体を形成してミコール産合成を阻害する。この作用機序を明らかにした発端は古く、1954年あの有名なMiddlebrookの発見にある。彼は、高濃度INH耐性株はカタラーゼ活性を欠如しているか、著しく低下していることを見出している。その後複数のグループの研究によりカタラーゼ活性の欠損の原因がcatalase-peroxidase (*katG*) 遺伝子の欠損、*katG*遺伝子上塩基置換、挿入または欠失によって起こることが判明した。このカタラーゼ活性を失った*katG*変異株ではINHの活性化が起きずINH耐性となる。さらに、INHの標的蛋白であるenoyl-ACP-reductaseをコードする*inhA*遺伝子上の変異もINH耐性に関与することが報告された。enoyl-ACP-reductaseは、NAD (H) cofactorと結合し、長鎖脂肪酸のミコール酸の伸長反応を触媒するが、*inhA*上の変異あるいはその発現制御部位に変異が生じると、INH-NAD複合体との親和性が低下、あるいはenoyl-ACP-reductaseの過剰産生が生じINHに耐性化する。また、NAD(P)H dependent alkyl hydroperoxidaseをコードする*ahpC*遺伝子上の変異が耐性に関与することも報告されている。INH耐性株の約80%がこれらの遺伝子の変異で説明できる。

リファンピシン (RFP) は、INHとともに

中核をなす、最も強力な抗結核薬の1つである。その作用機序は、結核菌の*rpoB*遺伝子によりコードされたDNA依存性RNAポリメラーゼのベータ鎖に結合し、RNA鎖形成の開始を阻害することにある。*rpoB*遺伝子上の変異とRFP耐性との間に強い相関があることが報告された。さらにin vitroにおいてRFP耐性株を得る実験を行い、同様の結果を見出した。この変異は23個のアミノ酸をコードする塩基配列からなるホットスポット領域に集中して起こる。RFP耐性株の95%以上がこのホットスポット領域の変異で説明できる。

ピラジナミド (PZA) はINH、RFPとの短期多剤併用療法に優れた効果を示し、第1選択薬として扱われている。PZAは、結核菌の*pncA*遺伝子の産物であるピラジナミダーゼによってピラジン酸に代謝され、さらに殺菌作用を有する5-ヒドロキシピラジン酸に水酸化される。*pncA*遺伝子上の変異とPZA耐性の間に強い相関があることが報告され、PZA耐性株はピラジナミダーゼ活性を欠くためにPZAに耐性を示すことが明らかとなった。PZA耐性株の90%以上が*pncA*遺伝子内の変異で説明できる。

エタンブトール (EB) も第1選択薬として扱われ、結核菌の細胞壁を構成するアラビノガラクトタンとリポアラビノマンナンでのアラビノガラクトタンの重合を阻害することにより抗菌活性を示す。この重合過程は結核菌の*embB*遺伝子の産物であるランビノシルトランスフェラーゼにより触媒される。EB耐性株の60%が*embB*遺伝子内の306番目のアミノ酸をコードする遺伝子に変異を有することが報告されている。

ストレプトマイシン (SM)、カナマイシン (KM) はアミノ配糖体系抗生物質の1つで、SMは、*rrs*遺伝子にコードされた16S rRNAと*rpsL*遺伝子にコードされたS12蛋白からなる30Sリボソームサブユニットに結合し、蛋白の合成阻害を起こすことにより殺菌

作用を有する。KMはSMと同様リボソームに結合するが、リボソームの伸長因子Gの結合を阻害する。*rrs*上の点変異とSM耐性との相関があることが報告された。その変異部位はSMの結合部位である16S rRNAの530ステムループ領域、900ステムループ領域、及びこれらの領域と結合するS12蛋白の43番目、88番目のアミノ酸であることが明らかになった。SM耐性株の約70%がこれらの領域のいずれかに変異をもっている。一方、KM耐性は、Suzukiら<sup>3)</sup>は*rrs*遺伝子の1400塩基付近に存在するステム領域の点変異と関連があることを見出している。KM耐性株の約75%が*rrs*遺伝子内のステム領域の点変異で説明できる。

ニューキノロン系薬剤はin vitroで結核菌に対して比較的強い抗菌活性を示し、既存の抗結核薬との間に交叉耐性を示さないことから多剤耐性菌治療において注目されてきている。その作用機序は*gyrA*遺伝子によってコードされたDNAジャイレースを阻害し、結核菌のDNA複製を阻害することにより抗菌作用を示す。ニューキノロン系薬剤耐性と*gyrA*遺伝子上の88番目から94番目のアミノ酸をコードする遺伝子の変異と強い相関があることが明らかにされている。ニューキノロン耐性株90%以上がこれらの変異で説明できる。

その他、わが国で初めて発見されたペプチド系抗生物質であるエンビオマイシン(EVM)について、Taniguchiら<sup>3)</sup>はEVMとKMが一部交叉耐性を示し、その耐性機構が同一の変異によるものであることを明らかにしている。また、*M.avium complex* (MAC)の治療に用いられるマクロライド系抗生物質であるクラリスロマイシン耐性は、23S rRNA遺伝子内の変異と関連があることが報告されている。

以上のように、結核菌における薬剤耐性と遺伝子の関係はこの10年間で急速に明らかになってきた。これらの薬剤耐性菌で見出されたゲノム上の変異を、分子生物学的手法で検

出ることにより、迅速な薬剤感受性試験が可能となりつつある。具体的には、PCR産物の直接塩基配列決定法、一本鎖DNAの二次構造解析法であるPCR-SSCP法やヘテロデュプレックス法、PCR産物の多型解析法であるPCR-RFLP法、あるいは、分子ビーコン法、DNAチップ法などを用いることにより耐性菌の迅速診断を可能にしようとするものである。国内においても、鈴木ら<sup>3)</sup>により、DNAチップ法を用いたRFP、INH、SM、KM、EB耐性を判別するシステムが開発された。今後、一日も早い臨床応用が期待されている。文献は、日本人による研究など最小限にしたが、詳細は文献5を参照されたい。

#### 文献

1. Boshoff, HI, et al.: DnaE2 polymerase contributes to in vivo survival and the emergence of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell*, 113: 183-193, 2003.
2. Suzuki, Y., et al: Detection of kanamycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* by identifying mutations in the 16S rRNA gene. *J. Clin. Microbiol.*, 36: 1220-1225, 1998.
3. Taniguchi, H., et al: Molecular analysis of kanamycin and viomycin resistance in *Mycobacterium smegmatis* by use of conjugation system. *J. Bacteriol.*, 179: 4795-4801, 1997.
4. 鈴木定彦ら: DNAチップによる結核菌の耐性診断: *BIO INDUSTRY*, 17:36-44, 2000.
5. Zhang, Y and Telenti, A: Genetics of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. In: *Molecular genetics of Mycobacteria*, Hatfull, G.F. and Jacobs, W.R. ed., pp.235-254, ASM press, Washington, DC, 2000.

## ラボライフ

### ‘ポストク’を目指して

千葉大学 大学院薬学研究院

微生物薬品化学研究室

助手 高屋 明子

山本友子教授とお会いして早3年。先生と初めてお会いしたのは私が修士2年生になった日でした。そのときはまさか私が助手になるとは思いもしませんでした。

3年前のその日から私は山本教授の指導のもと、「ストレス蛋白質によるサルモネラの病原性発現調節機構の解明」をテーマに研究を行っています。当時修士2年生だった私は、その年の暮れに待ち受けている修論をまとめるために必死の実験と勉強を始めました。新しいテーマを行うため、それまでやったことのない、果ては研究室にその施設もない状態で大学外の研究施設にもお邪魔し、多数の実験をさせていただきました。幸い私は山本教授の他にも多くの良き指導者に恵まれ、今まで順調に研究を行っています。今日の研究は日進月歩が目覚しく、自分一人ではまったくついていけない状態です。まだまだ半人前にもなれないな、と感じています。しかしそのような私でも研究室の助手としての仕事は待ってくれません。研究室では毎年10人以上の学生がいて、それぞれのテーマで研究を行っています。自分の舵もとりにきれいなにもかかわらず、学生の舵取りもいくつか任されているので結構大変です。しかし先生達に教えてもらうのと同じくらいたくさんの事を学生から教わっていると思います。助手になって3年目になりますが、教えることよりも教わることの多い毎日です。大変なことも多々ありますが、毎年国際学会に行くことを目標に、研究室で楽しく実験を行っています。最近耳が痛いのは、‘ブレドク’から‘ポストク’になるには10報?!といわれることでしょうか…。

### 大学院生活を振り返って

東京女子医科大学 大学院

微生物学免疫学教室

博士課程4年 小柳 円

私が東京女子医大微生物学免疫学教室で研究活動を始めてから、早くも6年が経ちます。6年間というのは長いようでいて、振り返ってみるとあっという間でした。

修士1年目で研究室を訪ねた初日はとても緊張し、周りの先生やスタッフの方々てきぱきと仕事をする様子を見て、私もこんなふうになれるのかと不安に思ったものでした。そんな初対面の私のために、教室のみなさんで自宅の最寄り駅から女子医大までの通い方をああでもない・こうでもない「駅すばあと」を見ながらディスカッションをしてくれたことがとても印象的で、先ほどまで真剣に実験をしていた先生たちがとても身近に感じられたものです。

当時から内山教授の指導のもと続けてきた新生仔マウス胸腺T細胞の解析についての論文をまとめ、現在は、細菌感染症における病原因子に対する宿主の免疫応答を解明するため、長期間スーパー抗原にさらされたマウスT細胞の解析を行っています。

そんな私も先生方の時には温かく、時には厳しいご指導のおかげで、博士課程修了の年を迎えることができました。これまでの研究生生活の間で、基礎的な免疫学、分子生物学の手法など、実験手技に関することから、新しい結果が得られたときの喜び、ディスカッションすることの楽しさ、論文を仕上げることの大変さ、学生実習で指導することの大切さなど様々なことを学ぶことができました。この経験を今後の研究生生活に生かしていきたいと思っています。

## 修士研究から得たこと

東京理科大学

薬学研究科薬学専攻

微生物薬品化学研究室 小幡 彩子

私が修士課程へと進むことを決めたのは病院実習を通して薬剤師の仕事を経験したからです。がんや褥創など治療が困難な多くの患者さんと出会った経験が、修士課程に進んだ大きな動機となりました。大学4年生では、小原康治教授と出会い、先生のご指導で薬剤耐性グラム陰性菌が産生する抗生剤修飾酵素の研究を始めました。小原先生は、平成13年7月、学会出席のために滞在されていたロシアで客死されました。研究室を立ち上げて私たちを教育していく体制が整いつつある矢先の突然のご不幸でした。私にとっても指導教官がいなくなったことで、研究の道筋がまったく見えなくなりました。幸い、現在は澤井

哲夫教授のご指導で薬剤耐性の研究を続けております。研究テーマは、「*Mycobacterium avium*の*rpoB*遺伝子内に存在する変異」リファンピシン耐性に関与する新しい変異の探索を続けております。修士の研究を経験することによって、一つの結論を出すためには多方向からの可能性を考えて取組んで行くことが必要であること、そして物事を行うには常に先を考えて行動していく計画力と実行力がとても重要であることを学びました。私にとって修士課程とは、研究の手技を学び、結果を出すことに加えて、考え方を養うことのできる場でした。これは学部生のときには得ることのできなかつたことであり、これからの自分にとっても役立つと考えています。今、毎日体験している研究生活は、私の人生にとって大変貴重な一日一日です。全力で研究を続けようと考えています。

## 日本細菌学会関東支部 第3回評議員会 議事録

日時：平成15年9月22日 16:00~17:30

場所：国立国際医療センター 国際医療協力局 4階 セミナー室1

出席：荒川宣親、落合邦康、加藤秀人、神谷 茂、川本 進、北里英郎、切替照雄、

小出幸夫、関 啓子、寺嶋 淳、西山彌生、八尋錦之助

欠席：熊沢義雄、柳川義勢

### 1. 支部総会準備状況

平成15年10月30-31日、横浜ベイシェラトンホテルにて開催される第86回日本細菌学会関東支部総会は、会長リレー講演、招請講演、シンポジウム、ワークショップ、一般講演、教育セミナーより構成され、一般演題は細菌学会から43題が集まったことが報告された。

### 2. 次々回総会長選出

第88回日本細菌学会関東支部総会長として浜松医科大学微生物学教室 小出幸夫教授が選挙により選出された。

### 3. 監事承認

本会期会計監査役として、東京都健康安全

研究センター細菌部 甲斐明美 博士が承認された。

### 4. 3委員会報告

編集委員会、学術集会委員会、活性化推進委員会の各委員会より活動状況が次の通り報告された。

(編集委員会)

・関東支部ニュース 第41号が6月10日付で発行された。

・関東支部ニュース 第42号は、関東支部総会の案内、研究所紹介、集会案内、海外便り、Beyond Laboratory、フォーラム及びラボライフより構成され、現在、印刷されている。

#### (学術集会委員会)

- ・第86回日本細菌学会関東支部総会は神谷 茂総会長の下、本年10月30-31日、横浜ベイシユラトンホテルにて開催される。
- ・第88回日本細菌学会関東支部総会長として浜松医科大学微生物学教室 小出幸夫教授が本評議員会で選出されたので、会務総会にて承認してもらう予定である。

#### (活性化推進委員会)

- ・学会の活性化は関東支部だけの問題ではないが、若い研究者の参加が活性化につながると考え、多くの若い研究者が興味を持てる会として行きたい。
  - ・関東支部会のホームページの作成も考慮している。
5. その他
- ・「第12回内毒素・LPS研究会」より開催助成の依頼に対し、2万円の助成をすることが認められた。来会期は、研究会への助成があることを広く関東支部会員に公告し、5万円・2件の助成をおこなうことが確認された。具体的には支部会ニュースおよび会務総会で公告し、平成15年12月31日までに支部長宛に申請を行う。その後、評議員会で助成対象研究会を選出する。
  - ・関東支部ホームページを開くことに関して、活性化推進委員会が前向きに検討していくことが確認された。

### 平成16年会期

#### 学術集会開催助成金の募集

日本細菌学会関東支部では毎年10万円の学術集会開催助成金を予算化しています。

平成16年会期（平成16年1月1日～12月31日）の学術集会開催助成金1件5万円、2件）を募集します。平成16年会期内に研究会・学

会を主催する関東支部会員に応募資格があります。応募を希望される会員は平成15年12月31日までに、開催研究会の計画書を支部長まで郵便、FAXまたはE-mailでお送り下さい。

尚、選定は平成16年会期の最初の支部評議員会でを行います。

日本細菌学会関東支部

会長 神谷 茂

杏林大学医学部感染症学講座

〒181-8611 三鷹市新川6-20-2

Fax : 0422-44-7325

E-mail : skamiya@kyorin-u.ac.jp

#### 【編集後記】

新編集委員会として2号目の支部ニュースが発行されました。今回も関東支部会を支えるいろいろな方々にご執筆を頂きました。今回のBeyond Laboratoryでは、東京医科大学名誉教授大黒勇先生に関東支部総会発足当時の活動をつぶさに記録に残していただきました。まさに編集冥利に尽きるありがたい玉稿でした。戦後の混乱の時期に、後に正式に「第0回関東支部総会」となった総会開催の経緯を中心に支部会創設期の活発な活動を記載していただきました。この第0回支部総会が昭和22年11月、第1回が昭和23年5月。この時期に学会や研究活動に邁進した我々の先輩には本当に頭が下がります。大黒先生を編集委員会にご紹介いただいたのは竹田美文先生です。先生が前回のBeyond Laboratoryでご執筆された「赤痢菌発見のことを考える」がご縁で、大黒先生にご執筆をお願い申し上げました。本文にもありますように、大黒先生は今となっては志賀潔先生を直接知る数少ない研究者です。先生には志賀先生の書の複写を本誌に掲載することをご快諾いただきました。重ねて御礼申し上げます。

今回のフォーラムは、「薬剤耐性」をテーマといたしました。このテーマは、ほとんどの会員が多かれ少なかれ日々の研究で関わりをもつのではないかと思います。薬剤耐性の研究の現状を分かりやすくかつ多面的にまとめていただきました。できるだけ若い会員の方にも発言していただこうと、新たに「ラボライフ」という読者欄を作ってみました。今回は、博士号を目指す助手、博士と修士課程修了間近い大学院生の3名の方に書いていただきました。いつか、「ラボライフの投稿者を集めて、支部総会でシンポジウムを開こうか。」などと余計な提案をする編集者もおりましたが、投稿者の方々心配御無用です。ご自由にお書きください。新しい「ラボライフ」とお二人の「海外会員便り」のおかげで紙面が華やぎました。ご批判やご提案をお待ちしております。(T.K.)

---

---

日本細菌学会  
関東支部ニュース  
第42号

(2003. 10. 10)

発行：日本細菌学会関東支部

〒181-8611 三鷹市新川6-20-2

杏林大学医学部感染症学講座内

支部長 神谷 茂

編集 落合邦泰、

切替照雄(責任者)、

寺嶋 淳、柳川義勢、

八尋錦之助

Tel : 0422-47-5511 (内線 3462)

Fax : 0422-44-7325

E-mail: skamiya@kyorin-u.ac.jp

---

---