

日本細菌学会 関東支部ニュース

第43号

第87回日本細菌学会関東支部総会開催にあたって

この度第87回日本細菌学会関東支部総会を引き受けることになりました。会員の皆様方ご存知のごとく、関東支部会は日本細菌学会の支部の中でも大きく、それだけ関東支部会員の研究内容が多岐に亘っていることを示すものといえます。この点について、今回の支部総会の企画にあたって思案いたしました、最終的に些か偏ってしまいました。

現在、細菌学会に関連する主な学会は、感染症学会、免疫学会、化学療法学会、ウイルス学会、環境感染学会、臨床微生物学会、呼吸器学会や外科感染症学会、あるいは小児感染症学会など有に10を超えるほどになります。このことは、学会自体が、専門領域の研究内容に特化されますます細分化され、その研究成果も分子生物学的技術の進歩と共に分子レベルでの話しになってきているものの、これを統合して感染症を総合的に捉えることがやや欠けているのではと危惧します。さらに、高齢化社会や高度医療に向かっている現場では、免疫力の低下した患者での日和見感染症は依然として大きな問題となっていますが、その治療法における抗菌薬の投与量や投与方法のあり方など原因菌と宿主での薬物動態などの理解がまだ十分でないために抗菌薬療法そのものが耐性菌の選択などの逆効果をもたらしてしまっています。

本総会は、下記の日程で開催いたしますが、その簡単な内容は以下の通りです。前述のようなことを背景に、支部総会のテーマを「細菌感染症を巡る基礎研究の現状と展開」とさせていただきます。先ず、本学会員の約50%を占めている関東支部会の現状や支部会が

北里大学医学部微生物学 井上 松久



今後どのような方向に進むことが望ましいかについて、関東支部長にお話を聞く機会として支部長講演「細菌学会関東支部会の今後のあり方」(杏林大学医学部感染症学・神谷茂先生)をお願い申し上げました。また、特別講演は、1)「川崎病一最新の病因論を中心に」(北里大学医学部小児科学・石井正浩先生)、2)「腸管感染症の現状と問題点」(横浜市民病院 相楽裕子先生)をお願いしました。次いで人畜共通感染症についての教育講演では「Q熱の疫学的動向と診断法」(北里研究所生物製剤研・小宮智義先生)について現状の様子をお願いしました。

今回シンポジウムは1)「薬剤耐性機構の新たな展開」(司会は東海大学医学部分子生命科学・中江 太治先生と北里大学医学部微生物学・岡本 了一先生)、2)「病原因子解明の現状と応用(仮題)」(司会は千葉大学大学院薬学研究科・山本友子先生と北里大学学府感染制御学研究科・阿部 章夫先生)にそれぞれお願いしました。

一般演題は、多数の会員から広く応募を募りますので、どうぞ多数の会員の皆様のご参

加をお待ちしております。また、関連学会の皆様方についても当日受付いたしますので参加し、活発な議論を期待しておりますので、よろしくお願ひ申し上げます。

第87回日本細菌学会関東支部総会開催日程等

一、会期：平成16年11月5日(金)、6日(土)

一、会場：北里大学薬学部コンベンション・センター

〒108-8641

東京都港区白金5丁目9番1号

TEL：03-3444-6161

一、学会テーマ：細菌感染症を巡る基礎研究の現状と展開

一、参加申し込みと抄録：

事務局にて受付を行います

応募期間：平成16年7月1日(木)

～9月10日(金)

一般演題は、事務局にてEメールにて受付を行いますので、奮って応募してください。

詳しいことは、事務局にお問い合わせください。

一、特別講演・支部長講演・シンポジウム・教育講演

支部長講演「細菌学会関東支部会の現状と今後のあり方」(杏林大学医学部感染症学 神谷 茂)、特別講演 1)「川崎病一最新

の病因論を中心に」(北里大学医学部小児科学・石井正浩)、特別講演 2)「腸管感染症の現状と問題点」(横浜市民病院感染症内科 相楽裕子)、

シンポジウム 1)「薬剤耐性機構の新たな展開」(司会：東海大学医学部分子生命科学・中江 太治、北里大学医学部微生物学・岡本 了一)、シンポジウム 2)「病原因子解明の現状と応用(仮題)」(司会：千葉大学大学院薬学研究科・山本友子、北里大学学府感染制御学研究科・阿部章夫)、教育講演「Q熱の疫学的動向と診断法」(北里研究所生物製剤研・小宮智義)

一、参加費：

一般会員 2000円(懇親会費を含む)

学生会員および留学生は無料

一、懇親会：

11月5日(金)午後5時半以降を予定

一、事務局：

〒228-8555

神奈川県相模原市北里大1丁目15番1号

北里大学医学部微生物・寄生虫学

第87回日本細菌学会関東支部総会事務局

笹原武志

TEL：042-778-9350,9349

FAX：042-778-9350

E-mail:gakkai87@med.kitasato-u.ac.jp

研究所紹介

独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構動物衛生研究所

独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構動物衛生研究所(動衛研)は、日本で唯一の家畜衛生の専門研究機関です。その歴史は、100年以上前の1891年東京都豊島区西ヶ原の農商務省仮試験場内に設置された獣疫研究室にまで遡ることができます。その後、1921年に獣疫調査所として独立、1947年には家畜衛生試験場となり、さらに筑波研究学園都市への移転等を経て、農林水産試験研究機関の独立行政法人化に伴い2001年に現在の研

企画調整部研究交流科 山中 晴道
研究所名となりました。

組織構成としては茨城県つくば市の本所を中心に、北海道と九州に支所、さらに東京都小平市に海外病研究施設、青森県七戸町に疫学研究部七戸研究施設を置き、職員総数は約260名、うち研究職員は半数の約130名でその約9割が獣医系大学の出身者です。動衛研の研究分野は家畜衛生全般にわたりますが、現在は研究の重点化方向を次の6本柱に設定して研究を行っています。

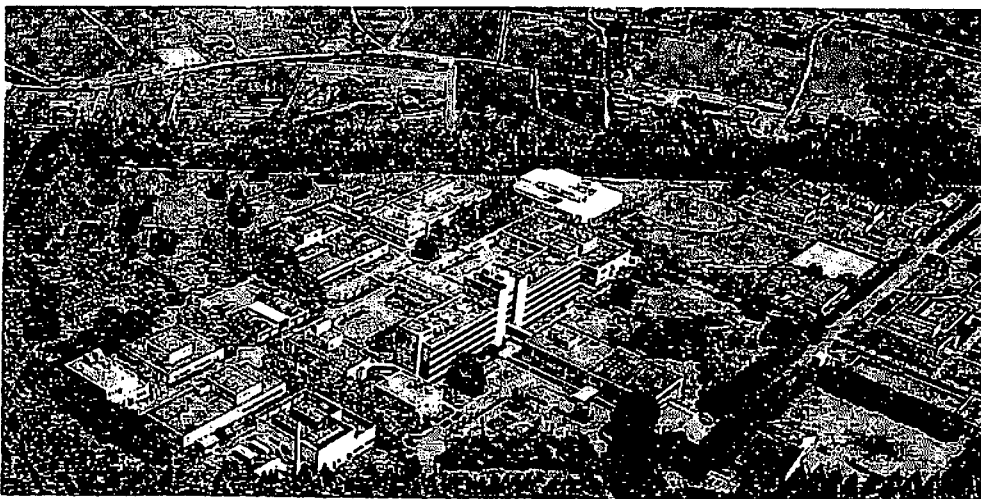
1. 疾病防除のための疫学研究の強化
2. 感染症の診断および防除技術の高度化
3. 感染免疫機構の解明と疾病防除技術の開発
4. 国際重要伝染病の進入と蔓延防止技術の開発
5. 生産病の発病機構の解明と防除技術の開発
6. 飼料および畜産物の安全性確保技術の開発

これらの研究は研究所としての動衛研の本務ですが、その他の重要な業務として病性鑑定、生物学的製剤の製造・配布、講習・研修・海外技術協力等があります。病性鑑定は都道府県の家畜保健衛生所等で技術的に実施困難な疾病の鑑定や、国の実施するサーベイランス事業等へ協力するもので、平成15年度の病性鑑定件数は167件、3,509例にのぼりました。この中には、平成16年1月に79年ぶりの国内発生をみた高病原性鳥インフルエンザの血清亜型診断とニワトリを用いた病原性確認試験、牛海綿状脳症（BSE）の死亡牛全頭検査における確定診断等も含まれます。サーベイランスはウエストナイルウイルス感染症、伝達性海綿状脳症（TSE）について実施されています。生物学的製剤については採算性が期待できないが、動物衛生上と公衆衛生上

必要な診断液やワクチンを対象に製造を行い、国の動物検疫所や都道府県等に配布しています。講習・研修も重要な業務の一つで、国と都道府県の動物衛生関係者を対象に毎年11のコースを設けて開催し、その受講者は年間500人に及びます。また、国際貢献としては、JICAのプロジェクトを支援し、専門家の派遣、研修生の受け入れ、さらに、獣医技術研究コースやBSE診断コース等の集団研修の実施、BSE、豚コレラおよび馬伝染性貧血に関する国際獣疫事務局（OIE）リファレンス研究所としての役割も果たしています。

科学技術の発達により一時は駆逐されるのも間近と考えられてきた感染症、新たな人畜共通感染症が人、家畜、畜産物の国際間の交流・流通の活発化に伴い、新興・再興感染症として生活や産業を脅かしています。これらに対処するために動衛研は「命あるものを守る」研究所として基礎から応用・開発研究に取り組んでいます。

動衛研に関する詳細、近年の研究成果、関連情報等についてはホームページ（<http://www.niah.affrc.go.jp/index-j.html>）をご覧ください。また、公式の見学依頼等には施設により多少の制約を受ける場合がありますが、可能な限り対応しています。



フォーラム

今回のフォーラムでは、「細菌と宿主の研究」をテーマとして、B-1細胞とIFN-gamma、LPSの関係、宿主細胞内寄生菌とリビドラフト、Helicobacter pyloriと宿主、好中球の機能と機能欠損症、細胞発達の解析とスーパー抗原を取り上げ、専門の方に執筆を依頼しました(編集委員会)。

「細菌と宿主の研究」

細菌と宿主の研究

B-1細胞とIFN-gamma、LPSの関係

愛知医大微生物免疫 小出直樹・横地高志

B-1細胞とは：B細胞は、一般にその表面抗原の違いで、B-1細胞(B-1)とB-2細胞(B-2)の2種類のサブセットに分けられる。通常、B細胞と呼ばれているものは、B-2細胞で血管系およびリンパ系を循環して、獲得応答に関わっている。一方、B-1細胞は、当初、T細胞に特異的な細胞表面マーカーと考えられていたCD5を発現したB細胞亜集団で、その大部分を占めるCD5抗原陽性のB-1aと、B-1aと同じ性質を示すがCD5抗原の検出されないB-1bとに分類される。ヒトではCD5⁺B細胞と呼ばれる。B-1は、発生や分化、増殖に特徴をもっている。末梢血には、殆ど存在せず、腹腔や腸管粘膜に比較的多く存在し、B-2のように前駆細胞から新しく供給されるのではなく、自己再生により維持されている。T細胞非依存性にIgM型、多反応性、低親和性の自然抗体を産生することから、B-1はとりわけ自然免疫において重要な役割を果たすと考えられている。一方で、B-1は自己免疫疾患との関連や一部の白血病との関連についても示唆されており様々な方面から注目を浴びている。

B-1の役割：その役割の一つに、感染の初期における感染防御があげられる。

B-1は一般に、多糖体、核酸、リン脂質等に対してT細胞非依存的にIgM型の自然抗体を産生する。細菌の多糖抗原や鞭毛抗原などは同じ抗原決定基が繰り返すため、B-1がT細胞非依存的に活性化されると考えられている。しかしながら、この応答は免疫記憶を生じることなく、Igクラススイッチも起こらない。B-1は抗原が作用しなくてもリポ多糖(LPS)などの非特異的活性化物質の作用で、

多クローン性に自然抗体をつくる。また、肺炎球菌等のホスファチジルコリンに反応して、抗体を産生することにより、早期の感染防御に働くと考えられている。このように、B-1の抗体は様々な細菌菌体成分に反応するため、生体に侵入するさまざまな病原体と速やかに反応し、感染の初期防御に液性免疫を介して重要な働きをされると考えられている。

次に粘膜免疫における役割があげられる。

腸管粘膜固有層に存在するIgA産生細胞のかなりのものがB-1由来であることが知られていたが、近年、B-1が腸管における粘膜免疫に深く関わっていることが明らかになってきている(1, 2)。粘膜の免疫では分泌型のIgAが中心的に働くが、その産生の過程として、Peyer板などの粘膜関連リンパ組織でIgA陽性B細胞に分化したB細胞が全身を循環して、粘膜固有層に到達し、IgA産生形質細胞に分化する、いわゆる循環型が主に考えられていた。しかしながら、腸管のB細胞のおよそ50%を占めるB-1がリンパ組織を經由せず、IL-5などのサイトカインによって、IgA産生細胞へ分化成熟することが明らかになってきた。腹腔のB-1が腸管粘膜に移動し、粘膜免疫に関わる可能性や、さらに逆方向の移動も示唆されている。

新たな展開：

これまで、B細胞とマクロファージの性質が、抗原を受け入れて、エンドソーム系でそれをプロセスし、細胞表面に提示するという共通の性質から極めて似ていることが指摘されてきた。Bolleroら(3, 4、図1参照)はマウスから選り分けたB-1をマクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)と共に培養すると、マクロファージに特徴的な表面抗原であるF4/80を発現し、いわゆるB/Macrophageになり、貪食能を示すことを報告し、B-

1がこれまで考えられていた液性免疫だけでなく、抗原処理、抗原提示細胞としても働けることを示した。我々は、これまでにCD5陽性B-1様細胞株TH2.52を用いて、B-1の機能について報告してきた(5、6)。驚くべきことに、この細胞は表面にF4/80やCD14を発現し、表面抗原からみればB/Macrophageといえる細胞であった。この細胞をIFN-gamma (IFN) で刺激すると、さらに形態的にもマクロファージ様に姿をかえ、エステラーゼ陽性になり、貪食能をもつことがわかった。LPSは未処理のものに比べ、形態的にマクロファージ様のものを増加させ、エステラーゼ陽性の細胞も認められたが、IFNに比べかなりその効果が弱かった。また、この細胞はマクロファージと同様に、LPSやIFNにより、TNF-alphaやIL-6などのサイトカインを産生した。IFNにより一酸化窒素(NO)を産生し、LPSによってIFNによるNO産生はさらに増強された。こういったIFNの効果は、Th2型のサイトカインの代表であるIL-4の前処理によって、著しく抑制された。これらの結果は、B-1がTh1型の細胞性免疫のエフェクター細胞として作用する可能性を示唆している。

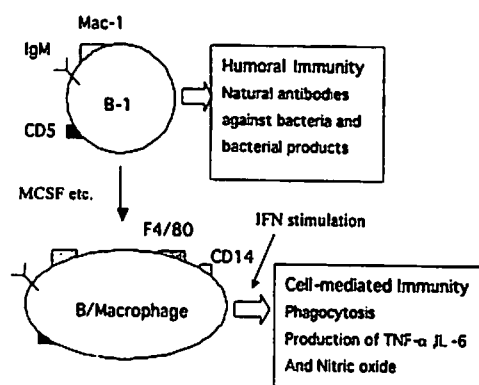
結語：B-1が初期に感染防御のために自然抗体を産生し、さらに粘膜免疫にも重要な役割を果たすことが明らかになってきた。また、B-1のマクロファージ様細胞への変化により、抗原提示や細胞性免疫のエフェクター細胞としての関与も考えられる。(図1) B-1やB/Macrophageは生体におけるその存在頻度が極めて低いため、実験が困難であるが、CD5陽性B-1様細胞株を利用することで、B-1細胞、B/Macrophageの新たな役割の解明が期待される。

- (1) Kiyono H, Kweon MN, Takahashi I, et al: The mucosal immune system: from specialized immune defense to inflammation and allergy. *Acta Odontol Scand* 59 : 145-153, 2001
- (2) Hiroi T, Yanagita M, Kiyono H, et al: IL-15 and IL-15 receptor selectively

regulate differentiation of common mucosal immune system-independent B-1 cells for IgA response. *J Immunol* 15 : 4329-4337, 2000

- (3) Borrello MA, Phipps RP : Fibroblast-secreted macrophage colony-stimulating factor is responsible for generation of biphenotypic B/macrophage cells from a subset of mouse B lymphocytes. *J Immunol* 163 : 3605-3611, 1999
- (4) Borrello MA, Palis J, Phipps RP : The relationship of CD5+ B lymphocytes to macrophage : insights from normal biphenotypic B/macrophage cells. *Int Rev Immunol* 20 : 137-155, 2001
- (5) Koide N, Suiyama T, Yokochi T, et al : Change of mouse CD5(+) B1 cells to a macrophage-like morphology induced by gamma interferon and inhibited by interleukin-4. *Clin Diagn Lab Immunol* 9 : 1169-1174, 2002
- (6) Koide N, Sugiyama T, Yokochi T, et al : Mouse B1 cell line responds to lipopolysaccharide via membrane-bound CD14. *J Endotoxin Res* 7 : 39-43, 2001

図1. マクロファージ様に分化したB-1細胞は、細胞性免疫の役割も果たす



細胞内寄生菌とリビドラフト

帯広畜産大学畜産学部獣医学科

応用獣医学講座 度会 雅久

リビドラフトと呼ばれる細胞膜上に存在するマイクロメインは多くの生命現象および疾病に関与することが知られるようになり、その存在が認知されつつある。最近になって、種々のウイルス、細菌および原虫の感染、特に細胞内寄生する病原体の細胞内侵入にリビドラフトが関与することが報告されている(2)。これらの病原体の細胞侵入に関与する病原体側因子および宿主細胞側受容体は個々の病原体によって異なるが、細胞侵入時にリビドラフトの形成が共通して認められることには何らかの意義があるのではないかと考えられる。

マクロファージ等の貪食細胞は異物を取り込み、消化する機能を有する。これは細胞性免疫の最初のステップであり、取り込まれた異物がファゴソームに包まれ、このファゴソームとリソソームが融合することによって成立する。ところが、いくつかの細胞内寄生菌はこのマクロファージによる消化を回避するためにファゴソームとリソソームの融合を阻止し、その後細胞内で増殖する。あるいはファゴソームとリソソームが融合したとしてもその中で消化されず、耐えて生き残ることができる。このメカニズムは未だ不明な点が多いが、感染成立のための重要な現象であると考えられている。

マクロファージ内増殖を病原性の一つの指標とした場合、病原性のない変異株も野生株と同様にマクロファージに取り込まれる。マクロファージの取り込み（ファゴサイトーシス）に注目すると、病原株と非病原株を区別することはできなかったのである。その結果として、菌の感染機構におけるファゴサイトーシスはあまり注目されていなかった。ところが、マクロファージがレジオネラ菌の取り込みを行う際に細胞膜表面に存在する分子の選別が引き起こされることが報告され、病原株はマクロファージに受動的に取り込まれるのではなく、むしろ能動的に侵入すると考えられるようになった(1)。この膜分子の選別にリビドラフトの関与が示されたことにより、そ

の後の研究が大きく進展しつつある。

我々が研究を行っているブルセラ属菌は人獣共通感染症の一つであるブルセラ症の原因菌で、ヒトではマルタ熱、家畜では流産を惹起する。また、ブルセラ属菌は細胞内寄生菌であり、その細胞内増殖能と病原性とは密接な関係があると考えられている。しかしながら、ブルセラ属菌の細胞内増殖のメカニズムは未だ不明な点が多い。現在までに知られている主な病原因子は、IV型分泌機構と呼ばれる因子で、これはレジオネラ菌、百日咳菌、ピロリ菌などの保有するIV型分泌機構と同じグループに属している。ブルセラ菌の野生株とIV型分泌機構の変異株のマクロファージへの侵入様式を比較すると、野生株の場合、侵入後マクロピノソームが形成され、そこにはリビドラフトの構成分子であるGPIアンカー型蛋白質、スフィンゴリピド、コレステロールが集積する。一方、IV型分泌機構の変異株ではこのような現象は認められない(3)。

リビドラフトの形成を阻害することによって菌の細胞内増殖が阻害されることから、この細胞侵入経路が菌の増殖に重要であると考えられる。また、リビドラフトの形成は一過性であり、細胞侵入の初期段階における菌と宿主細胞の相互作用が宿主細胞内における菌の運命を左右するものと推測される。最近、ブルセラ菌の産生するHsp60とマクロファージ上に存在する正常型プリオン蛋白質がリビドラフトにおいて結合し、感染成立に重要な役割を果たしていることが見出された(4)。このように細菌感染におけるリビドラフトの役割を解析することによって、既知蛋白質の新たな機能あるいは新規分子が発見される可能性がある。菌の感染を阻止するために、リビドラフトを標的とした薬剤、感染制御物質の開発等が必要である。しかしながら、細菌感染におけるリビドラフトの研究はまだ始まったばかりであり、これらは今後の課題である。

文献

- 1) Clemens, D.L., Horwitz, M.A. (1992): Membrane sorting during phagocytosis : selective exclusion of major histoc

ompatibility complex molecules but not complement receptor CR3 during conventional and coiling phagocytosis. J. Exp. Med. 175, 1317-1326.

- 2) Duncan, M.J., Shin, J.S., Abraham, S.N. (2002): Microbial entry through caveolae: variations on a theme. Cell. Microbiol. 4, 783-791.
- 3) Watarai, M., Makino, S., Fujii, Y., Okamoto, K., Shirahata, T. (2002): Modulation of Brucella-induced macropinocytosis by lipid rafts mediates intracellular replication. Cell. Microbiol. 4, 341-355.
- 4) Watarai, M., Kim, S., Erdenebaatar, J., Makino, S., Horiuchi, M., Shirahata, T., Sakaguchi, S., Katamine, S. (2003): Cellular prion protein promotes Brucella infection into Macrophages. J. Exp. Med. 198, 5-17.

Helicobacter pyloriと宿主

国立感染症研究所・

細菌第二部 柴山 恵吾

*Helicobacter pylori*は胃に持続感染し、胃粘膜に様々な形で傷害を引き起こす。*H. pylori*が胃に感染することにより胃粘膜には炎症反応が惹起されるが、*H. pylori*はその免疫反応によっても容易に排除されない。また*H. pylori*の病原性は、宿主の細胞あるいは組織を急速に死滅させるほど強いものではない。*H. pylori*は宿主と長期に共存することが出来るような機構を獲得し、人間の胃を主たるreservoirとして生存していると考えられる。このような宿主との関係は病原細菌の中でも*H. pylori*に特徴的な点であり、このことはこの菌の病原性と深く関連するものと考えられる。本稿では、この*H. pylori*と宿主との関係について紹介する。

*H. pylori*の感染により胃粘膜では、Th1細胞からIFN- γ 、TNF- α などの炎症性サイトカインが分泌される。しかしこのT細胞の反応は、*H. pylori*を排除することが出来ないものと考えられている(2)。そのメカニズム

については、*H. pylori*がLewis抗原などの宿主と共通の抗原を持っていることや、*H. pylori*が産生するVacA毒素が抗原提示細胞による抗原提示を阻害することなどが報告されているが、詳細は未だ不明な点が多い。また*H. pylori*が接着した胃上皮細胞ではIL-8産生が亢進する。IL-8は好中球を活性化させ、活性酸素、NOなどの産生を亢進させる。この反応により胃粘膜は傷害を受けると考えられるが、一方で*H. pylori*は容易に排除されない。また*H. pylori*により惹起される炎症反応は*H. pylori*を排除出来ないばかりでなく、宿主細胞において菌のreceptorとなる分子の発現を増加させ、この菌の定着をむしろ増加させるように作用している可能性も考えられている。このように胃粘膜では、*H. pylori*が排除されないまま慢性的に炎症が持続する。炎症により胃上皮細胞の細胞死が亢進するが、一方で代償的な反応により同時に細胞の新生も亢進する。細胞の新生が亢進し続けるということは、すなわち突然変異によって癌化した細胞が発生する確率が高まることにつながる。

*H. pylori*は、様々な病原因子を産生して胃上皮細胞に対して直接的に多彩な作用を及ぼす。*H. pylori*の病原性は、複数の菌側の病原因子と宿主側の因子、および環境因子が複雑に長期にわたっていろいろな強さで相互作用しあう結果生じる複雑なものと考えられている。*H. pylori*の感染に伴い、胃上皮細胞では炎症性サイトカイン産生に関連するシグナルの他、細胞のアポトーシス関連シグナルや細胞周期の制御蛋白など、様々な細胞内シグナル伝達経路が活性化されることが明らかになっている。細胞内シグナルは複雑に組織化されたネットワークで構成され、細胞自身の基本的な活動を緻密に制御しているが、その細胞内シグナルネットワークが長期持続的に非生理的な状態におかれることは、細胞の癌化やその他のいろいろな病態の発生に密接に関連すると考えられる。*H. pylori*のいくつかの病原因子に関しては、宿主細胞に対する作用が分子レベルで明らかにされつつある。代表的なものを図1に示した。CagA蛋

白は、Type IV分泌機構を介して菌体から胃上皮細胞内へ入り、その細胞内でチロシン酸化を受け、宿主細胞のSHP-2蛋白、Grb2蛋白と結合してそれらの下流のシグナルを活性化し、細胞の形態変化、アポトーシスを誘導、細胞増殖を誘導することが報告されている(1, 5)。CagA蛋白は宿主細胞内でいろいろな機能蛋白と結合し、様々なシグナル経路に影響を与える多機能蛋白であると考えられる。興味深いことに、CagA蛋白のチロシン酸化を受ける部位近傍のアミノ酸配列は、胃癌発症率の異なる東アジアと欧米で分離される株の間で異なっており、東アジアのタイプがSHP-2結合性、形態変化誘導能が強い(4)。CagA蛋白の発癌との関連について、今後さらなる研究が期待されるところである。VacA蛋白は、in vitroで宿主細胞に特徴的な空泡化を引き起こす毒素として、そのメカニズムに関して多くの報告がある。近年、この蛋白が宿主細胞内でミトコンドリアからcytochrome cを放出させ、その下流のアポトーシスを誘導シグナルを活性化させることが報告されている(3)。また、著者らは最近、*H. pylori*より新たにアポトーシスを誘導蛋白の精製、同定に成功した(6)。この蛋白は γ -glutamyl transpeptidase (GGT) 活性を持つものであった。GGTは*H. pylori*の他大腸菌や、植物細胞、動物細胞にも普遍的に存在する酵素で、臨床においては γ -GTPと略され、肝機能の指標として用いられるものである。動物を用いた実験ではGGTの酵素活性を中和する抗体は出来ない。これはGGTの酵素の活性部位の構造が非常によく保存されているためと考えられる。このような特徴は、その蛋白が宿主に対して長期持続的に病原性を発揮するのに有利に働くだろう。ここで*H. pylori*の病原因子は宿主細胞を急速に死滅させるほど強い作用を持つものではなく、宿主側としては細胞あるいは組織のホメオスタシスがある程度保たれる。このことは*H. pylori*が宿主に長期持続感染できることと、それによって様々な病態が発生していくことに重要な意味を持つと考えられる。

このように*H. pylori*はヒトの胃の中で感

染する宿主を維持しながら持続感染する。*H. pylori*による様々な病態形成のメカニズムを解明していくためには、長期持続感染を成立させる機構という観点で、*H. pylori*と宿主との関係を解析していくことが重要であろう。

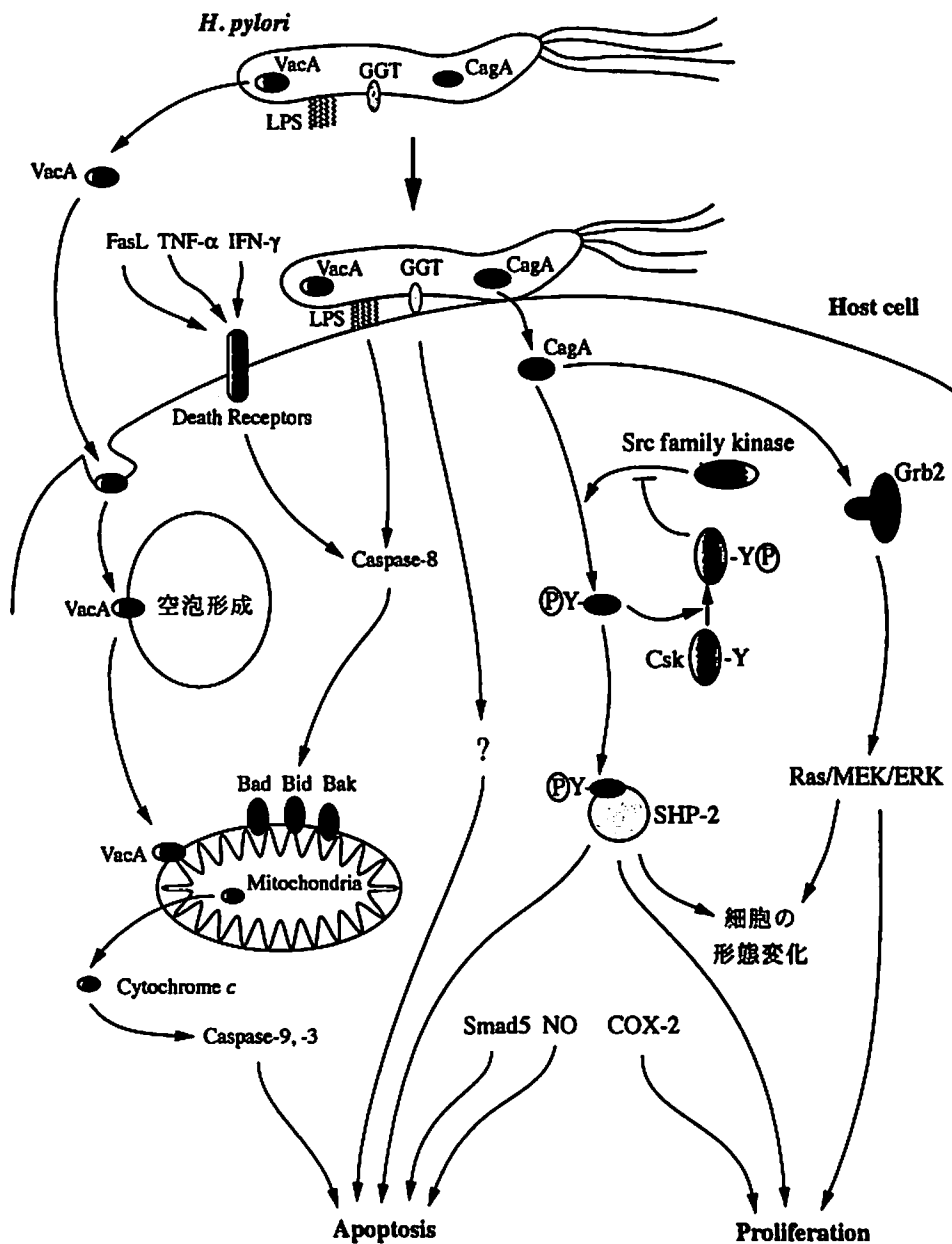
文献

1. Asahi, M., Azuma, T., Ito, S., Ito, Y., Suto, H., Nagai, Y., Tsubokawa, M., Tohyama, Y., Maeda, S., Omata, M., Suzuki, T., Sasakawa, C. (2000): Helicobacter pylori CagA protein can be tyrosine phosphorylated in gastric epithelial cells. *J. Exp. Med.* 191, 593-602.
2. Blanchard, T.G., Eisenberg, J.C., Matsumoto, Y. (2004): Clearance of Helicobacter pylori infection through immunization: the site of T cell activation contributes to vaccine efficacy. *Vaccine.* 22, 888-897.
3. Galniche, A., Rassow, J., Doye, A., Cagnol, S., Chambard, J.C., Contamin, S., de Thillot, V., Just, I., Ricci, V., Solcia, E., Van Obberghen, E., Boquiet, P. (2000): The N-terminal 34 kDa fragment of Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin targets mitochondria and induces cytochrome c release. *EMBO J.* 19, 6361-6370.
4. Higashi, H., Tsutsumi, R., Muto, S., Sugiyama, T., Azuma T., Asaka, M., Hatakeyama, M. (2002): SHP-tyrosine phosphatase as an intracellular target of Helicobacter pylori CagA protein. *Science* 295, 683-686.
5. Mimuro, H., Suzuki, T., Tanaka, J., Asahi, M., Haas, R., Sasakawa, C. (2002): Grb2 is a key mediator of Helicobacter pylori CagA protein activities. *Mol. Cell.* 10, 745-755.
6. Shibayama, K., Kamachi K., Nagata, N., Yagi, T., Nada, T., Doi, Y., Shibata, N., Yokoyama, K., Yamane,

K., Kato, H., Inuma, Y., Arakawa, Y. (2003): A novel apoptosis-inducing protein from *Helicobacter pylori*. *Mol. Microbiol.* 47, 443-451.

図の説明

図1. *H. pylori*によるアポトーシス、細胞増殖関連シグナルの活性化。*H. pylori*は、宿主細胞にアポトーシス誘導シグナルと、細胞増殖シグナルの両方を活性化作用を持つ。



好中球の機能と機能欠損症

東京大学先端科学技術研究センター内

エフェクター細胞研究所 山内 明

好中球やマクロファージなどの食細胞は細菌感染から生体を防御するために最前線で戦う主要な細胞である。この稿では好中球の遊走と殺菌機構に的を絞って、それらのメカニズムと機能欠損症を紹介する。

接着・遊走のメカニズム

好中球が循環血液中から炎症巣へ遊走する際、炎症因子や遊走因子によって血管内皮や好中球は細胞表面の接着分子の数と機能を増進させ、お互いの接着分子を認識し接着する。初期の弱い結合の‘ローリング’には内皮側のセレクチン、好中球側の糖鎖 (sLe^xやsLe^y)、が主に働き、本格的な‘粘着’には内皮側の ICAM-1,2, VCAM-1 等の免疫グロブリンスーパーファミリーが、好中球側ではMac1・LFA-1・p150/95等のインテグリンが主に働く。好中球の遊走には遊走惹起物質の受容体への結合、受容体からのシグナル伝達、細胞骨格・マシナリーの駆動の局面がある。主なリガンドにはケモカインIL-8やGro、脂質メディエーターのLTB₄、血小板活性化因子PAF、菌体由来のfMLP等がある。それらの受容体は7回膜貫通のG蛋白結合型受容体 (GPCR) で、嗅覚、光覚、味覚、アドレナリン、モルヒネなどの各受容体と類似の構造を持つ。その下流ではPI3Kや低分子G蛋白結合分子 (Rho, Rac, Cdc42)、最終的にアクチンとその結合分子などが主に働き、これらが協調して細胞が移動する。

殺菌のメカニズム

液性免疫分子である補体や抗体は細菌や真菌に対して溶菌に働く場合もあるが、これらの分子については食細胞の貪食を約千倍以上も促進するオプソニン化の働きが最も重要である。好中球は補体受容体やFc受容体、糖鎖受容体などを介して細菌や真菌を貪食し、食胞内で活性酸素や塩基性蛋白質を用いて殺菌し、各種加水分解酵素によりこれを消化する。活性酸素はまず、NADPHオキシダーゼによりスーパーオキシド (O₂⁻) として産生され、不均化反応により非酵素的にH₂O₂を

産生し、顆粒中から放出されたミエロペルオキシダーゼによりHOClとなって貪食された細菌を攻撃する。しかし、これらの活性酸素が食胞外で宿主側に働くとは有害となる可能性もある。NADPHオキシダーゼは食細胞特異的だがBリンパ球にも少量の発現と100分の1程度の活性がある。少なくとも7つのサブユニットが知られており、膜貫通蛋白質でシトクロムを形成するgp91^{phox}とp22^{phox}、細胞質に存在するp47^{phox}、p67^{phox}、p40^{phox}、Rac、RaplAがある (phoxはphagocyte oxidaseの略)。ここ数年でNADPHオキシダーゼのホモログが様々な細胞に発現し微弱ながらも活性酸素を産生する分子群が発見されており、これらを総括してNOXファミリーとして分類されている[1]。微弱な活性酸素は生体防御よりはむしろシグナル伝達物質として働く可能性が示唆されており興味深い。

接着・遊走・殺菌の異常

白血球接着不全症 (LAD) : 接着分子の異常により白血球の血管壁への粘着能が抑制されることにより出生後間もなく反復性細菌性皮膚化膿症をおこす。LAD type IはLFA1, Mac1, p150/95を含むβ2インテグリンの変異、type IIはセレクチンのリガンドであるsLe^xやsLe^yの産生障害による。さらにvariantが知られているが、最近、その中の常染色体劣性遺伝の形式をとるGPCR系シグナルの異常が原因と見られるLADをtype IIIとすることが提案されている[2]。

慢性肉芽腫症: 原発性免疫不全症のうち最多であり、出生時より好中球の殺菌能低下がみられ、反復的で重篤な細菌性化膿症と肉芽腫症を生じる。病因はNADPHオキシダーゼの異常による。異常のあるサブユニットにより約7割を占めるgp91^{phox}欠損型、次いでp22^{phox}欠損型、p47^{phox}欠損型、p67^{phox}欠損型に分かれる。Racの異常については後述する。p40^{phox}、RaplAの欠損型は知られていない。多くの患児ではST合剤の予防的投与でかなりの延命が認められる例も多く、IFNγが予後を改善する場合もある。根治療法は今のところ骨髄移植がある。本疾患は遺伝子治療のターゲットとして注目されており、米国では

実施されているが、遺伝子導入後のサイレンシングなどまだまだ問題は多い。

その他の好中球機能異常：Nunoiらは反復性細菌感染に光過敏症、精神遅滞を伴った女児でβアクチンの点突然変異（E364K）を報告した[3]。好中球遊走能低下、活性酸素産生能低下などがみられ、この異常βアクチンはプロフィリンなどのアクチン結合蛋白質との結合が阻害されていた。また、AmbrusoらとWilliamsらは、ほぼ同時期に同一の患児について好中球の接着異常、遊走の異常、貪食能の低下、活性酸素産生低下などの広汎な異常を示す反復性細菌感染症を報告した。これはGTP結合蛋白であるRac2の57番目アミノ酸の置換（D57N）により dominant negative型となったRac2変異体が引き起こす好中球機能異常と判明した[4, 5]。一塩基の置換により多様な症状をきたすこれらの症例は、他の原因不明疾患の解明の参考になり興味深い。

診断法など

上に列挙した好中球の異常は迅速／簡単に診断できる事が望ましい。また、新生児や小児から採取することを考慮するとサンプル量ができるだけ少なくして済む方が良い。異常が細胞表面抗原などで判明すれば免疫染色やFACSなどの手法がとられるが、機能解析を必要とする場合は一般に多量のサンプルを必要とする。最近、遊走能を微量のサンプルで簡単に測定できるチャンパーが開発され[6]、測定装置と解析ソフトがセットで発売されている（商品名EZ-TAXIScan）[7]。このチャンパーでは微小な測定部分に試薬の安定な濃度勾配をつくる事ができ、従来のポイデンチャンパー法に比べ細胞数は1/1000で済む（必要とする細胞数100個）ことに加え遊走像の画像解析も可能であり、得られる情報量が格段に多い。走化性以外に、少量の細胞を用いて脱顆粒や貪食、その他の活性が測定できる。今後このような測定装置を用いる事により、遊走能の異常の診断や病型分類が迅速にできることはもとより、基礎研究や創薬の分野に於いても新知見が得られるものと期待される。

私とこの分野の関わり

もともと基礎医学に興味があったのだが、長崎大学医学部学生時代は実習以外、実験器具などあまり触れる機会は無く、講義は概して退屈だった。そんなとき、中村三千男教授が医科学研究所より熱帯医学研究所に赴任され、部活の先輩がその教室の大学院生だったこともあり、その教室によく顔を出しては簡単な実験をさせてもらっていた。だいたいDNAなんてあんな細い紐のようなモノがホントに1個の細胞に入っているの？などと雑談しながら、そこの院生になろうとはユメにも思わず、教授とビールを飲んだりして楽しませてもらった。卒後は研修医として国立東京第二病院（現在；独立行政法人国立病院機構東京医療センター）で過ごした。血液内科などでは意外にもFACS解析やサイトカイン療法など最新の知見が応用されていると気づき、この分野をもっと研究したいと思いはじめていた。研修後は大学院に行こうと決め、中村研の門を叩いた。食細胞の生体防御機構解明がテーマとなり、中村教授の創った抗gp91^{antibody}抗体のエピトープ解析のプロジェクトに従事した。運良く留学の機会があり、博士課程途中で米国インディアナ大学へ渡り、Dr. Mary DinauerのもとでRac2ノックアウトマウスの好中球・マクロファージの機能解析の仕事についた。渡米中に学位審査の締切が迫り、英文ジャーナルに発表論文があることが条件だったが、私の論文はまだ発表されていなかった。一時、学位を諦めかけていたが、締切前日にジャーナルに受理されて胸を撫で下ろした。2003年夏、現在の上司である金ヶ崎史朗名誉教授に学会で出会い、エフェクター細胞研究所での仕事のオファーを頂き、帰国することに決めた。現在は大学にも足場をおいてケモタクシスに関わる仕事をしている。いろいろなラボを転々としてきたが、やっていることは食細胞の生体防御機構のさらなる解明！そしていま流行の産学連携（特許もとれたらいいな）であり、微力ながらこの世界の役に立てればいいなと思っている。

参考文献

1. Lambeth, J.D., *NOX enzymes and the biology of reactive oxygen*. Nat Rev Immunol, 2004. 4(3): p. 181-9.
2. Kinashi, T., et al., *LAD-III, a leukocyte adhesion deficiency syndrome associated with defective Rap1 activation and impaired stabilization of integrin bonds*. Blood, 2004. 103(3): p. 1033-6.
3. Nunoi, H., et al., *A heterozygous mutation of beta-actin associated with neutrophil dysfunction and recurrent infection*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. 96(15): p. 8693-8.
4. Ambruso, D.R., et al., *Human neutrophil immunodeficiency syndrome is associated with an inhibitory Rac2 mutation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. 97(9): p. 4654-9.
5. Williams, D.A., et al., *Dominant negative mutation of the hematopoietic-specific Rho GTPase, Rac2, is associated with a human phagocyte immunodeficiency*. Blood, 2000. 96(5): p. 1646-54.
6. Kanegasaki, S., et al., *A novel optical assay system for the quantitative measurement of chemotaxis*. J Immunol Methods, 2003. 282(1-2): p. 1-11.
7. <http://www.effectorcell.co.jp/>

T細胞発達の解析とスーパー抗原

東京女子医科大学医学部

微生物学免疫学教室 今西 健一

T細胞は胸腺内において様々な分化・成熟の段階や選択を受け、成熟したT細胞として末梢に移動する。胸腺内で成熟したT細胞や臍帯血T細胞は末梢血T細胞と同じように成熟しているだろうか。胸腺内で最も成熟したと考えられる成熟型胸腺T細胞（CD1a⁻CD4⁺）や臍帯血T細胞の機能を末梢血のCD4⁺T細胞とスーパー抗原TSST-1の応答性で比較した。胸腺T細胞や臍帯血T細胞は*in vitro*での刺激で免疫寛容が誘導された。一

方、成人末梢血T細胞は増幅された反応を示した。胸腺T細胞や臍帯血T細胞は免疫担当細胞として十分に成熟していないことが強く示唆された^{1,2)}。

なぜ、一般の抗原でなく、スーパー抗原を用いるのか、疑問に思われる方も多いと思う。CD4⁺T細胞はMHC（ヒトのHLA）クラスII分子・抗原ペプチド複合体（クラスII分子のポケットと呼ばれる部分にペプチド化された抗原が結合する）をT細胞抗原レセプター（TCR）分子 α 鎖と β 鎖のV領域（V α 、J α 、V β 、D β 、J β ）に形成される相補性決定部位を介して認識する。通常の抗原刺激で活性化されるT細胞はせいぜい10-50クローンと想定される。スーパー抗原の場合は、T細胞はクラスII分子のポケットと異なる部分に結合したスーパー抗原をTCRのV β を介して認識するので非常に多くのT細胞クローンが活性化される。TSST-1で考えて見よう。TSST-1応答性のT細胞はV β 2陽性T細胞であり、ヒト末梢血中に約10%存在する。*in vivo*では、この膨大な数のT細胞が活性化される結果、毒素性ショック症候群（TSS）につながると考えられている。しかし、これを利用すると*in vitro*でT細胞の反応を、一次反応でも見ることが出来る。マウスでは通常の抗原でも前もって免疫し、応答性T細胞クローンを増やしておいて、T細胞の反応を*in vitro*で見るとは可能であるが、ヒトではワクチンなどを除けば、不可能である。スーパー抗原を用いることが有用である。もちろん、スーパー抗原を使っていることを考慮して考察しなければならないことは言うまでもない。しかし、concanavalin Aなどのレクチン、抗CD3抗体、あるいはPMAとイオノマイシンと言った刺激に比べると十分、自然な刺激と言えるだろう。

さて、胸腺を離れたT細胞はどのように発達して行くのだろうか。我々はCD38とCD45RO分子に注目した。胸腺や臍帯血ではほぼ100%のCD4⁺T細胞がCD38強陽性である。末梢血中のT細胞ではCD38陽性率および陽性細胞の発現強度が年齢と共に減少していく。CD45RO分子はメモリーT細胞あるいは抗原

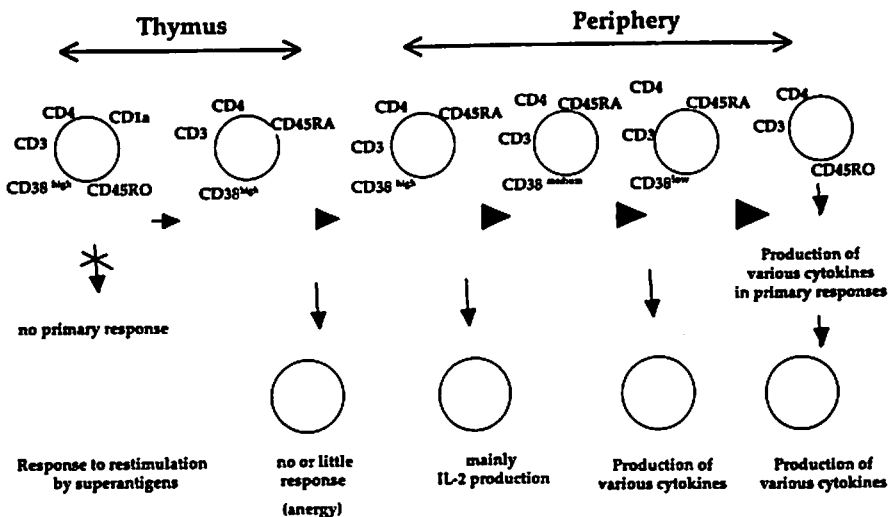
と反応したことがあることを示す分子と考えられている。末梢血CD4⁺T細胞をCD38^{high}CD45RO⁻、CD38^{low}CD45RO⁻とCD45RO⁺に分画して、そのTSST-1応答性を一次応答と二次応答でのサイトカイン産生能で検討した。IL-2はどの分画でも十分に産生され、一次応答ではCD38^{high}CD45RO⁻分画が有意に高い産生を示した。他のサイトカイン(IL-4やIFN- γ)はCD45RO⁺分画で顕著な産生が認められ、他の分画では有意に低かった。CD38^{high}CD45RO⁻、CD38^{low}CD45RO⁻分画間では有意差はなかったものの、CD38^{low}CD45RO⁺分画が高い傾向を示した³⁾。これまでの結果よりCD4⁺T細胞の発達とスーパー抗原応答性をまとめると図のようになる。より適切な分子の検索やこの発達段階の細胞内レベルでの検討を継続している。

1998年、我々は新生児の発疹症でTSST-1の関与が疑われる急性期の患児にTSST-1応答性V β 2⁺T細胞の増幅を見いだした。また、新生児のT細胞のほとんどはCD45RO陰性であるのに患児のV β 2⁺T細胞ではCD45RO陽性細胞が著しく増加していた。回復期でのV β 2⁺T細胞は正常レベルより減少するが、CD45RO陽性細胞は高い状態のままであった。スーパー抗原による活性化が確認されたがTSSの診断基準を満たさないため、新生児TSS様発疹症(Neonatal toxic shock syndrome

e-like exanthematous disease、NTED)として報告した⁴⁾。新生児のMRSA感染症であり、生後3~4日目に見られる38℃以上の発熱、全身性の皮膚発疹、軽度の血小板減少とCRPの上昇が臨床症状である。未熟児の患児では重症化し、死亡する例もあるが、ほとんどの正常分娩の患児では治療を必要とせず、回復する。成人にTSST-1が作用すれば、TSS、急性の多臓器不全に基づく、致死率の高い全身性感染症になる。では、この差はどこから来るのであろうか。ここで前段で紹介したスーパー抗原応答性とCD4⁺T細胞の発達の研究と結びつけた。成人ではTSST-1による過剰なT細胞の活性化、そしてその結果、IL-2、IFN- γ 、TNF- α など、サイトカインの過剰な産生が病気を起こすと考えられる。新生児ではT細胞が十分に発達していないために同じTSST-1によっても軽度になると考えられる。

- 1) Takahashi N, et al. J. Immunol. : 155; 5213, 1995
- 2) Imanishi K, et al. J. Immunol. : 160; 112, 1998
- 3) Imanishi K, et al. Cell Immunol. : 222; 89, 2003
- 4) Takahashi N, et al. Lancet : 351; 1614, 1998

図 TSST-1応答性とCD4⁺T細胞の発達



集 会 案 内

- 1) 名 称：第13回Lancefieldレンサ球菌研究会
 - 2) 会 期：平成16年6月3日（木）～4日（金）
 - 3) 会 場：グランドヒル市ヶ谷
〒162-0845 東京都新宿区市ヶ谷本村町4-1
Tel：03-3268-0111（代）
 - 4) 世話人：吉澤信行（防衛医科大学校 公衆衛生学講座）
 - 5) 事務局：防衛医科大学校 公衆衛生学講座 山上和夫
〒359-8513 所沢市並木3-2
Tel：04-2995-1575 Fax：04-2996-5196 E-mail：takashio@cc.ndmc.ac.jp
-
- 1) 名 称：第10回日本ヘリコバクター学会
 - 2) 会 期：平成16年7月1日（木）～2日（金）
 - 3) 会 場：京王プラザホテル
〒160-8330 東京都新宿区西新宿2-2-1
Tel：03-3344-0111 Fax：03-3345-8269 E-mail：webmaster@keioplaza.co.jp
 - 4) 世話人：北島政樹（慶應義塾大学医学部 外科学教室）
 - 5) 事務局：慶應義塾大学医学部 外科学教室 吉田 昌
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35
Tel：03-3353-1211（内線62334） Fax：03-3355-4707
-
- 1) 名 称：レーザー顕微鏡研究会第30回講演会ならびにワークショップ
 - 2) 会 期：平成16年7月1日（木）～2日（金）
 - 3) 会 場：理化学研究所 和光本所・和光研究所
〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1
Tel：048-462-1111（代） Fax：048-462-1554
 - 4) 世話人：高松哲郎（京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞分子機能病理学）
 - 5) 事務局：京都府立医科大学第二病理学教室内 田中秀央
〒602-8566 京都府京都市上京区河原町広小路梶井町465
Tel：075-251-5322 Fax：075-251-5353
Web site：<http://sml.me.es.osaka-u.ac.jp/jslm/>
-
- 1) 名 称：第17回臨床微生物迅速診断研究会総会
 - 2) 会 期：平成16年7月3日（土）
 - 3) 会 場：千里ライフサイエンスセンター
〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2
Tel：06-6873-2010 Fax：06-6873-2011
 - 4) 世話人：古田 格（近畿大学医学部臨床検査医学・同附属病院中央臨床検査部）
 - 5) 事務局：近畿大学医学部臨床検査医学教室
第17回臨床微生物迅速診断研究会事務局 山住俊晃
〒589-8511 大阪狭山市大野東377-2
Tel：072-366-0221（3510） Fax：072-368-1141

- 1) 名 称 : 第51回毒素シンポジウム
- 2) 会 期 : 平成16年7月7日(水)～9日(金)
- 3) 会 場 : ハウステンボスJR全日空ホテル
〒859-3296 長崎県佐世保市ハウステンボス町10
Tel : 0956-58-7111 Fax : 0956-58-7159
Web site : <http://www.anahotel-jrhtb.co.jp/information/guest/>
- 4) 世話人 : 平山壽哉 (長崎大学熱帯医学研究所病原因子機能解析分野)
- 5) 事務局 : 長崎大学熱帯医学研究所病原因子
第51回毒素シンポジウム事務局 和田昭裕
〒852-8523 長崎市坂本1-4-12
Tel : 095-849-7833 Fax : 095-849-7805
E-mail : a-wada@net.nagasaki-u.ac.jp

- 1) 名 称 : 第8回基盤的癌免疫研究会総会
- 2) 会 期 : 平成15年7月15日(木)～16日(金)
- 3) 会 場 : ホテル札幌ガーデンパレス
〒060-0001 札幌市中央区北1条西6
Tel : 011-261-5311 Fax : 011-251-2938
- 4) 世話人 : 佐藤昇志 (札幌医科大学医学部病理学第一講座)
- 5) 事務局 : 札幌医科大学医学部病理学第一講座 鳥越俊彦
〒060-8556 札幌市中央区南1条西17
Tel : 011-611-2111 (内2691) Fax : 011-643-2310
E-mail : torigoe@sapmed.ac.jp

- 1) 名 称 : 第49回ブドウ球菌研究会
- 2) 会 期 : 平成16年9月7日(火)～8日(水)
- 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 : 太田敏子 (筑波大学大学院人間総合科学研究科 感染生物学〔微生物〕)
- 5) 事務局 : 筑波大学大学院人間総合科学研究科感染生物学(微生物) 市川千代
〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1
Tel/Fax : 029-853-3454
E-mail : chiyoichi@sakura.cc.tsukuba.ac.jp

- 1) 名 称：第77回日本生化学会大会
- 2) 会 期：平成15年10月13日（水）～16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) 世話人：御子柴克彦
（東京大学医科学研究所 基礎医科学大部門 脳神経発生・分化分野）
- 5) 事務局：（財）日本学会事務センター大阪事務所内 第77回日本生化学会大会 事務局
〒560-0082 豊中市新千里東町1-5-3 千里朝日阪急ビル13階
Tel：06-6873-2730 Fax：06-6873-2750 E-mail：jbs2004@bcasj.or.jp
Web site：http://edpex104.bcasj.or.jp/jbs2004/

- 1) 名 称：第53回日本感染症学会東日本地方会総会
第51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16年10月21日（木）～22日（金）
- 3) 会 場：新潟市朱鷺メッセ
〒950-0078 新潟市万代島6-1 Tel：025-246-8400 Fax：025-246-8411
- 4) 世話人：下条文武（新潟大医歯学総合病院内科）青木信樹（信楽園病院内科）
- 5) 事務局：新潟大学大学院医歯学総合研究科 臨床感染制御学分野（第二内科）塚田弘樹
〒951-8520 新潟市旭町通一番町757 Tel：025-227-2198 Fax：025-227-0775
E-mail：hitomi-i@med.niigata-u.ac.jp

- 1) 名 称：第38回腸炎ピブリオシンポジウム
- 2) 会 期：平成16年11月18日（木）～19日（金）
- 3) 場 所：岡山大学創立五十周年記念館 多目的ホール
〒700-8530岡山市津島中1-1-1 Tel：086-251-7057
- 4) 世話人：山本重雄（岡山大学薬学部生体情報解析科学）
- 5) 事務局：岡山大学薬学部生体情報解析科学内
〒700-8530 岡山市津島中1-1-1
Tel：086-251-8473/8474 Fax：086-251-8473
E-mail：syamamoto@pheasant.pharm.okayama-u.ac.jp

- 1) 名 称：第9回日本エンドトキシン研究会
- 2) 会 期：平成16年11月14日（日）～15日（月）
- 3) 会 場：国立京都国際会館 アネックス
〒606-0001 京都市左京区宝ヶ池 Tel：075-705-1234
- 4) 世話人：吉川敏一
（京都府立医科大学大学院医学研究科生体機能制御学〔第一内科〕）
- 5) 事務局：第9回日本エンドトキシン研究会 事務局
京都府立医科大学大学院医学研究科 生体機能制御学〔第一内科〕内
〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路梶井町465
Tel：075-251-5504 Fax：075-252-3721
Web site：http://www2.kpu-m.ac.jp/~firstmed/index.html に掲載予定

ラボライフ

国立感染症研究所 細菌第一部第六室

(口腔細菌感染症室) 中尾龍馬

私は、東京医科歯科大学大学院博士課程(顎顔面外科専攻)を修了後、平成15年4月より現職に就いている。国立感染症研究所細菌第一部は渡邊治雄部長(平成16年4月より副所長併任)のもと6室からなり、私の所属する第六室(泉福英信室長)は口腔細菌感染症室とも呼ばれる。口腔細菌学をバックボーンに様々な口腔疾患の病因解明と新しい予防法や治療法の開発を目指している。その中で私は、分子生物学的なアプローチから歯周病細菌群に焦点を当てて研究を進めている。現在注目しているのは、すべてのグラム陰性菌に保存され、かつ生命維持に必須と考えられている細菌の外膜タンパクである。この外膜タンパクはその他の外膜タンパクの集合やLPSの膜輸送にも関わるという。歯周病を引き起こすといわれる細菌のほとんどはグラム陰性菌であることから、歯周病菌のこの外膜タンパクホモログが治療的なターゲットとなると推測している。

現在のラボの構成員は、職員が室長1名、研究員1名の計2名であるが、その他に7名の協力研究員と5名の大学院生が在籍し、ラボを活気づけてくれている。また、感染症の様々な分野で活躍されている部内外の先生方との交流を通じて、アカデミックな刺激をあたえてもらっている。研究を重ねて未知の事象を発見する事、そしてその研究成果から病を治せるよう



写真の説明：ラボメンバー。左から二番目が泉福室長、右端が筆者

になる事。この二つが研究者にとっての醍醐味だと思う。目標は大きくもち、その実現に向けて粘り強くやっていきたいと思う。

研究生活2年を終えて

千葉大学 大学院 病原分子制御学講座

黒田文伸

私が野田公俊教授の御指導のもと『ギラン・バレー症候群と*Haemophilus influenzae*感染症』というテーマをいただき、研究を始めて2年が経ちました。実験の経験が全くなかった呼吸器内科医の私が、初めてのカンファレンスに出席した時、飛び交うdiscussionを聞いて理解できたのは『そうか。PBSというのは多分生食で、BSAというのはアルブミンのことをいっているんだ…。』という事ぐらいでした。気が滅入っていた私に教授からかけていただいたのは『実験は自転車だよ。』という言葉でした。『自転車のように乗れるようになれば簡単なんだ。』という意味でした。その言葉に励まされ、進んで来れた気がしています。その後は、幸いにも？欲しかったような結果は簡単には出て来ませんでした。期待した結果が出ない事は苦しいものですが、今振り返ってみると、逆に様々なアプローチを覚える事が出来たのではと感じています。先月の学会でふと気付いたのは、電気泳動のfigureに対するアレルギー(恐怖症?)がいつの間にか無くなっていた事です。また、実験の方法も大体見覚えのあるものになっていました。教室の先生方の御指導のおかげで、なんとか補助輪なしでふらふら走行できるようになったのかもしれない。とはいえ、研究歴たった2年なので、まだ分からない事は山ほどあります。呑気に回想などしてしまいましたが、まだ大学院卒業前の身で、本当は振り返っている余裕などありません。今回ラボライフの投稿のお話をいただき、改めて回想させていただきました次第です。今後の残り少ない研究生活を悔いのないように頑張っておきたいと思っています。

Beyond the Laboratory

LPS研究の初期から

Toll-like receptorの解明まで

自治医科大学名誉教授

中野 昌康 (名誉会員)

はじめに

1865年、Billrothは生菌あるいは死菌を含んだ水をイヌに注射すると体温が上昇することを記載し、これがエンドトキシンの作用を記した最初の報告と考えられている。この発熱物質に対してPfeiffer (1892年)はエンドトキシンと名づけた。同じ頃Coleyはエンドトキシンの抗腫瘍作用を見出し、臨床応用を試みている (1895年)。その後、エンドトキシンには有害な作用 (発熱、ショック、シュワルツマン反応など) のみならず有益な作用 (抗腫瘍作用、アジュバント作用、感染抵抗性の亢進など) をも示すことから、その多彩で複雑な作用の解明に多くの研究者が取り組んできた。ここ数十年の研究成果は素晴らしい、わが国の研究者のこの分野における貢献も著しい。ここではわが国での研究の概略をも加えながら、研究の流れを辿ってみたい。(なお、本文では先輩諸先生の敬称は科学論文の常として省略させていただいた)。

1930-70年代

わが国でも1930年代後半から東京大学伝染病研究所 (医科学研究所の前身) でエンドトキシンのささやかな研究は行われていたが、終戦後の混乱期に研究は中断された。50年代に徐々に研究が再開されると、生物毒素研究に携わる者の間で、毒素シンポジウムが設立され (1955年~現在)、それはわが国の毒素研究の推進に大きな役割を果たしてきた。

1950年代、欧米では研究が活発に行われ、エンドトキシンのカプトガニ血球凝集作用の発見 (1956年Bang) は鋭敏なエンドトキシンの簡易測定法 (リムルステスト) の開発へと発展した。Westphalらは熱フェノール法で多糖と脂質 (リピドA) の複合物 (LPS) を抽出し (1952年)、その多糖部分は菌のO抗原決定基で、リピドAにエンドトキシン活

性のあることを示した。リピドAは水に不溶性であるが、多糖部分がキャリアーとなって活性を発現させる。他方、二階堂博らはサルモネラのR型変異株の研究から、Ra~Re変異は細胞壁のリポ多糖の合成が阻害されておきた変異であることを明らかにした (1962年)。

1960-70年代は免疫学の勃興期であり、LPSのpolyclonal B細胞活性化、マクロファージや白血球の活性化、インターロイキン (IL)-1、腫瘍壊死因子 (TNF) などのサイトカイン誘導能などが明らかになり、LPSの示す毒性や作用の多くはLPSの作用を受けた生体の細胞から誘発される活性物質の作用に基づくことが明らかになった。われわれ (中野、斎藤和久) もサルモネラ菌体LPSのS-Rの違いが生体への体液性免疫 (抗体産生) のみならず細胞性免疫の付与に大きく関与していることを明らかにした (1969年)。

1977年、岩永貞昭、丹羽允らはリムルス法を改良して比色で判定できる合成基質法を開発し、さらに真菌成分による偽陽性を排除した改良法も考案し、微量なLPSの特異的な測定が短時間に可能となった。この測定法の確立によってわが国の臨床医の間でもエンドトキシン研究への関心が高まり、日本エンドトキシン臨床研究会が発足した (1978~92年)。

1980年代

1980年には芝哲夫・楠本正一ら、長谷川明らがリピドAならびにその類縁体の化学合成に成功し、それらを使用して、本間遜ら、小谷尚三らが化学構造と活性の相関を詳しく調べた。自然界の種々な菌からもLPSが抽出され、リピドAの構造が明らかになるにつれて、リピドAの構造にも多糖部分と同様に多様性があり、菌の種類により、それらのエンドトキシンとしての活性には著しい違いのあることが明らかになった。また、久恒和仁らはコレラ菌やその類縁菌のLPSの解析を精力的に行なった。

臨床では、グラム陰性菌による敗血症、ショック、多臓器不全 (MOF)、播種性血管内凝

固症候群（DIC）などの治療を目的に、小玉正智らはポリミキシンB固定化ファイバー（PMX-F）（1983年）を利用したエンドトキシン選択除去用吸着式血液浄化法を考案した。現在、それは保険適応され、治療に応用されている。その後、LPSやそれにより誘発されるメディエーターの作用を中和させる目的で各種の薬剤や抗リポD抗体、抗TNF抗体などの開発が試みられているが、まだ、治療に確実なものは得られていない。

1982年に本間遜らが主催して裾野市（静岡県）で開催された日独研究グループによる国際シンポジウムは、両国の共同研究を大きく推し進めることになった。研究者の連携を求める動きは世界的にも起こり、L. J. Berryが国際エンドトキシン学会（International Endotoxin Society: IES）の設立を提唱した（1986年）。その設立総会を兼ねたシンポジウムを河西信彦、河合忠、中野が世話人となり、海外より18カ国63名（国内からは163名）の研究者を迎えて自治医大で開催した（1988年）。

1990年以降

LPSがBリンパ球、白血球、単球、マクロファージ、血管内皮細胞などをどのようにして活性化するのか、そこにはLPS特異的なレセプターがあるのかどうかは長い間不明であった。LPS不応答性C3H/HeJマウス（1972年Sultz）はLPS応答性を支配するLps遺伝子の点変異に基づいており、LPSが十分な作用を発揮するにはLPS結合タンパク（LBP）（1986年Tobiasら）やCD14分子（1990年Wrightら）が必要なことなどが知られていた。1998年には複数の研究室から相次いでショウジョウバエ（Drosophila）の発生ならびに真菌感染防御にかかわるToll分子と相同性のある分子（Toll-like-receptor: TLR）の一つTLR4がマウスのLPSのレセプターであることが報告された。C3H/HeJマウスのLPS不応答性はTLR4の変異に基づいている。現在10以上のTLRが見つかっているが、LPSはLBP、CD14を介して細胞膜上のTLR4に作用し、TLR1、2、6はグラム陽性菌の細胞壁成分を、TLR3は2重

鎖RNAを、TLR5が鞭毛タンパクを、TLR9は細菌由来DNAを認識するレセプターであることが判明している。これらのTLRの解析には審良静男、三宅健介らが大きく貢献し世界の注目を集めている。

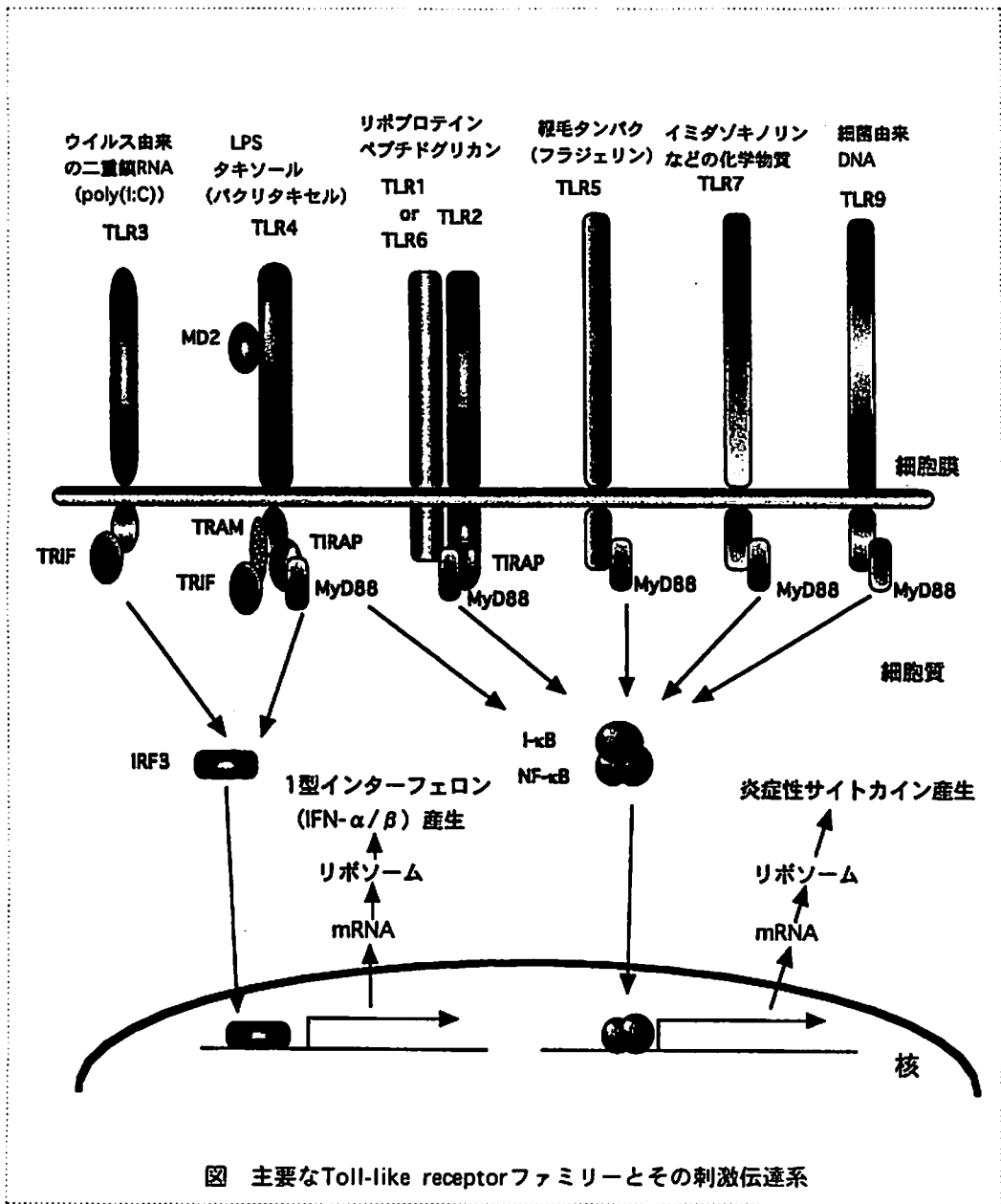
将来の課題

150年に近いエンドトキシンの研究の多大な成果にもかかわらず、未解決な課題は山積している。TLRから細胞の活性化までの刺激伝達経路の詳細は？ LPS刺激が単一細胞系から複数の異なったメディエーターを産生できる仕組みは？ それらのメディエーターの産生調節機構は（サイトカインによるcross talkを含めて）どうなっているのか？ マウスや培養細胞系を用いた研究結果が臨床にも当てはまるのだろうか？

グラム陰性菌による敗血症、ショック、MOF、DICなどの治療が相変わらず困難な現状において、血中のエンドトキシンの中和・除去をさらに効率よく行える安価で簡便な方法や薬剤、ショックを誘発するメディエーターの産生を制御する有効な方法や薬剤などの研究開発が望まれている。これらの課題への日本細菌学会の若手研究者の活躍を期待したい。おわりに

IESのMeetingは1990年以降2年に一回、が米欧日の持ち回りで行われている。第4回IES Meetingはわが国で開催（中野、1996年）された。それに先立って、日本エンドトキシン研究会が吉田昌男、加藤延夫、小玉正智、玉熊正悦らの努力で成立し（1994年～現在）、毎年一回総会が開かれている。本年11月には世界各地から優れた研究者が多数参加して、第8回IES Meetingが京都（横地高志会長）で開催される。

紙面の都合で、前述した以外にも多数有る、わが国の研究者の優れた研究や活躍についての紹介は割愛を余儀なくされた。わが国のこの分野の研究は多くの熱心な研究者に支えられて、これまでアメリカ合衆国やドイツの研究に負けない素晴らしい成果を得ることができた。今後も世界をリードし続けることを願ってやまない。



第86回 日本細菌学会関東支部総会を終えて

第86回日本細菌学会関東支部総会長 神谷 茂

平成15年10月30-31日の両日、第86回日本細菌学会関東支部総会を横浜ベイシェラトンホテルにて開催いたしました。

本支部総会の特徴は、地方総会の活性化を意識し「基礎と臨床の調和と融合」というテーマの下、第52回日本感染症学会東日本地方会（会長、山口恵三先生）、第50回日本化学療法学会東日本支部会（会長、小田切繁樹先生）との合同会議として開催したことであります。本合同学会のテーマについて会長3名が規範を示すという観点から、会長リレー講演（細菌性RTI-基礎から臨床へ）を企画させていただきました。更に、英国よりProf. S. P. Borrielloを招いての招聘講演（Epidemiology and Pathogenesis of *Clostridium difficile* Infection）、2つのシンポジウムと17のワークショップ、さらに一般口演という広範囲な分野を網羅できる学会となりました。細菌学会からは、一般口演43題、参加登録者約200人の方を迎え盛況に開催することができました。

合同会議の開催に際し、演題登録にUMINを窓口としたため演題募集締め切りが1ヶ月程早くなってしまいました。このため、支部会員の演題申し込みに際しましてご不便をおかけしましたことをお詫び申し上げます。改めて、学会にて研究発表して下さった会員および学会に参加して下さった会員の方々に深く感謝申し上げます。）

（写真は3学会長挨拶。左から神谷、化学療法学会東日本支部会会長、小田切繁樹先生、感染症学会東日本地方会会長、山口恵三先生）



日本細菌学会関東支部 平成16年会期 第1回評議員会

日 時：平成16年2月19日 16:30~18:00

場 所：国立国際医療センター研究所 中会議室

出 席：落合邦康、加藤秀人、神谷 茂、川本 進、北里英郎、切替照雄、関 啓子、
寺嶋 淳、西山彌生、八尋錦之助

欠 席：荒川宜親、熊沢義雄、小出幸夫、柳川義勢

1. 会計報告

平成16年会期会計が締められ、平成16年1月23日、会計監査役である東京都健康安全研究センター 甲斐明美 先生により会計監査が行われた。その結果、伝票整理、経理事務は適正に行われていることが確認された。

2. 学術集会・研究会補助金応募状況

ならびにその取り扱い

平成15年12月31日で締め切った、平成16年度学術集会・研究会補助金応募の応募状況は0件であった。したがって、予算案に計上されている補助金をどのように使用するか討議された。今後、応募があった場合、公平性を保つために12月まで保留としておき評議員会で討議の上、助成することとなった。

3. 平成15年度活動報告および

平成16年度活動予定

(1) 編集委員会

平成15年会期は、支部ニュース41号、42号を発行した。今期は43号を5月中旬ごろ、また44号を第87回日本細菌学会関東支部総会に合わせて発行する予定である旨、報告があった。

(2) 学術集会委員会

平成15年10月24日、第1回学術集会委員会を開催し、学術集会のあり方、内容の検討、学術集会賞、その他について討議した旨が報告された。

この話し合いの中で、

- ① 大学院生や学生にも発表の機会を多く与えるために、会員資格（年会費を払うこと）を義務付けず、学会参加費または参加費と支部会費のみで発表の機会を与えたらどうか提案された。
- ② 学術集会で特に若手研究者を鼓舞するために、ベストアブストラクト賞あるいは

はベストプレゼンテーション賞をもうけたらどうか提案された。

これらを評議員会にて提案し、検討することが確認された。

本評議員会で討議した結果、①については、日本細菌学会との関係が出てくることから、関東支部評議員会でこれを認められないことが確認された。②については、活性化推進委員会、次回支部総会長と相談の上、次回評議員会で更に検討することが確認された。賞は学術集会賞など1つの賞とし、公平性を重視することが必要であることも意見された。

(3) 活性化推進委員会

活性化推進委員会委員長が欠席であったため、報告されなかった。

4. 第87回日本細菌学会関東支部総会の進捗

第87回日本細菌学会関東支部総会は、北里大学医学部微生物学・寄生虫学教授 井上松久先生を総会長に平成16年10月29日（金）、30日（土）の両日、北里大学薬学部コンベンションホール（東京都港区白金5-9-1）にて開催予定であることが報告された。企画としては、①今注目される薬剤耐性菌メカニズム ②病原性発揮に関与する因子の解析とその後の進展 の2題のシンポジウムを予定している旨、報告された。

追記：第87回日本細菌学会関東支部総会の会期は平成16年11月5日（金）-6日（土）に変更となりました。

【編集後記】

今回も関東支部会を支えてくださるいろいろな方にご協力をいただきました。Beyond the Laboratoryでは、自治医科大学名誉教授中野昌康先生にLPS研究の歴史をご執筆頂きました。いかに多くのLPS研究が日本で開花し、この分野で世界をリードしてきたのかの詳細が限られた字数ではありますが、余すところなくご紹介下さいました。LPS研究の誕生からToll-like receptorの解明と一つの研究分野の発達と進化の全体像、さらには関東支部で活躍された多くの先輩がこの研究のうねりを創造してきたあり様が実感できました。まさに温故知新、歴史的にも大変貴重な玉稿を頂きました。今回のフォーラムは、「細菌と宿主の研究」を特集致しました。この分野は、とかく免疫学などの他分野との境界領域と考えられがちですが、ご執筆頂いた内容は、いずれも細菌学研究に深く根ざした独創的な研究です。昨今、支部会のあり方、学会のあり方、活性化、改革の必要性など重い課題が議論されています。しかし、Beyond The Laboratoryやフォーラムを読んでいると、日本細菌学会や関東支部会が、独創的で一流のサイエンスを発信できる可能性がまだまだあることを感じています。ご執筆いただいた方々や情報をご提供頂いた方に心より御礼申し上げます。ご批判やご提案をお待ち申し上げます。(T. K.)

日本細菌学会
関東支部ニュース
第43号

(2004. 6. 21)

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 落合邦康、
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@kyorjn-u.ac.jp
