

日本細菌学会 関東支部ニュース

第46号

第88回 日本細菌学会関東支部総会開催のご案内

つい先日、関東支部総会のご案内を書いたと思ったら、もう開催直前情報を支部ニュースに載せるよう依頼があった。しかしながら、現時点では一般演題の応募は1件もない(9月30日現在では21題提出いただきました)。どうか支部総会存続のため(大げさか?)、関東支部会員の方々のご参加、演題のご提出をお願いする次第である。学会参加、演題提出法の詳細については、関東支部会ホームページ(<http://wwwsoc.nii.ac.jp/jsb/h16update/88kanto.html>) (既にプログラムもここで見られます)をご覧ください。昨年より、ベストプレゼンテーションを1、2名表彰することになったので、我と思われる方は(そうでない方も)是非、演題を出していただきたい。副賞もありますよ。そんなわけで、今回は既に決定している特別講演とシンポジウムについて、ご案内することとした。

特別講演はMark Miller博士(ワシントン大学医学部)にお願いした。演題は“Two-photon imaging of the immune response to *Listeria monocytogenes* infection in mice”である。浜松医科大学は光医学で21世紀COEプログラムを推進している。Miller博士は多光子励起顕微鏡によってリンパ節や脾臓内のリンパ球、樹状細胞などの動態を、マウスを生きたままの状態を観察することに成功しており、その成果はScienceなどの一流紙に発表されている。今回はリステリア感染に対するリンパ球の応答を供覧していただく。この色彩豊かなムービーは一見の価値がありますよ。

シンポジウム1では、関東支部会員を中心

浜松医科大学・微生物学 小出 幸夫

としてワクチン開発に関する最新情報を発表して頂くことにした。結核に対する弱毒生菌ワクチンであるBCGの有効性は、特に成人の肺結核



では疑問視されている。そのため、BCGに代わるより有効なワクチンの開発が急がれている。シンポジウム前半はこれに関する研究発表をしていただく。また、ウイルスをベクターとしたワクチンは効率よく免疫を成立させることから注目されているので、これに関する発表もお願いした。後半はワクチン開発の重要な柱の一つである粘膜免疫を誘導するワクチン開発に関する研究発表をお願いした。現在のところ、以下のプログラムで行う予定である。

シンポジウム1 「ワクチン開発の新戦略」

座長：奥田 研爾、今井 康之

- 1) 岡田全司(国立病院機構近畿中央胸部疾患センター・臨床研究センター) 新しい結核ワクチン研究
- 2) 滝本博明(北里大学理学部生体防御学講座) モルモットにおける結核菌抗原に対する免疫応答
- 3) 永田 年(浜松医科大学・微生物学) 細胞内寄生細菌に対するCD8⁺ T細胞誘導ワクチンの戦略
- 4) 島田 勝(横浜市立大学・医学部分子生

体防御学教室) アデノ 5/35 ウイルスベクターを用いたワクチン開発

- 5) 高屋明子 (千葉大学・大学院薬学研究院・微生物薬品化学研究室) サルモネラの分泌機構研究からワクチン開発へ
- 6) 安田陽子 (金城学院大学薬学部・名古屋市立大学大学院医学研究科感染防御・制御学分野) 粘膜ワクチン用アジュバントとしての組換えコレラ毒素Bサブユニット
- 7) 今井康之 (静岡県立大学薬学部・微生物学教室) 粘膜免疫における IgA 産生の賦活化と IgA 型モノクローナル抗体の作製

次にシンポジウム2について、増澤俊幸教授 (千葉科学大学・薬学部・免疫微生物) にご紹介いただいた。

シンポジウム2 「Vector-borne disease」

座長: 増澤 俊幸、大橋 典

ここ数年来世界を震撼とさせたSARSコロナウイルスや鳥インフルエンザなど新興感染症の多くは動物由来感染症である。これに呼応するように人獣共通感染症にかかわるシンポジウムが多く学会で開催されている。一方、これら動物由来感染症のヒトへの感染経路としてベクターを利用するものも多い。最近、問題化しているものとしては、ウエストナイルウイルスをあげることができよう。そのためか今年には第10回International Conference of Lyme Borreliosis (Vienna) や FEMS symposium、Symposium on Vector-Borne Emerging and Re-Emerging Pathogens and Their Infections (Istanbul) などvector-borne diseaseの国際学会やシンポジウムの開催も多い。そこで本シンポジウムでは、それに相乗りしてvector-borne diseaseのシンポジウムを企画した。ベクターとしてマダニ、ノミ、シラミ、蚊を選び、その中で新興感染症、あるいは再興感染症として重要なもの取り上げて話題を提供したい。ダニ感染症としては、20年ほど前に発見され現在も患者を増やしている日本紅斑熱 Japanese spotted fever (*Rickettsia japonica*)、米国、ヨー

ロッパで新興感染症として大問題となりその後、日本にも存在することが明らかとなったライム病 (*Borrelia burgdorferi*)、さらにはライム病ボレリアと共感染することが明らかとなり今日米国で重要な感染症として位置づけられるようになったアナプラズマ症 (*Anaplasma phagocytophilum*) を取り上げた。ノミ媒介性感染症としては同じく新興感染症であるネコひっかき病 (*Bartonella henselae*)、同じくバルトネラ属細菌で近年ホームレスへの寄生が問題化しているシラミを媒介者とする *B. quintana* に起因する蜱咬熱を取り上げた。蚊媒介性感染症としては、2001年突然米国に出現したウエストナイル熱 (West Nile virus)、また東南アジアを中心として流行を拡大しているデング出血熱 (Dengue virus) を取り上げた。それぞれの病原体の出現、さらにはその感染拡大は、地球規模の環境の変化や全地球的交通網の発達や貧富の格差がその原因と考えられている。今回は、病原体の感染機構の分子機構、あるいはフィールドからの病原微生物の検出といった分子疫学から患者の臨床まで、それぞれの演者の得意分野についてお話ししていただくという非常に欲張りな企画である。以下に演題を列挙する。

<ダニ媒介感染症>

馬原文彦 (馬原病院院長 徳島県阿南市)
日本紅斑熱

川端寛樹 (国立感染症研究所細菌部 室長)
ライム病とボレリアの遺伝子改変技術

大橋典男 (静岡県立大学環境科学研究所 助教授) アナプラズマ症 (エーリキア症)

<ノミ媒介感染症>

丸山総一 (日本大学生物資源学部 助教授)
猫ひっかき病 (バルトネラ感染症)
吉家清貴 (鹿児島大学医学部 助教授)
バルトネラ感染の細胞生物学

<シラミ媒介感染症>

佐々木年則 (国立感染症研究所昆虫医科学部 主任研究官) 蜱咬熱

<蚊媒介感染症>

森田公一（長崎大学熱帯研究所ウイルス学教授）
デング熱、ウエストナイル熱
くどいようですが、くれぐれも多数のご参

加を期待しております。10月20日（木）午前
10：40～21日（金）17：00まで、参加して良
かったと思って頂くよう努力致します。

研究所紹介

明治乳業株式会社 研究本部

明治乳業(株)食機能科学研究所 矢島 高二

明治乳業は、「食」の新しい価値を創造し、お客様の健康で幸せな毎日に貢献する。」を企業理念として掲げ、長期ビジョンである「独自の技術力・商品力を活かして世界の食品トップ企業と互角に競争できる食品企業グループ」を目指し、「健康って、おいしい。」を企業スローガンとして活動しています。

研究本部は、中期経営計画で示されている経営戦略に沿った形で、集中すべき研究開発領域を選択、明確化し、研究開発機能を有機的に連動させてその領域に注力することで研究開発のスピードと効率化を高め、研究開発でのプロダクトイノベーション、すなわち技術革新による新市場の創生を目指しています。

現在、研究本部は、食品開発研究所、食機能科学研究所、技術開発研究所の3研究所と研究企画部から組織されています。2003年4月に神奈川県小田原市にこれらの研究所を集約し、基礎研究、商品開発研究、生産技術研究、品質保証研究、研究企画、知財・研究管理など全ての研究機能を統合して、約300名で研究開発活動を行っています。

お客様の健康で幸せな毎日に貢献し得る価値ある商品の開発を目指し、食品開発研究所でおいしさを、食機能科学研究所で栄養と機能性を、技術開発研究所で生産技術と分析技術をそれぞれ分担して研究開発を行っています。各研究所の研究開

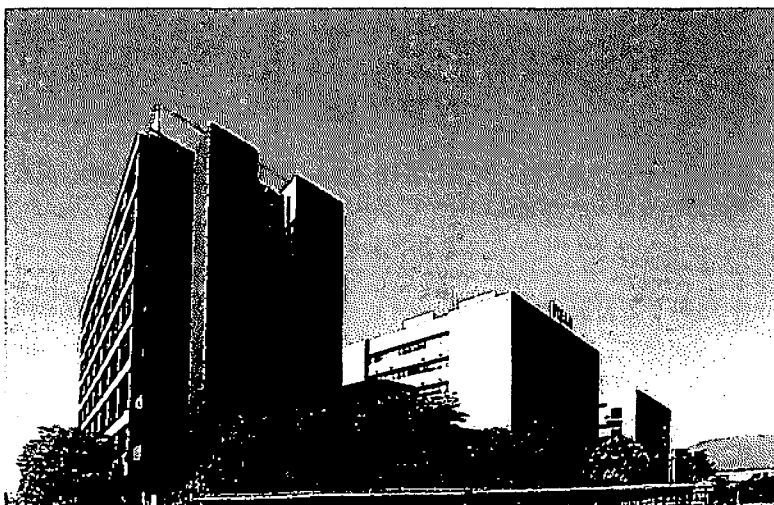
発活動の概要は、次の通りです。

(1)食品開発研究所

乳・乳製品を中心とする食品の開発研究を行っています。開発対象とする商品は、妊産婦用コナミルク、育児用コナミルク、ベビーフード、牛乳、乳飲料、清涼飲料水、ヨーグルト、プリン、ゼリー、アイスクリーム、バター、クリーム、マーガリン、チーズ、冷凍食品、栄養食品、スポーツ食品、生活習慣病を予防・改善する食品、流動食、介護食など、乳製品を中心としてバラエティー豊かであり、赤ちゃんから高齢者の方まで全ての年齢層の方々のQOL (Quality of Life) をサポートするべく、ライフ・ステージに適した商品を開発しています。また、これらの商品に関して、風味や食感などの官能特性に関する基礎研究も行っています。

(2)食機能科学研究所

食品の栄養や機能性に関する基礎的な研究を行い、その成果や知見を新たな商品開発に繋げています。



栄養研究では、各種栄養成分が消化管の機能や発達、生体の生理・代謝・免疫などの機能に及ぼす効果について基礎研究を行い、EBN (Evidence based Nutrition) に裏付けされた栄養食品や乳幼児向け食品の開発に繋げています。

機能性研究では、乳酸菌を中心とした有用微生物やそれらの代謝物質が、消化系器官の菌叢改善や、アレルギー予防、感染予防、免疫調節などの生体調節機能に及ぼす効果を科学的に解明するとともに、その成果を応用して付加価値のあるプロバイオティクスの開発に取り組んでいます。また、ゲノム情報を活用した乳酸菌の遺伝学的特性の解明や、定量的PCR法やT-RFLP法などの分子生物学的手法による菌叢解析研究などに取り組むことで、プロバイオティクス研究における先端的研究基盤の確立を目指しています。乳酸菌研究以外には、特定保健用食品をはじめとするいわゆる機能性食品について、その有効性や安全性を動物試験や臨床試験などにより評価研究を行っています。

(3)技術開発研究所

食品メーカーとして根幹をなす基盤技術研究として、商品の製造・加工に関する一連の生産技術研究と、商品の品質および安全性を検証する分析技術研究を行っています。

生産技術研究では、製造技術開発、製造プロセス設計、装置開発、製造工程監視センサー等の応用技術開発、容器包装設計開発などを行っています。その成果は「明治おいしい牛

乳」のナチュラルテイスト製法、「明治ミルクと珈琲」の低温急速抽出法、「明治プロビオヨーグルトLG21」の乳酸菌高濃度培養法など、当社オリジナル技術として商品化に活かされています。

分析技術研究では、当社および関係社で製造される商品の品質と安全性を確保するために、ビタミン・ミネラル等の微量栄養成分の組成分析、風味成分の化学的解析、残留・汚染化学物質（農薬、動物用医薬品、内分泌かく乱化学物質、ダイオキシン、カビ毒、重金属など）の分析調査、衛生微生物学的検査などを行っています。また、品質不良（異味・異臭、異物、変敗・腐敗微生物汚染など）の原因解析や、食中毒などを引き起こす病原性微生物や総合衛生管理製造過程での危害微生物の制御法の検討、さらにはPCR法、化学発光法などを活用した微生物検査の簡易・迅速化の研究にも取り組んでいます。さらに、工場で実施している検査の正確性や信頼性を高めるために、工場品質検査室の監査を行い、検査精度の維持・向上のための検査員教育も実施しています。

明治乳業は、1917年の創業以来、「乳」を大切にし、多くの方々に「乳」をベースとする商品を提供し続けております。今後も、お客様のライフ・スタイルやライフ・ステージに的確に応える商品を提供することで、あらゆる年代の方々の健康を毎日の食を通じて支援していきます。

フォーラム

今回のフォーラムでは、来る10月20（木）、21日（金）の2日間、浜松で開催される第88回日本細菌学会関東支部総会のシンポジストの中から、4人の先生方に執筆を依頼しました。

(編集委員会)

サルモネラの分泌機構研究から

ワクチン開発へ

千葉大学 大学院薬学研究院

微生物薬品化学研究室・高屋 明子

細胞内寄生細菌の多くは、病原因子を宿主

細胞に直接移行させ、宿主のシグナル伝達系を攪乱することにより、病原性を発揮する。従って、細菌の病原性発現機構を解明するためには、これら病原タンパク質の分泌機構の詳細を明らかにすることが必須である。現在までに細菌の持つタンパク質分泌機構はタイ

プIからVまで同定されている。ヒトに軽微な腸炎からチフス症といった重篤な全身感染を引き起こすサルモネラ属細菌も、タイプIII分泌機構 (TTSS) を用いて病原因子を宿主に打ち込むことにより、病原性を発現する。サルモネラの研究は、マウスにチフス熱様の疾患を引き起こす *Salmonella enterica* serovar Typhimurium をモデルに行われており、全身感染に関わる多くの病原因子が同定されている。その中から、サルモネラのTTSSとして鞭毛と病原性発現に関わる *Salmonella* pathogenicity island (SPI) 1, SPI2の3種が同定された。TTSSは30種以上のタンパク質の複合体であり、これらをコードする遺伝子発現は高度な階層性により制御されている。これら階層の最上位には、それぞれの中心的な転写調節因子が存在し、菌はこの細胞内量を適切に制御することによりTTSSの産生を調節している。

我々の研究室では、サルモネラの病原戦略として重要なマクロファージ内生存、増殖能に着目して、サルモネラ病原性発現制御機構の解明に取り組んできた。サルモネラがマクロファージに取り込まれると、菌はマクロファージ内環境に応答して新たなゲノム活動を生じ、様々なタンパク質を産生誘導する。産生増加したタンパク質が病原性発現制御に関わるという考えの下、これらタンパク質の中でもストレスタンパク質について検討を行った。その結果、ストレスタンパク質に含まれるAAA⁺プロテアーゼの中でLonとClpXPが病原性発現制御に関わることを明らかにし、またLonおよびClpXP各欠損株はマウス体内に1ヶ月以上もの間持続感染し宿主の免疫機構を刺激し続けることから、経口生ワクチンとしての可能性が示唆された。サルモネラにおけるLonとClpXPの機能を詳細に検討した結果、LonおよびClpXPともにTTSS産生の制御に関わることが明らかとなった。Lon、ClpXPはSPI1の発現制御を行うが、LonはSPI1発現の活性化因子であるHilC、HilDの細胞内安定性を制御することにより、直接かつ強力にSPI1発現制御を行う。サルモネラはLonによってSPI1発現を厳密に制御することにより、マクロファージのアポトーシス誘導を適切に制御して自身の増殖

の場を確保することが示唆された。一方、ClpXPは鞭毛レギュロンの最上位に位置するマスターレギュレーター、FlhD₂C₂の分解を担うことを明らかにした。鞭毛レギュロン内に存在するFlhZはSPI1の発現制御に関与することから、ClpXPは鞭毛レギュロン調節を介してSPI1発現を間接的に制御することが明らかとなった。又細菌は、タイプIからVのタンパク質分泌機構には属さないが、外膜とペリプラスム成分によりOuter Membrane Vesicle (OMV) を産生し、OMVを介して細胞外にタンパク質を放出する機構をもつ。OMVの生合成経路などは未知であるが、近年多くの病原細菌において、毒素などの病原因子がOMVによって宿主に移行されることなどが明らかにされている。サルモネラにおけるOMVと病原性発現の研究は未だ報告がないが、我々の研究室ではClpXP欠損株がOMVを大量に産生することを見出し、ClpXP欠損による病原性低下とOMV増加について検討した。ClpXP欠損株では外膜タンパク質のひとつPagC (PhoP-activated gene C) の産生が増加しており、このPagCの増加がOMV増加の一要因であった。興味深いことに、PagC欠損を導入したClpXP欠損株ではマウスに対する病原性が、ClpXP欠損株と比較して増加した。弱毒性サルモネラが宿主体内で生存するためには、自身が生存できる程度に免疫応答を抑制する必要がある。このことから、サルモネラのOMVは宿主の免疫応答調節に関与し、このことがサルモネラの病原性発現調節に重要である可能性を示唆している。

ワクチン開発の際、抗原タンパク質を宿主に輸送することが最も重要な因子のひとつとなる。TTSSのようなタンパク質分泌機構は病原因子を宿主に効率よく移行させることが可能なことから、抗原タンパク質の移行機構として注目されている。TTSSによる病原因子の認識機構はいまだ不明な点が多いが、この点が明らかにされればTTSSによって外来因子を輸送させることが可能になる。その際、LonやClpXP各欠損株は宿主体内で長期間持続感染することから、外来抗原を運ぶのに有利である可能性が考えられる。しかしながら、弱毒生ワクチンの問題点として、弱毒株変異による

病原性の発現がある。ClpXP欠損株でもPagCの産生がなくなれば病原性が増加することが示唆され、このような変異の可能性から安全性に疑問がもたれる。しかしながら、OMVは病原因子や外膜タンパク質などの抗原と成り得るタンパク質だけを持つことができ、宿主免疫応答活性化に関わるため、OMV単体でワクチンの候補となる。またOMVに外来タンパク質をパッキングすることが可能であり、OMVワクチン開発は単一菌種のみならず多菌種への適用の可能性を秘めている。

細胞内寄生細菌に対する

CD8⁺ T細胞誘導型ワクチンの戦略

浜松医大・微生物 永田 年、小出 幸夫

リステリア (*Listeria monocytogenes*) や結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) などの細胞内寄生細菌に対する感染防御には細胞性免疫、すなわちCD8⁺ 細胞傷害性T細胞 (CTL) とCD4⁺ヘルパーT (Th) 細胞の両者が必須であることが知られている。我々はこれまでDNAワクチン、樹状細胞 (DC) ワクチン、組換えレンチウイルスワクチン等の手法を用いてこれら細胞内寄生細菌に対する特異的細胞性免疫の誘導を検討してきたが、ここではCTLの誘導に焦点を絞り研究結果を紹介したい。細胞内寄生細菌の感染においては主に細菌の産生する分泌型の抗原分子に対してCD8⁺ T細胞応答が認められる。

リステリアはマクロファージ等の食細胞に侵入し、マウスにおいて急性の感染形態を示す。食細胞侵入後細胞質に移行することにより食胞内での殺菌機構から免れるとともに生体に特異的CD8⁺ T細胞の誘導を引き起こす。特異的CD8⁺ T細胞の誘導には、DNAワクチンがとて簡便で有効な手法である¹。我々はまずミニジーンDNAワクチンにより複数の異なるT細胞エピトープ特異的なCD8⁺ T細胞をマウス個体で誘導しその感染防御効果におけるT細胞間のヒエラルキーについて検討してみた。その結果、単一のドミナントCTLエピトープ (LLO91-99)特異的なCD8⁺ T細胞誘導型DNA

ワクチンは複数のCTLエピトープ特異的なCD8⁺ T細胞誘導型DNAワクチンの併用と同程度の感染防御効果があることがわかった²。すなわちドミナントCTLエピトープ特異的CD8⁺ T細胞の誘導が感染防御に重要ということになる。DNAワクチンは皮膚のDCを介した抗原提示が必須であるが、より直接的な抗原提示がおけると予想されるLLO91-99遺伝子導入DCワクチンによりさらに強力な感染防御効果を得た³。DCワクチン初回免疫時にDCをCD1d分子のリガンドである α -ガラクトシルセラミド(α GC)で処理しておくると特異的CTLおよびセントラルメモリーCD8⁺ T細胞の誘導能が有意に高まること、および追加免疫時の α GC処理はかえってそれらを阻害することから初回免疫(priming)時の強力な感作がメモリーCD8⁺ T細胞の維持に重要であると考えられた。

結核菌は食細胞の食胞内で維持される慢性型の感染形態を示すが、結核菌感染は特異的CD8⁺ T細胞を誘導する。我々は、結核菌の主要な分泌タンパクであるAg85AやMPT51分子をターゲットとした弱毒リステリアをキャリアとしたDNAワクチンを作製し感染防御に有効であることを示した⁴。またAg85A遺伝子導入DCワクチンは特異的CD8⁺ T細胞の誘導に効果的であった。さらに第3世代レンチウイルスベクターを用いた経粘膜ワクチンを作製し、最近我々の同定したMPT51分子内ドミナントCTLエピトープ(MPT51p24-32)⁵を指標として、肺局所での特異的CTL誘導を試みた。1回の経気管免疫により所属リンパ節における特異的CD8⁺ T細胞の誘導が確認され、またBCG菌の経気管感染後すみやかに特異的CD8⁺ T細胞は誘導された。現在、この感染局所のCD8⁺ T細胞の感染防御における役割の検討を進めている。

以上細胞内寄生細菌に対する細胞性免疫の誘導、特に感染防御に有効な特異的CD8⁺ T細胞の増強のメカニズムについて若干の研究成果を紹介した。なお本研究は浜松医科大学微生物学教室と第2内科、第2外科教室との共同研究の成果であることを申し加えます。

参考文献

1. Nagata T, et al. Cytotoxic T-lymphocyte-

- and helper T-lymphocyte-oriented DNA vaccination. *DNA Cell Biol* 2004;23(2):93-106.
2. Yamada T, et al. Protective cytotoxic T lymphocytes responses induced by DNA immunization against immunodominant and subdominant epitopes of *Listeria monocytogenes* are noncompetitive. *Infect Immun* 2001;69(5):3427-3430.
 3. Nakamura Y, et al. Induction of protective immunity to *Listeria monocytogenes* with dendritic cells retrovirally transduced with a cytotoxic T lymphocyte epitope minigene. *Infect Immun* 2003;71(4):1748-54.
 4. Miki K, et al. Induction of protective cellular immunity against *Mycobacterium tuberculosis* by recombinant attenuated self-destructing *Listeria monocytogenes* strains harboring eukaryotic expression plasmids for antigen 85 complex and MPB/MPT51. *Infect Immun* 2004;72(4):2014-21.
 5. Suzuki M, et al. Identification of murine H2-D^d- and H2-A^b-restricted T-cell epitopes on a novel protective antigen, MPT51, of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 2004;72(7):3829-37.

ライム病とボレリアの遺伝子改変技術

国立感染症研究所細菌第一部 川端 寛樹

はじめに

ライム病は動物由来のスピロヘータ感染症で、マダニ媒介性の病原体ボレリア感染に起因する。米国コネチカット州ライム地方で見出された若年性関節炎（ライム関節炎）は、1982年の病原体同定によって、次第に関節炎のみならず神経症状、皮膚症状など多彩な病態がボレリア感染によって引き起こされる事が明らかとなった。このため、これらボレリア感染症を「ライム病」と称するようになった。欧米では年間数万人規模で患者が発生し

ていること、慢性感染に移行すること、病原体の組織浸潤に伴う強度炎症により、関節炎、慢性肢端皮膚炎を生じることから、本邦と比較してその社会的認知度は極めて高い。

国内ではライム病病原体として2種 (*Borrelia garinii*, *B. afzelii*) および、病原性が不明なボレリアが5種見出されている。国内では年間10例程度の報告がなされ、感染種が確認された症例のほとんどが *B. garinii* 感染である。本 *B. garinii* は欧州で Neuroborreliosis (神経ボレリア症) の起因菌として恐れられているが、国内ではいずれの症例も軽症例である。

1. ボレリアの伝播、維持サイクル

1) マダニ体内での病原体動態

病原体ボレリアは、野生ほ乳類、鳥類をreservoir (保菌宿主) とし、主に *Ixodes* 属マダニによって伝播される。本マダニは吸血の過程で保菌動物からボレリア感染をうける。マダニは吸血後、脱皮するが、脱皮によっても病原体は消失しない。しかしながら一部のリケッチア細菌とは異なり、マダニ卵内にはボレリアは移行しないため、卵から孵った未吸血幼虫は病原体を保有しない。通常ボレリアはマダニ中腸内に生息するが、アルボウイルスなどと同じく、吸血に伴い中腸内で増殖→中腸壁を突破→マダニ体腔内での生存→唾液腺へ侵入 (増殖) →マダニ唾液成分と同時に動物体内へ注入→感染成立、の一連の流れに沿って伝播される。この場合、ボレリア種と媒介マダニ種の関係は重要で、ボレリア種は決まったマダニ種でのみ上記移行が完全に成立するようである (ベクター・コンピテンス)。近年、マダニ中腸で発現している抗原とボレリア表層抗原の結合が上記過程の一部に必要なことが示された¹⁾が、他の過程に働く分子については不明である。

2) 宿主内での病原体動態、病原メカニズム

マダニによって動物体内に注入されたボレリアは遺伝子発現制御を行い、宿主内環境に合わせた表層抗原=病原因子を発現させる。主な病原機構として知られている過程は、感染部位における細胞外マトリックスとの結合 (デコリン結合タンパク質²⁾) によって開始される。感染部位において生着に成功したボレ

リアは水平方向への移動、すなわち皮膚組織内で移動する(遊走性紅斑)とともに、血中へ移行し全身播種する。野生動物(実験動物を含む)では、皮膚組織内に生着しているボレリアが刺咬マダニへの主な伝播源となる。血中への移行に關与するボレリア因子は不明である。血中では、補体反応、免疫細胞による食食、免疫成立後の抗体、といった宿主免疫機構による攻撃に耐えるため、様々な防御機構を發動する。抗原変換による免疫逃避⁹⁾が代表的な機構として知られている。血流を介して全身に行き渡ったボレリアは血管内より組織へ移動後、各組織で炎症を引き起こし、その結果関節炎などの臨床症状が現れる。

II. 遺伝学的解析ツールの必要性

ライム病患者は多彩で重篤な症状を示す事から臨床面での研究が進んだ一方で、病原メカニズムを含むボレリアの伝播・維持サイクル解析のための、ボレリアを用いた遺伝子改変ツール確立は近年までまたなければならなかった。

1) Allelic exchange, 大腸菌-ボレリアシャトルベクターの開発

薬剤耐性をマーカーとしたAllelic exchangeが試行されている。1995年Samuelsらはcoumermycin耐性ボレリアより*gyrB*を単離、coumermycin耐性マーカーとして用いることでAllelic exchangeによるボレリアの遺伝子破壊実験を行った。後、*ermC*、*kanR*などをマーカーとするAllelic exchangeが報告されている。

Broad host-range oriを持つシャトルベクターを用いた形質転換が報告されたが、形質転換が低効率であったことから実際にはほとんど使用されていない。これに引き続き、ボレリア9kb環状プラスミドの推定ori領域を含むシャトルベクター¹⁰⁾が開発された。本シャトルベクターは非感染性の多経代株において高頻度で形質転換株が得られた一方で、感染性を維持した株では形質転換効率が低いこと、また形質転換後の株も感染性を失っている事が課題として報告された。本現象はトランスポゾンによるランダム変異導入時にも課題となっている。

2) 形質転換可能な感染性ボレリア株の樹立

感染性を維持した株で形質転換が行えないことは、ボレリアの病原性、感染性を調べる上で致命的であると考えられた。そこで我々は、感染に必須の因子をコードし、かつ多経代株で脱落しているボレリアプラスミド上に形質転換を制限する因子があると考え、プラスミドプロファイルが異なる低経代株について形質転換効率を調べた。その結果、56kb線状プラスミド、および25kb線状プラスミドの有無と形質転換効率が相関していること⁹⁾、また本プラスミド上の推定制限修飾遺伝子(BBE02)の破壊により感染性を維持したままで形質転換が行えることを明らかにした⁹⁾。

今後の展望

ボレリアの慢性感染、組織特異的集積性などそのメカニズムは不明である。また欧米と比べ国内症例では比較的軽症例が多い理由も解明されていない。先に述べたベクター・コンピテンスを規定する因子についても分子レベルでの研究が始まったばかりである。今後、本遺伝子破壊ボレリア変異株を用いたin vivoでの病原性研究が進むことで、これらメカニズムが明らかになると考えられる。

文献

- 1) Pal U, Li X, Wang T, Montgomery RR, Ramamoorthi N, Desilva AM, Bao F, Yang X, Pypaert M, Pradhan D, Kantor FS, Telford S, Anderson JF, Fikrig E. TROSPA, an *Ixodes scapularis* receptor for *Borrelia burgdorferi*. Cell. 2004. 119(4):457-468.
- 2) Guo BP, Norris SJ, Rosenberg LC, Hook M. Adherence of *Borrelia burgdorferi* to the proteoglycan decorin. Infect Immun. 1995. 63(9):3467-3472.
- 3) Zhang JR, Hardham JM, Barbour AG, Norris SJ. Antigenic variation in Lyme disease borreliae by promiscuous recombination of VMP-like sequence cassettes. Cell. 1997. 89(2):275-285.
- 4) Stewart PE, Thalken R, Bono JL, Rosa P. Isolation of a circular plasmid region

sufficient for autonomous replication and transformation of infectious *Borrelia burgdorferi*. Mol Microbiol. 2001. 39(3): 714-721.

- 5) Lawrenz MB, Kawabata H, Purser JE, Norris SJ. Decreased electroporation efficiency in *Borrelia burgdorferi* containing linear plasmids lp25 and lp56: impact on transformation of infectious *B. burgdorferi*. Infect Immun. 2002. 70(9): 4798-4804.
- 6) Kawabata H, Norris SJ, Watanabe H. BBE02 disruption mutants of *Borrelia burgdorferi* B31 have a highly transformable, infectious phenotype. Infect Immun. 2004. 72(12):7147-7154.

エーリキア症とアナプラズマ症

静岡県立大学 大橋 典男

新興感染症「ヒトエーリキア症 (human ehrlichiosis)」はマダニにより媒介される発熱性疾患で、その病原体はマクロファージ或いは顆粒球に感染する偏性寄生性のグラム陰性桿菌である。1991年にヒトマクロファージや単球で増殖するヒト単球エーリキア症病原体 (Human Monocytic Ehrlichiosis [HME] agent, 学名は *Ehrlichia chaffeensis*) が発見され、また、1996年にはヒト顆粒球に感染するヒト顆粒球エーリキア症病原体 (Human Granulocytic Ehrlichiosis [HGE] agent) が分離報告された。この HGE agent は 2001 年に *Ehrlichia* 属から *Anaplasma* 属へと配置換えされ、*Anaplasma phagocytophilum* という学名が付された。それに伴って、昨今ではその病名もヒト顆粒球アナプラズマ症 (Human Granulocytic Anaplasmosis [HGA]) と呼ばれている。*A. phagocytophilum* は、ヒトの他、ウマやヒツジなどにも感染しアナプラズマ症を引き起こすことから「人獣共通感染症」病原体としても知られている。

いずれの病原体も、直径 0.5~1 μm ほどの大きさで、時に多形性を示す。生体内に侵入

した *E. chaffeensis* は単球やマクロファージに、また *A. phagocytophilum* の場合は顆粒球 (特に好中球) に特異的に感染し、細胞質中の寄生性空胞内で増殖して、マイクロコロニーを形成する。このコロニーは、「桑の実」に類似することから、モルラ (molura: mulberry のラテン語が語源) と呼ばれ、これがこの病原体の特徴的な増殖形態である。

自然界でのエーリキアやアナプラズマは媒介マダニと保菌動物の間を、マダニの咬着を介して、交互に移動する伝播サイクルを有している。*E. chaffeensis* の媒介マダニは、*Amblyoma americanum* (ローンスターマダニ) で、保菌哺乳動物はオジロジカである。また、*A. phagocytophilum* の媒介マダニは、米国では *Ixodes scapularis* (クロアシマダニ) および *I. pacificus* (西部クロアシマダニ) であり、ヨーロッパでは *I. ricinus* (ヒツジマダニ) である。*Ixodes* 属のマダニは、ライム病ボレリアも媒介するため、*A. phagocytophilum* との混合感染が問題となっている。また、*A. phagocytophilum* の保菌哺乳動物はシロアシネズミである。

エーリキア症とアナプラズマ症の臨床症状は類似している。エーリキア或いはアナプラズマを保有するマダニに刺されると、5~10日の潜伏期を経て、発熱、頭痛、筋肉痛、倦怠感、下痢、白血球減少、血小板減少などの症状が現れる。発疹は *E. chaffeensis* による小児感染の場合のみ見られている。治療にはテトラサイクリン系抗生物質が有効であるが、治療が遅れた場合や HIV 感染者のような免疫力が低下している場合は、持続性発熱、腎障害、DIC などに陥り、死亡する場合がある。米国では、エーリキア症とアナプラズマ症は、リケッチア症と同様に CDC (Centers for Disease Control and Prevention) に届出を必要とする重要な感染症として位置づけられている。

筆者は、2002年3月までの約6年間、米国オハイオ州立大学において、新興感染症「エーリキア症」と「アナプラズマ症」病原体のワクチンならびに診断法の開発を目的とした主要外被膜蛋白の分子生物学的解析を行ってきた。そして、*E. chaffeensis* の場合は分子量約

3万の蛋白複合体が主要抗原性外被膜蛋白群 (*omp-1* multigene family) であること、またそれらの組換え蛋白が感染防御効果を示すこと、さらにOmp蛋白の22個の相同性蛋白遺伝子が染色体内の一ヶ所に集中して存在して *cis* 的な転写機構により発現調節されていることを明らかにした。一方、*A. phagocytophilum* の場合は分子量約4万4千の蛋白複合体が主要外被膜蛋白群 (*p44* multigene family) であること、ならびにこれらの蛋白の多数の相同性蛋白遺伝子が *E. chaffeensis* の場合とは異なり染色体上に広く散在して *trans* 的な転写機構により調節されていることを明らかにした。このような主要外被膜蛋白群は宿主免疫機構を回避するための役割を担っているものと考えられた。

また、筆者は *E. chaffeensis* と *A. phagocytophilum* の染色体上に「Type IV secretion system」の *virB-D* 遺伝子群が存在することを発見し、その転写制御機構についても解析した。Type IV secretion system を保有する病原性細菌のほとんどは *virB-D* 遺伝子群が染色体或いはプラスミド上の一ヶ所に局在していることから、その上流の転写プロモーターがすべての *virB-D* 遺伝子群の転写調節を担っている。しかし、*E. chaffeensis* と *A. phagocytophilum* の場合、*virB-D* 遺伝子群は染色体上の二ヶ所の離れた位置に存在しており、その内の一ヶ所の *virB-D* 遺伝子群の上流には鉄型スーパーオキシドジスムターゼ遺伝子 (*sodB*) が存在していた。そして、この *sodB* の転写プロモーターが *virB-D* 遺伝子群の一部を制御していることが判明した。従って、エーリキアやアナプラズマが Type IV 分泌機器を菌体表面に構築するためには染色体上に分断された二ヶ所の *virB-D* 遺伝子群の転写が要求され、しかも *sodB* 遺伝子の転写活性化が必須であることが明らかとなった。

さて、我が国の「エーリキア症」と「アナプラズマ症」についてであるが、これまで国内での疫学的研究はほとんどなされておらず、その実態は不明である。筆者は帰国後、日本国内における「エーリキア症」と「アナプラズマ症」病原体の探索を開始した。そして、

我が国において、ヒト単球エーリキア症病原体の *E. chaffeensis* と分子遺伝学的に最も近いエーリキアがヤマトマダニ (*Ixodes ovatus*) に存在すること、またその保菌動物が野鼠のアカネズミ (*Apodemus speciosus*)、ヒメネズミ (*A. argenteus*)、およびスミスネズミ (*Eothenomys smithii*) であることを明らかにした。さらに、つい最近、国内の *Ixodes* 属のマダニ(シュルツエマダニ *I. persulcatus* とヤマトマダニ *I. ovatus*) が *A. phagocytophilum* を保有していることを世界で初めて発見した。現在、これらの病原体を我が国の感染症法第4類へ指定すべきものと考え、そのための疫学的知見を蓄積しているところである。また、我々はプロテオミクス技術を駆使して、これら病原体の感染機構の解析も推進している。

文献

1. J. S. Dumler et. al. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 51, 2145-2165 (2001).
2. N. Ohashi, Y. Rikihisa, and A. Unver. *Infect. Immun.* 69, 2083-2091 (2001).
3. N. Zhi, N. Ohashi, and Y. Rikihisa. *J. Biol. Chem.* 274, 17828-17836 (1999).
4. N. Ohashi, N. Zhi, Q. Lin, and Y. Rikihisa. *Infect. Immun.* 70, 2128-2138 (2002).
5. M. Inayoshi, H. Naitou, F. Kawamori, T. Masuzawa, and N. Ohashi. *Microbiol. Immunol.* 48, 737-745 (2004).
6. N. Ohashi, M. Inayoshi, K. Kitamura, F. Kawamori, D. Kawaguchi, Y. Nishimura, H. Naitou, M. Hiroi, and T. Masuzawa. *Emerg. Infect. Dis.* In press.

集 会 案 内

- 1) 名 称：第39回腸炎ヒブリオシンポジウム
- 2) 会 期：2005年10月6日（木）～7日（金）
- 3) 会 場：ホテルオークラ新潟
新潟市川端町6丁目53番
- 4) 世話人：杉山 純一（デンカ生研株式会社）
- 5) 事務局：デンカ生研株式会社内
第39回腸炎ヒブリオシンポジウム事務局
Tel：0250-43-4111（代表）
Fax：0250-43-3789
E-mail：sugiyama@denka-seiken.co.jp

- 1) 名 称：第5回人と動物の共通感染症研究会学術集会
- 2) 会 期：2005年11月5日（土） 9：30～17：30
- 3) 会 場：東京都千代田区大手町1-8-3 JAビル内
<http://www.zennoh.or.jp/ZENNOH/TOPICS/release/map/> を参照
- 4) 世話人（研究会会長）：吉川 泰弘（東京大学）
- 5) 事務局：北海道大学大学院獣医学研究科公衆衛生学教室内
〒060-0818 札幌市北区北18条西9丁目
Tel：011-706-5212
Fax：011-706-5213
E-mail：kariwa@vetmed.hokudai.ac.jp

- 1) 名 称：第2回バイオセーフティシンポジウム 「バイオセキュリティ」
- 2) 会 期：2005年11月18日
- 3) 会 場：国立感染症研究所（予定）
- 4) 世話人：倉田 毅
- 5) 事務局：日本バイオセーフティ学会事務局
国立感染症研究所バイオセーフティ管理室内

- 1) 名 称：第5回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会
- 2) 会 期：2005年11月19日、20日
- 3) 会 場：パシフィコ横浜
- 4) 世話人 会長：岩本 愛吉
- 5) 事務局：日本バイオセーフティ学会事務局
国立感染症研究所バイオセーフティ管理室内

- 1) 名 称：第28回日本分子生物学会年会
- 2) 会 期：2005年12月7日（水）～10日（土）
- 3) 会 場：ヤフードーム（旧 福岡ドーム）
 - ・ J A Lリゾート シーホークホテル福岡
 - ・ 福岡SRPセンタービル
 - ・ 国立病院機構 九州医療センター
 - ・ Zepp Fukuoka
 - ・ 九州大学西新プラザ
- 4) 年会長：佐方 功幸（九州大学大学院 理学研究院）
- 5) 事務局：大阪市淀川区宮原4-4-63 新大阪千代田ビル別館9階
Tel：06-6350-7247
Fax：06-6350-7248
E-mail：mbsj2005@aeplan.co.jp

- 1) 名 称：第35回日本免疫学会総会・学術集会
- 2) 会 期：2005年12月13日（火）～15日（木）
- 3) 会 場：パシフィコ横浜（横浜）
- 4) 会 長：高津 聖志（東京大学医科学研究所）
- 5) 事務局：日本免疫学会事務局
URL：http://www.soc.nii.ac.jp/jsi2/jsi35/

- 1) 名 称：第3回バイオセーフティシンポジウム 「病原体輸送」
- 2) 会 期：2005年12月
- 3) 会 場：国立感染症研究所
- 4) 世話人：倉田 毅
- 5) 事務局：日本バイオセーフティ学会事務局
国立感染症研究所バイオセーフティ管理室内

- 1) 名 称：第17回日本臨床微生物学会総会
- 2) 会 期：2006年1月28日（土）、29日（日）
- 3) 会 場：パシフィコ横浜
- 4) 世話人：岡田 淳（NTT東日本関東病院 臨床検査部）
- 5) 事務局：〒141-8625 品川区東五反田5-9-22
Tel：03-3448-6412
E-mail：kikuchi@kmc.mhc.east.ntt.co.jp

- 1) 名 称：真菌症フォーラム 第7回学術集会
- 2) 会 期：2006年2月18日（土）
- 3) 会 場：品川プリンスホテル エグゼクティブタワー5階
「メインバンケットホール」
- 4) 世話人：亀井 克彦（千葉大学真菌医学研究センター）
- 5) 事務局：真菌症フォーラム第7回学術集会事務局
（株）医薬情報ネット内
〒107-0052 東京都港区赤坂6-3-18 赤坂パークプラザ2階
Tel&Fax：03-5561-9644
E-mail：Mycoses@pin-japan.com

- 1) 名 称：第21回日本環境感染学会学術集会
- 2) 会 期：2006年2月24日（金）～25日（土）
- 3) 会 場：ホテル日航東京
〒135-8625 東京都港区台場1-9-1
Tel：03-5500-5500
- 4) 世話人（会長）：山口 恵三（東邦大学医学部 微生物・感染症学講座）
- 5) 事務局：東邦大学医学部 微生物・感染症学講座
★学会ホームページ URL：http://www.societyinfo.jp/environ/

- 1) 名 称：日本防菌防黴学会第33回年次大会
- 2) 会 期：2006年5月30日（火）～31日（水）
- 3) 会 場：きゅりあん（品川区立総合区民会館）
- 4) 世話人：大会長 辻 明良（ツジ アキヨシ）東邦大学医学部
- 5) 事務局：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

- 1) 名 称：第16回国際顕微鏡学会
- 2) 会 期：2006年9月3日～8日
- 3) 会 場：札幌市コンベンションセンター
- 4) 世話人：飯島 澄男実行委員長
- 5) 事務局：古屋 一夫
Tel：029-863-5554
Fax：029-863-5559

海外会員だより

ロックフェラー大学 現 国立感染症研究所 大西 真

宮崎医科大学（現宮崎大学）林哲也教授に無理な願いを聞き入れて頂きロックフェラー大学留学のため米国に向かったのは2003年の春でした。そして、約束の2年の後、2005年春帰国致しました。ですから、海外からの便りではなく、帰国報告となります。

ロックフェラー大学は著明な科学者が多数在籍し、ポスドクを含めると総勢600人ほどの研究員と多くのサポートスタッフからなる大学院大学です。数多くの細菌学者も在籍しており、訪問なさった方もおられるとは思いますがマンハッタン アッパーイーストという高級住宅街にあるこぢんまりとした雰囲気の良い大学です（写真は大雪の日の橋内の遊歩道）。

それまで私は緑膿菌のタンパク毒素、腸管出血性大腸菌の比較解析といったテーマで研究してきましたが、異なったことに挑戦してみようということで「病原細菌」という一点のみの縛りで研究対象を決めました。それは *Mycobacterium leprae* の末梢神経との相互作用の解析です。試験管内で培養が出来ない本菌は、研究対象としては最も困難な病原細菌のひとつです。ゲノム配列はパスツール研究所のCole博士らにより決定されていたので、私の興味はゲノム配列を如何に有効活用できるか？といった点でした。

わたしの所属していた研究チームは、オランダ出身のRambukkana博士率いる若いチーム（ポスドクはギリシャ人のTapinos博士と私。遅れて日本からと中国からのポスドクが加わりましたが、テクニシャンのアメリカ人2人を加えても、総勢7名）。材料はルイジアナ州立大学Krahenbuhl博士からほぼ毎週一回送られてくる *M. leprae*（その数 1×10^9 個の菌体）、そして末梢神経細胞は臓器提供者からの提供を受けている Miami 大学から分与された初代培養株。この2つを使って *M. leprae* が引き起こす Schwann 細胞の脱分化という現象とその機構、そして酵母ツーハ



イブリッドアッセイ系を用いたタンパク間相互作用の解析というのが研究内容でした。寄生体側も宿主側もその材料は他所からのものですから、力強いサポートを受けて初めて可能な貴重な実験の連続でした。また、同じフロアの大部分はFischetti博士の率いる非常に活発な研究室がほぼ占有していましたので、Fischetti研究室の研究員やポスドク達との、そして特に、同僚Tapinos博士との議論は良い思い出であり、これからの研究生活の貴重な財産であると感じています。

縁があって、国立感染症研究所 渡邊部長のもとで、この4月から研究を行っております。信州—宮崎—ニューヨークでの経験を基に、また新しい一歩を踏み出したいと思っております。九州文部から転籍（復帰です）となったわけですが、関東支部の皆様には今後ともご指導の程宜しくお願いいたします。

最後に、幾度も我が儘を聞いて頂いた林教授には、この場を借りて感謝申し上げたいと思います。

ラボライフ

日本大学歯学部歯周病科 岩崎 宏泰



歯学部卒業後8年、研修医や研究員を経て、現在助手として毎日臨床にたずさわっています。しかし、この間に臨床及び患者さんの歯周病に対する考え方が大きく変わりました。歯周病が、単に口腔局所の感染症ではなく、病巣感染源として様々な全身疾患を発症することが広く認識されだし、毎日の臨床でも患者さんからいろいろな質問を受けることがあります。しかし、多くの状況証拠は提出されているものの、全てが証明されているわけではなく、また自分自身と詳細に答えられない点もあり、勉強不足を痛感しています。何が証明でき、何がわからないのか、自分で確認したい気持ちで、診療後の午後5時から終電まで毎日試験管を握るようになりました。

講座の伊藤教授、菅野助教授のご指導のもと、講座の先輩方の助けを借りながら、臨床分離*P. gingivalis*のgingipainやテトラサイクリン耐性遺伝子に関する実験を始め、臨床に直結するような実験もこなしています。また、本年4月から本学細菌学教授に赴任された落合教授の厳しい指導と親身のdiscussionは、非常に勉強になります。また、“Luck favors prepared mind”や“Publish or Perish”といわれたことも、今後の研究生活の上で常に心がけなければならないと思っています。日々の臨床における基礎研究の意義と、「基礎研究が大切と思う心の大切さ」を持ち続けたいと思っています。いまのところ仕事の進み具合が遅いのが一番の悩みの種です。歯肉溝の僅かなスペースに住み着いた細菌と生体との間のバトルにすっかり魅せられ、終電の毎日が続きそうです。

ケニアからの留学生滞在記

杏林大学医学部感染症学

Christine Chemutai Bii

My name is Ms. Christine Chemutai Bii, and I am a Kenyan visiting research scientist from Kenya Medical Research Institute (KEMRI). The Kenya Medical Research Institute was started in 1979 and constructed under the generous support of the Japan International Cooperation Agency (JICA). From its inception, the institute has enjoyed the generous support of JICA through technical training of Kenyan counterparts and dispatch of Japanese experts in specialized fields of infectious diseases. Through this support, KEMRI has improved technical and infrastructural capabilities for the diagnosis and research in infectious diseases. In particular are the establishment and equipment of opportunistic infection bacteriology laboratory and the only medical mycology laboratory in the country. It is through the support of the Japanese government that the institute has grown to be one of the leading research institution in Africa. In Kenya, it is the only institute mandated by the government to carry out health related research and advises the government on health challenges. Its mandates include medical; microbiology, virology, clinical, traditional medicine, biomedical, public health and vector born diseases research.

I am a senior research officer at the Centre for Microbiology Research where I am involved in the project on research and controls of opportunistic infection particularly those of bacterial and fungal nature. I am currently visiting the Department of Infectious Diseases of Kyorin University School of medicine. My visit is aimed at strengthening and fostering



With colleagues of Department of Infectious Diseases,
School of Medicine, Kyorin University. I am at the center of the photograph.

collaborative research on infectious disease between KEMRI and Department of infectious disease of Kyorin University. During my visit, my objective is to improve my technical capabilities for diagnosis and research on infectious disease particularly those of opportunistic nature. My training will not only lead to better understanding of opportunistic pathogens in Kenya but their strategic management particularly in those infected with HIV/AIDS.

One of my scientific research at Kyorin University was to compare virulence related genes in relation to drug resistance in *Escherichia coli* from Kenya and Japan. My major finding which has since been published in *Epidemiology and Infection* was the significant difference in resistance and virulence related genes between Kenyan and Japanese *E. coli* isolates. I also had an opportunity to visit Teikyo Institute of Medical Mycology where I learned mycological techniques

relevant to diagnosis and research in opportunistic fungal pathogens. One of my research work was on *Cryptococcus neoformans* a leading cause of meningoencephalitis in HIV/AIDS in sub-Saharan Africa. I carried out phenotypic, molecular characterization and drug susceptibility profile of *Cryptococcus neoformans* strains from Kenya. My study emphasized the serotype distribution, and emerging azole resistance among Kenya *Cryptococcus* isolates. On my return to Kenya I am expected to take a leading role in control and research on opportunistic pathogens. I am highly grateful and indebted to JICA, Kyorin University and Teikyo University for the opportunity accorded to me that enabled me acquire my skills. I hope my acquired skills will lead to a better diagnosis and understanding of opportunistic infection and go along way to alleviate the suffering associated with infectious disease in Kenya.

Beyond the Laboratory

志賀 潔著「細菌及免疫学綱要」復刻とシュヴァイツァー・メモによせて

静岡県立大学名誉教授 柳原 保武

赤痢菌を発見し、エールリッヒのもと最初の化学療法剤トリパンロートを発見した志賀潔先生の不朽の名著「細菌及免疫学綱要」

(1929年初版刊行、南山堂)は1941年増訂7版をもって絶版となっております。この度、細菌学会会員など関係者の要望に応え、ご令孫志賀直史氏の温かい理解と南山堂の英断により第7版が復刻、刊行されることになりました。2007年は志賀潔先生の没後50年、赤痢菌発見から110年、また、去年はトリパンロートの発見から100年の節目にもあたり、その刊行は意義深いものがあると考えられ、喜びにたえません。

志賀潔先生は「細菌及免疫学綱要」発刊の辞において次のように書いておられます。

「…パスツール、コッホ、北里、エールリッヒの跡を追ふて細菌学の研究に身を投じてより三十余年、其の間先人大家の真理探究の苦心を思ひ知って独り無量の感慨に打たれ、心を躍らした事幾度なるかを知らない。其の後教壇に立って学生に講義し、研究室に於て後進の指導に従ふに及んで、斯学の発展を図るには所謂古きを温ねて新しきを知る事が肝要である事を痛感した。本書の随所に学者の伝記を挿入し先人大家の研究態度・発見動機などに就いて述べたのは其の故である……私の志す所は我邦の医学をして世界に於る一大権威たらしめんとするにある……本書が病原微生物等の大要を了解し、進んで研究に向ふ若き人々の伴侶となり得たならば著書の目的は達成したもとして自ら慰むるものである…」。

本書は初版(224頁)から7版(394頁)まで2年ごとに改訂を重ね、20余のカラー図譜を含んでいます。当時の新知見が必ずしも現状にそぐわない点のあるのは問題ではなく、本書にこめられた精神、真価は今日なお些かも揺らぐことはありません。むしろ、顔

写真入りで挿入されているKoch、Pasteur、Ehrlich、Pettenkofer、Ricketts、Schaudinn、北里、野口、秦、浅川など三十数名にも上る著名な先駆の微生物学者のエピソードは、志賀潔先生をおいて何人も書くことのできない正に異彩を放っている細菌学の側面史の世界であり、本書を通して偉大な微生物学者の人間性に触れた読者は深い感銘をうけ、勇気づけられるに違いありません。記載されているエピソードは独立した読み物としても素晴らしい、広く医学、薬学、生物学など自然科学に携わる者や学生、さらには一般の読者にも感銘と感動を与えるものと思われま

ところで、復刻企画の過程で、志賀潔先生のご令息で今は故人となられた志賀亮氏より10年ほど前に社団法人北里柴三郎記念室に寄贈された「細菌及免疫学綱要」(第7版)の本文最終頁余白にアルベルト・シュヴァイツァー博士の日付のない手書きのメモ(複写添付)が残されていました。正しく感動と驚きの発見でした。

シュヴァイツァー博士は二十世紀のヒューマニスト、あるいは密林の聖者と称され、哲学者、神学者、文学者、音楽家として第一級の人でありました。核兵器・核実験に反対した徹底した平和主義者でもあり、1953年には平和運動への功績によりノーベル平和賞を受賞されています。神学、哲学、音楽、医学の四つの学位をもつ余りにも偉大なシュヴァイツァー博士について、私は書く資格を有しませんが、少しだけその一面に触れたいと思います。

シュヴァイツァー博士は21歳のとき“30歳までは学問と芸術に生き、それからは直接的な、人間への奉仕に身を捧げよう”と決意し、30歳から医学を学び6年かけて医科過程を終了、さらに熱帯医学をパリ大学、パスツール研究所で勉強、1913年、著名な神学者、哲学者、音楽家としての地位をすて、38

歳でかねての理想を実地に試みようと思ひ、先に看護学を学んだ夫人を伴い、赤道アフリカ・仏領ガボンのオゴウェ河畔ランバレネに旅立ちました。J. S. パッハ研究やオルガン演奏で得た資金をもとに、もっとも恵まれないアフリカ原住民を救うために原生林に病院を建て、マラリア、睡眠病、らい、アメーバ赤痢、細菌性赤痢、皮膚潰瘍、象皮病など原住民の治療と救済に専念しました【シュヴァイツェル「水と原生林のはざままで」、野村實訳、岩波文庫、1957】。

1915年、シュヴァイツァー博士はオゴウェ河ノゴモ付近を航行中、カバの一群を前にして「生命への畏敬」(Ehrfurcht vor dem Leben)に思い至り、それを根本理念とする文化哲学の体系を築き上げました【シュヴァイツァー「わが生活と思想より」竹山道雄訳、白水社、1995。】。博士は「真の哲学は、もっとも直接的で、もっとも包括的な意識の事実から出発しなければならぬ。すなわち“わたしは生きんとする生命にとりかこまれた生きんとする生命である”という事実である。倫理とは、すべての生きんとするものに、自己の生命に対すると同様な生命への畏敬をもたらそうとする内心の要求を体験することにある」と述べ、草木から一枚の葉もむしりとらず、一輪の花も手折らず、一匹の虫も踏み潰さなかったといわれています【高橋功・高橋武子「シュヴァイツァー博士とともに 第三集」、白水社、1965】。最近、私は東洋哲学に関心をもつようになりましたが、キリスト者シュヴァイツァー博士の哲学が東洋哲学にも共通する側面のあることに興味を覚えています。

さて、メモ発見当初、シュヴァイツァー博士と志賀潔先生との接点は赤痢であろうか、あるいはトリパンロートであろうかなどと憶測をめぐらしましたが、メモを解説された北里柴三郎記念室によると、寄贈されたこの本は、もともと志賀潔先生の甥で志賀先生の晩年、日夜を問わず懇ろに看病された高橋功博士が所蔵されていたものでした。高橋博士は東北大学でドイツ文学を修めた後、京城大学(現ソウル大学)総長の志賀潔先生のもと医

学を修めましたが、戦後、シュヴァイツァー博士の著書、ならびに博士に関する著書を読みあさり、いつかランバレネを訪ねたいとひそかに願っていました。1958年12月夢叶ってランバレネに着いた高橋博士は、シュヴァイツァー病院のライ村の診療を長年に亘り任されることとなり、シュヴァイツァー博士の信任も著しく厚かった。一方、日本を代表する一流のギタリストでもありました。ランバレネでは時にシュヴァイツァー博士と互いに演奏を楽しみ、癒され、音楽を通して深い絆で結ばれていました。

ところで、メモは「この医師の大会が、ヒューマンイズムの精神を産み出すこと、そしてそのために医師に課された役割は何かという問題に取り組もうとすることを私はうれしく思います。その議論には私も喜んで加わりたいと思いますが、残念ながら目下ランバレネを離れることが出来ません。生命を保持することに努めている我々医師こそは人々を生命に対し畏敬の念を持つように教育し、人類の精神的、倫理的信念を更に高からしめ、そのことによって現代の困難な諸問題を理解し、それを解決出来るようにするに、とりわけふさわしい存在だと私は確信しております。アルベルト・シュヴァイツァー」(北里柴三郎記念室手塚甫氏解説訳)とあり、ある医学会へのメッセージであることが分かり、医学の倫理問題に関心を寄せ、博士の生涯のイデー「生命への畏敬」実践の意義が述べられています。ただ、何れの国の大会宛のメモであるか分かりませんでした。そこで、その由来について高橋博士の著書をたよりに辿ってみました。昭和34年(1959年)4月1～5日開催の第十五回日本医学会総会会頭内村祐之東大教授は開会のテーマに「医学の倫理」を選び、1957年シュヴァイツァー博士にメッセージを要請されていました。当時、博士は84歳の高齢であったことに加え、外部からの執筆依頼や取材にはかなり神経質になって2年ほど内村教授の要請に応じないままでいました。内村教授のご尊父、鑑三氏とシュヴァイツァー博士は親しく文通していた間柄でもあり、高橋博士の粘り強い尽力により短

私に奪ねられた。Jal と返事して置いて、私は考へて見たが、Tee, Seide までは思ひ付きしも、O は分らなかつた。先生は Campher と教へて呉れられた。

明治天皇の崩御ましまし時、私はフランクフルト在留の同胞と共に遙拜を行ひ、私は日本文の式詞を讀んだ。エールリッヒ先生も列席されて敬意を表された。厚涙共に下りし私の式詞朗讀を見て居られた先生は、翌日研究室に來りて私の手を握つて賞められた。之は私の最大記念として終生忘れることの出来ぬものである。(丁)

*Ich begrünne es, dass der grosse Kongress der Ärzte, nicht
auch mit der Schaffung des Geistes der Humanität und der Rolle,
die in diesem Unternehmen den Ärzten zufällt, beschäftigt wird.
Wie gerne wäre ich bei den Verhandlungen zugegen. Leider kann
ich zur Zeit Kampfermann nicht verlassen. Es sei meine tiefe Über-
zeugung, dass wir Ärzte, die wir uns um die Erhaltung von Leben
bemühen, in besonderer Weise berufen sind, die Menschen zur Ethik
führt vor dem Leben zu erziehen und dadurch die Menschheit zur
höheren geistigen und ethischen Gesinnung gelangen zu lassen,
durch die wir verpflichtet worden sind, die schweren Probleme unserer
Zeit zu verstehen und zu lösen.*
Albert Salzwitz

シュヴァイツァー・メモ。志賀亮氏寄贈の「細菌及免疫学綱要」(第7版)本文最終頁の余白に残されていたメモの複写を志賀直史氏の許しを得て載せました。本文にはエールリッヒに関するエピソードの一部が見られます。

いながらメッセージが総会直前に送られたことが分かりました。シュヴァイツァー博士からメッセージを頂くのは至難のことであり、それだけに高橋博士は苦勞したと再三にわたり述懐しておられます【高橋功「シュヴァイツァー博士とともに」、白水社、1961】。このメッセージは再タイプして総会講演要旨集(1959)の「開会の辞」に載せられていますが、“Japans”の1語が加わっています。メモ自体はサインの字体や周辺の事情などからシュヴァイツァー博士の自筆ではないと推察されますが、筆者説明は今後の課題です。最後に、シュヴァイツァー博士の言葉を記して

筆をおくことといたします。

“Ich bin Leben, das leben will, in mitten von
Leben, das leben will”

— “Aus meinem Leben und Denken” —
貴重な資料と情報を提供下さった北里柴三郎記念室宇津野秀雄博士、大久保美穂子氏、有益な助言を賜った東京女子医科大学内山竹彦教授、自治医科大学中野昌康名誉教授、また、執筆の機会を与えられた本ニュース編集委員長切替照雄博士に深謝いたします。

(平成17年7月20日記)

【編集後記】

今の編集委員会となって、3年になります。この間、初夏と秋の年2回、合計6回の編集に携わってきました。編集という仕事が漸く慣れた頃に新しい編集委員の方にパトタッチをすることになりました。長い間、有り難うございます。今回は、編集委員の皆様から、一言いただきました。

細菌学会の有るべき姿は？より分子生物学的に特化していくべきか？もちろん、臨床細菌、感染症の疫学も忘れてはならない。敷居が高く参加しにくいとの声も。裾野を広く、参加しやすい学会とは？ASMのように開口の広い学会運営はできないものか。関東支部会も他学会や支部との合同開催はどうだろうか？支部会でいろいろトライしてみるのも良い。一編集委員として、関東支部会の参加者数とあり方が気にかかる。(K. O.)

支部会案内・報告を中心にお手伝いさせて頂きました。ご無理なお願いを快くお引き受け頂いた各支部総会長の先生方に感謝いたします。それにつけても支部総会への参加数が少ないのが気になります。(Y. Y.)

編集委員として、私自身あまりお役に立てなかった感がありますが、助けて頂いた他の編集委員の先生方と原稿依頼を快く引き受けてくださった先生方に心より感謝申し上げます。(K. Y.)

ご多忙の中、執筆をご快諾いただいた皆様に深謝致します。(T. J.)

個人的にはBeyond the Laboratoryを毎回楽しく読ませていただきました。今回は静岡県立大学名誉教授 柳原保武教授から、志賀 潔先生の名著「細菌及免疫学綱要」復刻の経緯と復刻版のもとになった第7版の最終頁余白にあったシュバイツァー博士の手書きメモのことなど大変貴重な玉稿をいただきました。メモの最後にある“*Ich bin Leben...*”は、心に響きました。(T. K.)

日本細菌学会 関東支部 ニュース 第46号

(2005. 10. 11)

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
