

日本細菌学会 関東支部ニュース

第44号

第87回 日本細菌学会関東支部総会開催について

会長 井上 松久（北里大学医学部微生物学）

会員の皆様如何お過ごしでしょうか。第87回日本細菌学会関東支部総会開催まであと1ヶ月となりましたが、会員の皆様にその概要をお知らせいたします。

先般、学会事務局のホームページを通じて一般演題を公募いたしました。その結果、9月中旬の締め切り時点で17演題の応募がありました。教室のスタッフと一般演題公募の期間延長等について話し合いましたが、敢えて応募期間の延長はしないこととさせていただきました。私どもは、応募していただいた一般演題に十分時間をかけて発表していただくことが、年次総会と違って支部総会の重要な位置づけとの判断したためです。

支部総会のプログラム内容を簡単に紹介いたします。尚、詳細は学会事務局のホームページにてお知らせしておりますので、是非ご覧ください。本学会以外の支部総会も含めて拝見しておりますと、いずれも一般演題数に限りがありません。そこで、本学会支部総会のあり方については、関東支部長である神谷 茂先生（杏林大学医学部感染症学教授）にお話していただきます。また、最近社会的構造の変化や高齢化に伴って、動物と人との関わりや海外旅行により発生する感染症も話題となっております。これに関連する特別講演として次の先生にお願いしました。

1) 「川崎病—最新の病因論を中心に」

北里大学小児科学教授 石井正浩



2) 「腸管感染症の現状と問題点」

横浜市立市民病院感染症部長 相良裕子
次いで、教育講演は、「Q熱の疫学的動向と診断法」について小宮智義博士（北里研究所生物製剤研）にお願いしました。

さらに、2つのシンポジウムを企画しました。そのタイトルは、

1) 「病原因子の解明と医療への応用」

2) 「薬剤耐性機構の新たな展開」

です。

多数の会員が参加され、是非活発な議論を展開していただけると誠に幸甚にぞんじます。

研究所紹介

エフェクター細胞研究所 (ECI) 紹介

取締役社長、東京大学名誉教授 金ヶ崎 史朗

ECI 設立のきっかけ

長年私は医科学研究所の研究部長として、白血球の機能異常による易感染性疾患の研究に携わってきた。1999年3月で東京大学を定年退官するに当たり、その後も研究を続ける為、今度は患者数の多い疾患に対する、画期的治療法開発の為の会社設立を模索していた。研究を進めてきた白血球は、感染防御には必須ながら、過剰反応により逆に多くの疾患を起こすことが判っていたからである。当時大学をとりまく情勢は、前年に技術移転促進法が施行、これに応じて8月に東大先端研が本邦初のTLOを設立、ここには、新しい産業を育てようとする人達が集まっていた。特に知財権大部門では、ベンチャー会社設立の実践的研究をするモデルを探していた。大学教官の会社への直接関与が許される産業技術力強化法がまだ国会にも提案される前で、私のような立場の物が、このようなトライアルをするのが最適だった。そこで定年を機会に、協力者と共に6月エフェクター細胞研究所を立ち上げ、先端研教授会の後押しで、先端研内にラボを設け、事務所は先端研のすぐ隣においた。

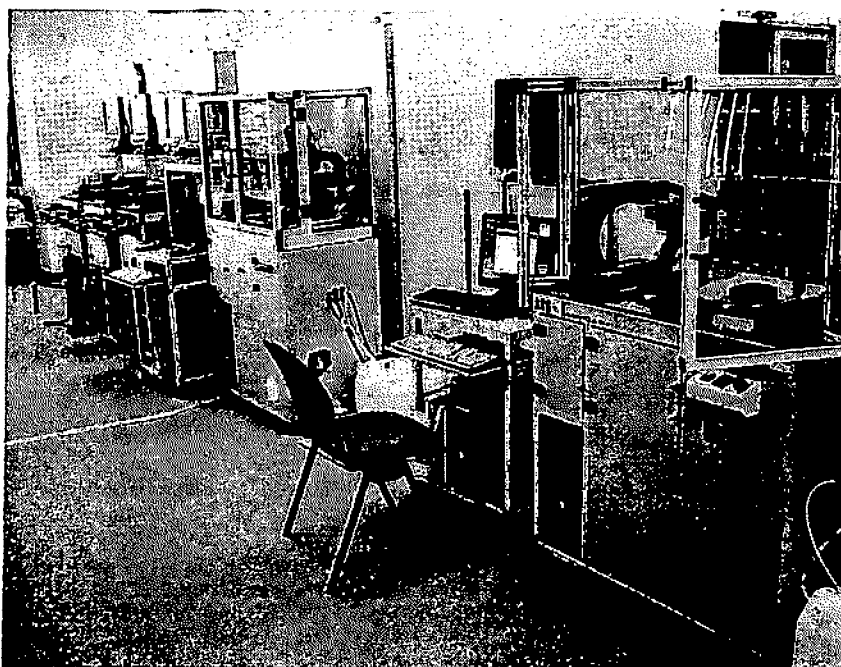
ECIの目的

設立の目的は細胞走化性の基礎研究を通じて細胞の動きを制御する方法を見出し、これによって癌やアレルギー等、難しい疾患の治療法を開発

する、というものである。直接のきっかけとなったのは走化性異常の患者さんの解析を進めてきたこと (PNAS 96, 8694-8698, 99) と、新しい走化性因子 (JBC 273, 16976-16984, 98) について特許を書いたことである。走化性とは、細胞が物質の濃度勾配の高い方に移動する性質のことで、その誘引物質を走化性因子と呼ぶ。最も良く研究されているのがケモカインと呼ばれる一群の蛋白質で、現在まで55種類が知られている。一方、身体の中の各種白血球のそれぞれが、種類の違う走化性因子に対応する受容体GPCRを持っているが、これについては約20種が報告されている。身体の中の多くの機能が走化性因子で制御されており、ほとんどの疾患で、走化性による細胞の体内移動がある。そこで、細胞の走化性を制御する副作用の少ない薬剤の開発が考えられるのである。

事業内容

主に細胞の走化性に関する3つのプロジェ

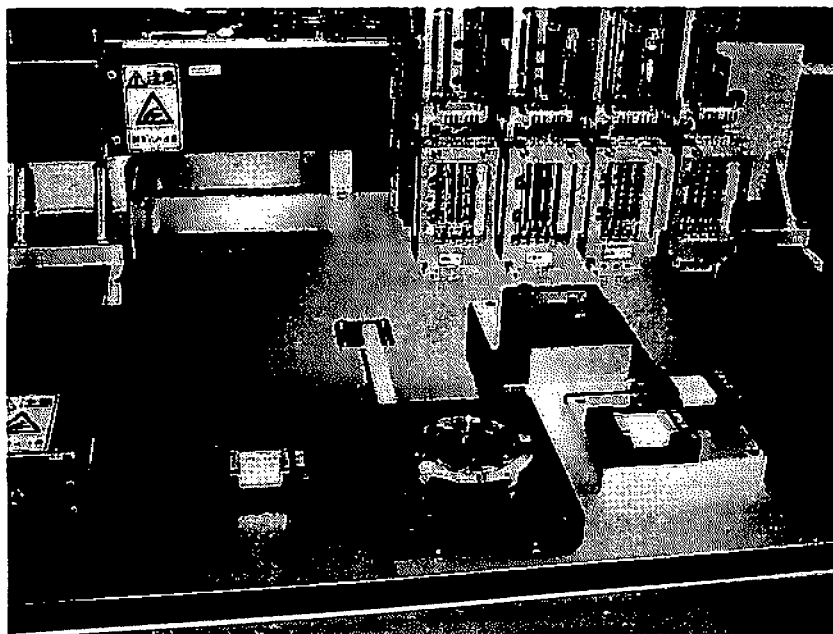


クトを行っている。その内の一つが、走化性を定量的に測る画期的な機器の開発で、元来この機器は自分たちの研究の鍵を握る手段として発明したものである (JIM 282, 1-11, 03)。TAXScan™と呼ぶこの技術では、シリコンウェファー上の微細加工技術を利用すること、水平状態で、安定した濃度勾配を作ることを可能にしたことにより、始めて水平状態の細胞の移動を、観察することが出来るようになった。しかも細胞をスタートラインに並べる技術を開発したので、従来技術では5-10万個細胞が必要だった解析が、わずか100個の細胞で可能になった。これにより、今まで数が少なく測定が不可能だった各種の細胞の移動を測定することが可能になった。この分野の研究が進む事を期待し、我々は、個人研究用の機器を開発商品化 (EZ-TAXIScan™) して、技術を普及させる事にした。また、少量の細胞で、多数の試料を同時に測定することも可能になったので、自動化した多チャンネルの機器を作成し、日立と受託事業を開始すると共に、製薬会社などと薬剤候補の探索の共同研究が出来るように備えている。1日数千のアッセイは可能であり、自身も薬剤候補の探索を始めている。さらにこの技術により、肥満細胞の脱顆粒、食細胞の食食作用、NK

細胞や、キラー細胞による細胞傷害活性の測定も可能となった。本来の薬剤開発の面では、2つの画期的成果が得られている。第一は、関節リュウマチや動脈硬化などに関与する単球の走化性の方向性を決めている蛋白質の発見で、薬剤開発に最適なターゲット分子である。走化性受容体では最初の発見で、他の受容体にもそれぞれ類似の蛋白質があると考えられる。第二は、血液中に樹状細胞群を増加させる走化性因子を見つけ、これを癌の転移抑制剤としての開発を進めている事である。現在この蛋白質を臨床試験のため、薬のレベルで作り始めている。詳しくはホームページ (<http://www.effectorcell.co.jp/>) を御参照願いたい。

ECI の強み

我々の強みの一つに、学問上、経営上の強力なネットワークがあることである。特にECI自身が数多くの優秀な研究者 (東大助教助手を含む20人) を抱えることができたばかりでなく、各大学、研究機関との間の個人的つながりで、強固な学問的ネットワークが出来ており種々の共同研究が進行している。どれだけ多くのヒトの協力を得てノウハウを蓄積できるかが、重要であると思っている。



先に述べた創薬の2つのプロジェクトも、医学部の松島教授や、熊大医学部の前田 (名誉) 教授グループとの共同研究の成果である。第二の強みとして、研究事業シードの多様性が上げられる。それぞれの世界戦略として重要なプロジェクトが幾つも進行している。

フォーラム

今回のフォーラムでは、「細菌感染と慢性疾患」をテーマとして、ヘリコバクター・ピロリと慢性胃炎および胃癌、細菌感染と慢性炎症性腸疾患、歯周病と全身性疾患との関わり、レンサ球菌感染と全身疾患の関係をとり上げ、専門の方に執筆を依頼しました。

(編集委員会)

「細菌感染と慢性疾患」

ヘリコバクターピロリと

慢性胃炎および胃癌

国立国際医療センター 内視鏡部 上村直実

キーワード：ピロリ菌、胃がん、除菌治療、慢性胃炎

はじめに

1983年に発見された *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の存在は上部消化管疾患の病態生理に対する概念を変えたのみでなく実際の診療にも大きな変革をもたらしている。*H. pylori* は幼児期に感染し半永久的に胃粘膜に棲息する細菌であり、局所の免疫反応により胃粘膜障害を惹起し慢性組織学的胃炎を形成することが明らかになり、「慢性胃炎」は *H. pylori* による慢性組織学的胃炎を中心とした考え方に変わりつつある¹⁾。さらに *H. pylori* 感染は胃粘膜では消化性潰瘍・胃 MALT (Mucosa associated lymphoid tissue) リンパ腫および胃癌の発生母地を形成するのみならず、特発性血小板減少症 (ITP) や小児の鉄欠乏性貧血などの全身疾患に深く関与する「感染症」であることも明らかとなってきた。治療面については、除菌により *H. pylori* 感染性の組織学的胃炎が改善するとともに、消化性潰瘍の再発が激減することや過形成性ポリープの消失さらには大部分の胃 MALT リンパ腫が寛解することも確かなものとなり^{2), 3)}、胃癌の発生にも深く関与することが明らかにされている。本稿では、*H. pylori* 感染と胃癌の発生に関する最近の考え方を概説する。

1. *H. pylori* 感染の有無と胃癌の発生との関連性

1991年に米国の Parsonnet らによる疫学的

検討により *H. pylori* 感染が胃癌の発生に関与することがはじめて報告され、1998年にカナダのグループが報告したメタアナリシスによる解析からも両者の関連が再確認されている。しかし一方では、*H. pylori* 感染と胃癌発生との関連性の度合いを示すオッズ比が報告により大きく異なり、両者の関連を疑う向きもあった。しかし、疫学調査にひろく用いられてきて多くのキットが市販されている血清抗体法にも偽陰性が少なからず存在することが明らかになり、血清抗体法を用いた過去の検討においては *H. pylori* 感染の胃癌発生に対する真の影響が実際よりも低く算定されていたのである。

単一の判定法による偽陰性を除外するために、内視鏡的に前庭部大弯と胃体上部大弯から採取した生検組織を用いた鏡検法、迅速ウレアーゼ試験および血清抗体法により厳密に判定された感染者と非感染者を内視鏡的に長期間追跡した筆者らの検討では⁴⁾、平均8年間の経過観察で感染者では1246例中36例2.9%に胃癌が発生しているのに対し、非感染者280例には胃癌の発生を認めなかった。この研究において、胃癌の発生状況を経年的にみると感染者では10年間で約5%のヒトに胃癌が発生する危険性が推定された(図1)。

このように、*H. pylori* 感染による胃粘膜の持続的な炎症を基盤として胃癌が発生することは確かなものとなっており、10年間で感染者のうち5%に胃癌が発生する可能性が示唆される。一方、種々の判定法の偽陰性を考慮した上で厳密に判定された非感染者すなわち持続的な炎症の存在しない胃粘膜には臨床的な胃癌が発現することは稀であると考えられる。

II. *H. pylori*感染者における胃癌のハイリスク

*H. pylori*感染が存在しても十二指腸潰瘍者は非潰瘍者に比べて胃癌のリスクが低いことが知られている。すなわち*H. pylori*感染者全てに胃癌が発生することがないことは明かである。筆者らの検討では⁹⁾ *H. pylori*陽性者であっても高度の萎縮性胃炎を有するものは萎縮性変化が軽度のものに比べて約6倍の危険性が示された。一方、*H. pylori*感染者における組織学的胃炎の胃内分布において、欧米人や本邦における十二指腸潰瘍者では前庭部優勢の胃炎パターンを示すのに対し、胃癌や胃潰瘍では胃体部優勢パターンを示すことが判明している。筆者らの検討では、ヒト胃粘膜の中で最も炎症の生じにくいことが知られている胃体上部大弯に好中球浸潤を伴う組織学的な活動性胃炎を認めるものは前庭部優勢の胃炎パターンを有するものに比べて20倍以上の胃癌発生リスクがあることが判明した。とくに胃癌の中でもとりわけ予後の悪い未分化型胃癌のハイリスクは前庭部と胃体部ともに組織学的胃炎 (Pangastritis) の高度

な症例であった。したがって、*H. pylori*陽性者の中でも腸上皮化生を有する高度の萎縮性胃炎症例や胃体部胃炎の高度な症例が胃癌発症のハイリスクといえる。

III. 除菌による胃癌の予防

すでに述べたように、除菌治療の有用性として組織学的胃炎の改善に伴って消化性潰瘍の再発予防や過形成性ポリープの消失さらには大部分の胃MALTリンパ腫が寛解することが明らかになっている。除菌による胃癌の予防については、早期胃癌の内視鏡的切除 (EMR) 後の残存胃粘膜に対する除菌治療後、異時性胃癌の発生を検討した著者らの検討ではEMRを施行した*H. pylori*陽性の132症例を対象として除菌群65例と無治療群67例を長期間経過観察した結果、最初に切除した胃癌とは別の部位に新たな異時性胃癌を認めたものは除菌群では1例 (1.5%) のみであるのに対し、無治療群では67例中11例 (16.4%) と有意に高率であり (図2)、除菌により異時性胃癌の発生ないしは発育が抑制される可能性が示唆された⁹⁾。最近、Wongらも中国

胃癌の非発生率

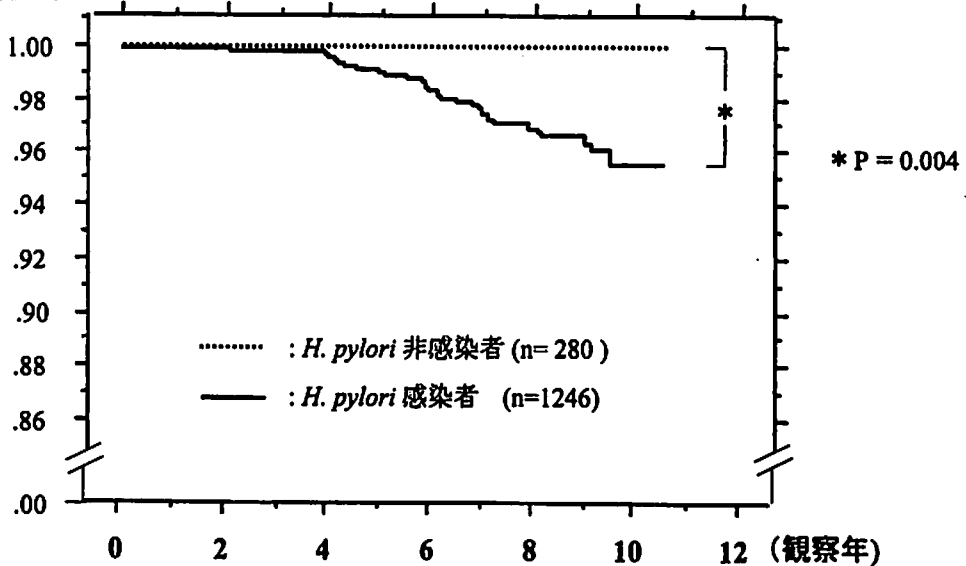


図1. *H. pylori*感染者と非感染者における胃癌の発生 (文献 (4) より改変) : 非感染者では胃癌の発生することは稀であるのに対して、感染者では10年間で約5%に胃癌の発生する危険性があることを示している。

での介入試験により除菌による胃癌発生の予防を示唆する結果を報告している⁶⁾。一方、スナネズミを用いた感染実験の分野では、*H. pylori*感染により胃癌の発症のみならず除菌による胃癌の発症予防が明確に示されている。このように除菌による胃癌の予防に対する期待は大きくなっているが、臨床的なエビデンスを構築するためには、現在進行中である我が国の多施設における多数の症例を対象とした無作為割付試験の結果が注目されている。

おわりに

*H. pylori*感染の有無で個々人の胃粘膜の一生が決定されることが明らかとなり、除菌による胃癌予防が最大の注目を集めている。臨床現場では、上部消化管疾患の診療にあたっては*H. pylori*感染を考慮しなければならない時代となっている。

参考文献

- 1) 上村直実、ICD-10における胃炎・慢性胃炎の問題点。Pharma Medica 21:161-163,2003
- 2) Ohkusa T, et al. Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after

eradication of *Helicobacter pylori*. A randomized, clinical trial. Ann Intern Med. 129:712-5,1998.

- 3) Wotherspoon AC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1993, 342:575-577
- 4) Uemura N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of a gastric cancer. N Eng J Med. 345:784-789, 2001.
- 5) Uemura N, et al : Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 6:639-642,1997.
- 6) Wong BC, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. JAMA. 291; 187-94,2004.

(%:異時性胃癌非発生率)

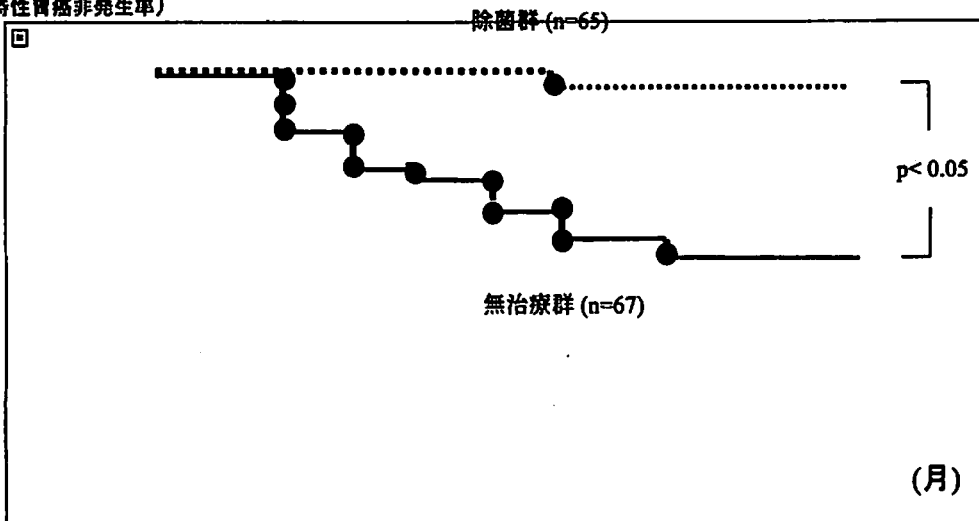


図2. EMR後の残存胃粘膜に対する除菌の影響：早期胃癌の内視鏡切除（EMR）後の除菌による異時性胃癌の発生に対する影響：除菌により胃癌の発生ないしは発育が抑制されることが示唆される。

細菌感染と慢性炎症性腸疾患

慶應義塾大学医学部内科 日比 紀文
慶應義塾大学病院包括先進医療センター
高石 官均

1. 腸内フローラ

ヒト腸内フローラは、100種類以上、総菌数にして 10^{14} 以上の偏性および通性嫌気性細菌により構成されている。このヒトと微生物の共存は精巧に維持されるものの、生体側の免疫的条件によっては、慢性炎症性腸疾患に発展すると考えられている。

2. 炎症性腸疾患と腸内フローラ

これまで炎症性腸疾患の病因については、自己免疫異常などの免疫学的側面が強調されてきたため、炎症の惹起に関与する細菌の研究がなおざりにされてきた傾向がある。しかし遺伝子操作によって作製された炎症性腸疾患動物モデルが、無菌状態では腸炎を発症しないことより、腸内細菌は炎症性腸疾患の環境因子における重要な因子と考えられている。

A) 動物大腸炎モデル

腸内細菌が炎症性腸疾患の病因に関与している証拠の多くは、動物モデルにおける研究に基づいている。これらの研究によると、腸炎動物モデルは、正常な腸内フローラに対する免疫反応異常により発症していることがわかる。CD4+CD45RB^{hi} T細胞移入腸炎¹⁾は、CD4+T細胞のサブセットであるCD4+CD45RB^{hi}T細胞を、免疫不全マウスに移入することにより大腸炎を発症するモデルである。このCD4+CD45RB^{hi}T細胞移入腸炎は、無菌状態で飼育した場合には腸炎を発症しない。一方のサブセットであるCD4+CD45RB^{lo}T細胞を免疫不全マウスに移入しても大腸炎は発症せず、またCD4+CD45RB^{hi}T細胞により発症した大腸炎を抑制するが、この防御的作用にはCD4+CD45RB^{lo}T細胞が腸内細菌へ暴露される必要がある。このことから、腸内細菌で刺激されたCD4+CD45RB^{hi}T細胞は大腸炎を惹起するが、これらの細胞は、やはり腸内細菌で刺激されたCD4+CD45RB^{lo}

T細胞中のregulatory T細胞により調節されていると考えられ、腸内細菌が大腸炎の病因と防御の相反する作用の両方に関与することは興味深い。C3H/HeJBrマウスは生後3-4週に回盲部、右側結腸に局限した大腸炎を認め、腸内細菌抗原に対する抗体を産生する²⁾。脾臓や腸間膜リンパ節内CD4+T細胞は、盲腸の腸内細菌に反応したが、食物や上皮抗原には反応せず、腸内細菌への感受性の高いモデルとして知られている。この盲腸細菌抗原に反応するCD4+T細胞は、免疫不全マウスに移入すると大腸炎を惹起するが、インターロイキン-10 (IL-10) 存在下で盲腸細菌抗原により培養したCD4+T細胞は、regulatory T細胞の機能を持ち大腸炎を抑制する³⁾。同様に、遺伝子導入法や遺伝子ターゲティング法により開発された腸炎を惹起する、HLA-B27/ β 2 microglobulin トランスジェニックラット、IL-2ノックアウト(KO)マウス、IL-10 KOマウス、TCR α KOマウスなども無菌状態では腸炎を発症せず、これらの結果も、腸内フローラが炎症性腸疾患の発症に必須であることを示している。

B) 炎症性腸疾患の腸内フローラの特徴について

潰瘍性大腸炎(UC)の腸内フローラの特徴として、Bifidobacteriumの減少、Streptococcusの増加、さらに患者大腸粘膜からはBacteroides fragilis, Bacteroides vulgatusを主としたBacteroides speciesが効率よく分離されるといわれている。患者血清中のBacteroides vulgatusに対する抗体価が高いという報告や⁴⁾、患者の末梢血単核球がBacteroidesなどの通常の腸内細菌に対して高い増殖応答することも観察され⁵⁾、UCの発症にBacteroidesの関与が想定されている。クローン病(CD)については、Bifidobacteriumの減少が認められ、Bacteroidesは変化しないものの、その中ではBacteroides fragilisが増加していることが報告されている。さらに、患者血清中に抗Saccharomyces cerevisiae抗体(ASCA)を認め、CD診断の血清学的マーカーであるという報告があり⁶⁾、非病原性細菌とCDの関連性を示唆する結果である。

C) ヒト炎症性腸疾患への応用

プロバイオテックスのヒト炎症性腸疾患への応用は、腸炎を惹起しない安全な *Lactobacillus* と *Bifidobacterium* の両菌属を用いて主に行われている。UC術後の回腸囊炎が、*Lactobacillus* と *Bifidobacterium* など13株を組み合わせたVSL#3というプロバイオテックス製品により改善したことが報告されている。UC患者に非病原性 *E. coli* を投与し、5-ASAと同等の緩解維持効果が認められたとする報告や、ビフィズス菌発酵乳が再発を抑制した成績も報告されている。プロバイオテックスによるヒト臨床試験はまだしっかりした二重盲検試験で行われている例は極めて少ない。今後はプロバイオテックスの分野も厳密な研究が必要であり、それぞれの腸内細菌の特徴が解明してプロバイオテックスが定義される必要がある。

3. 今後の課題

これまでの腸内フローラに関する研究は、培養法により行われてきた。しかし厳密な嫌気培養法を適応しても、培養可能な菌数は50%程度であるとされ、腸内フローラには培養できない微生物群集が未解析のまま残されている。近年、16SrRNA/DNAの塩基配列に基づく細菌の分類法が確立され、細菌同定の新しい指標として定着しつつある。現在、われわれは、ヤクルト中央研究所との共同研究で、従来行われてきた培養同定法にかわり、菌属・菌種特異性を持つ16s-RNA, DNA遺伝子配列を元にした、患者糞便試料を用いた定量的PCR法を開発し、炎症性腸疾患における複雑な腸内フローラの菌種構成を定量的に解析している。炎症性腸疾患における腸内フローラの構成を、正確に把握することは、炎症性腸疾患における腸内細菌の関与を明らかに、新たなプロバイオテックス療法の開発につながるものと考えられる。

1. Powrie F, Leach MW, Mauze S, et al : Phenotypically distinct subsets of CD4+ T cells induce or protect

from chronic intestinal inflammation in C. B-17 scid mice. *Int Immunol* 5: 1461-71, 1993

2. Brandwein SL, McCabe RP, Cong Y, et al : Spontaneously colitic C3H/HeJBir mice demonstrate selective antibody reactivity to antigens of the enteric bacterial flora. *J Immunol* 159 : 44-52, 1997
3. Cong Y, Weaver CT, Lazenby A, et al : Bacterial-reactive T regulatory cells inhibit pathogenic immune responses to the enteric flora. *J Immunol* 169 : 6112-9, 2002
4. Swidsinski A, Ladhoff A, Perntaler A, et al : Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 122 : 44-54, 2002
5. Duchmann R, May E, Heike E, et al : T cell specificity and cross reactivity towards enterobacteria, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, and antigens from resident intestinal flora in humans. *Gut* 44 : 812-818, 1999
6. Vermeire S, Joossens S, Peeters M, et al : Comparative study of ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody) assays in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 120 : 827-33, 2001

歯周病と全身性疾患の関わり

神奈川歯科大学 口腔細菌学教室

梅本 俊夫

厚生省の統計によれば45才以上の日本人の約80%が歯周病に罹患していることが報告されている。歯周病は歯肉溝(歯と歯肉の隙間)に常在している偏性嫌気性のグラム陰性菌の増加に伴って産生されるタンパク分解酵素や内毒素の働きによって生じる歯周組織の炎症と歯槽骨の吸収を特徴とする疾患である。

近年、歯周病原細菌が、局所的な歯周炎だけでなく循環器系をはじめとして全身性の疾

患に関与しているという知見が増えている。歯周病原細菌の循環器障害や心疾患への関与については、研究がスタートしたばかりであるが、その情報は対数的に増加してきており、歯周病と発熱、肺炎、糖尿病、骨粗鬆症、腎炎、関節炎などとの関連性も新たな研究課題となってきている。

1) 歯周病原菌と細菌性心内膜炎

歯周病原細菌は炎症歯肉の内縁上皮を通過して血流中に侵入するが、健常者ではさまざまな防御機構が働いており、増殖することはなく速やかに排除され、一過性の菌血症ですむ。しかし、侵入する細菌数が多い場合、さらには感染に対する抵抗力が低下した易感染性宿主では排除システムが十分に働かないため菌血症の状態が持続されることになる。若年性歯周炎の原因と考えられている *Actinobacillus actinomycetemcomitans* はロイコトキシンを産生する為、血流に入り込んでも白血球に容易に殺菌されず、弁膜に付着、定着して心内膜炎を起こす可能性が指摘されている。また、成人性歯周炎の原因菌である *Porphyromonas gingivalis* も強い付着能によって心内膜上で増殖することが示唆されている¹⁾。

2) 歯周病原細菌の循環障害・心疾患への関与

アテローム性動脈硬化には、遺伝的素因や動物脂肪の過剰摂取などが影響するが、近年、細菌感染が関与していることが報告されている²⁾。すなわちグラム陽性菌の細胞壁成分や歯周病原菌の内毒素などが血流中に入り、マクロファージを刺激するため、活性化されたマクロファージは血管壁に沈着しているコレステロールを過剰に食食して、泡沫細胞となり血管壁に沈着して粥腫を形成する結果、アテローム性動脈硬化症の引き金になる。疫学的研究によれば、歯周病があったり歯周病で歯を喪失した人は、歯周病のないグループに比べ脳梗塞が多いことが明らかにされている。また、歯周炎のある患者では血中コレステロール値が高く、虚血性疾患なども多いが、歯周治療を行うと血中コレステロール値が低くなる。また、歯周病により歯槽骨の吸収が進行

している場合、心臓冠状動脈疾患累積罹患率が高くなることが報告されている。すなわち、歯槽骨の吸収があれば深い歯周ポケットが形成され、内縁上皮を通過する内毒素量などが増加する結果、心臓疾患が起こりやすくなる。歯肉溝内のグラム陰性菌由来の内毒素が、歯肉溝内に遊走してきたマクロファージや好中球が取り込まれて血流中に入り込む、あるいは、歯肉溝浸出液中の内毒素結合性タンパク質と結合して血流中に入り込み、それが好中球やマクロファージに運搬されて動脈硬化などに関わってくると考えられる。歯周病原性グラム陰性菌が動脈硬化部位や心臓冠状動脈疾患部位から検出されるという報告も増えている³⁾。

3. 歯周病と糖尿病

我が国にはおよそ690万人の糖尿病患者、およびそれとほぼ同数の糖尿病予備軍がいると推定されている。すなわち、成人の7人に1人が糖尿病もしくは糖尿病が強く疑われる状況に置かれていることになる。糖尿病の慢性合併症には腎症、網膜症、神経症、大血管障害、小血管障害があるが、これらに加え最近では歯周病がそれらに次ぐ、第六番目の合併症であると言われている。

糖尿病には自己免疫機序によって膵臓のβ細胞が破壊され、インスリンの絶対的不足によって発症する1型糖尿病（インスリン依存性糖尿病）と、インスリンの相対的不足によって発症する2型糖尿病（インスリン非依存性糖尿病）が存在するが、大部分（95%）は2型糖尿病に属する。両糖尿病とも高血糖をきたすという点では同じであるが、それぞれの成因は異なっており、歯周病のリスクを考える上では各々の成因を考慮に入れ分けて考える必要がある。

歯周病のうち、成人性歯周炎は35歳をすぎから加齢とともに罹患率が上昇する。その発症には多くの因子が関わっており、糖尿病における2型糖尿病のようにいわゆる生活習慣病（マルチプルリスクファクター症候群）と考えることができる。歯周病の発症頻度が2型糖尿病患者において非糖尿病群に比べ高いということが、多くの疫学的調査で立証さ

れている。糖尿病患者をBMI (Body Mass Index : 体格指数) を指標に肥満度に応じて分類した場合、肥満の程度が高くなるほど歯周炎の発症頻度も高くなるということが明らかにされている。肥満そのものが歯周炎のリスク因子として働くという報告と考え併せると、肥満が糖尿病のみでなく歯周炎に対してもリスク因子として働いている可能性がある。

慢性の歯周炎の状態では、サイトカインの一つであるTNF- α の血中濃度が上昇する。肥満を伴う糖尿病患者ではTNF- α が脂肪細胞から多量に産生され、その受容体を介して骨格筋細胞や脂肪細胞による糖の取り込みを阻害することでインスリン抵抗性に関与すると考えられている。TNF- α はインスリン刺激によって惹起されるインスリン受容体の細胞内チロシンリン酸化、およびその下流に存在するインスリンチロシンリン酸化を阻害することで、インスリンシグナルを負の方向へ制御することにより糖尿病の病状を悪化させると考えられている。慢性歯周炎の存在下では菌血症や内毒素血症が持続するためTNF- α の濃度が上昇し、2型糖尿病を誘導する。歯周局所に抗菌物質を用いて歯周病原細菌の増殖を抑制すると血中TNF- α 濃度が有意に低下する。すなわち、歯周炎治療によって血中TNF- α 濃度が低下することにより血糖値コントロールが改善する。

このように、歯周炎の存在は糖尿病のリスク因子となるばかりか、歯周炎を放置すると糖尿病自体の病態を悪化させたり、診断に影響を与える可能性がある⁹⁾。

4. 歯周病と老人性肺炎

老人性肺炎は重篤な感染症であり、死亡率の高い疾患である。ほとんどは咽頭や歯周局所のバイオフィームとなっている口腔内細菌の誤嚥によって発症する。肺炎を起こしやすい老年者の70%に、睡眠中に肺や気管支への不顕性誤嚥が起きている。不顕性誤嚥は、嚥下反射と咳反射の低下によって生じる。

寝たきり老人では、口腔内の細菌が多いため、不顕性誤嚥として口腔細菌を気管支や肺にまでもち込んでしまう。その上、老人の肺胞マクロファージの食菌作用や殺菌作用は低

下しているため、その駆逐が容易にできなくなっている。誤嚥されても宿主が健康なときは咳反射によって排除され感染は起きにくい。抵抗力の落ちた老人などの易感染性宿主では、その排除や殺菌メカニズムがうまくいかず肺胞に付着した後に増殖して肺炎を発症してしまう。大切なことは、口腔清掃を徹底して口腔内の細菌密度を減少させることである。口腔清掃がきちんと行われると呼吸器感染症の起こる割合が低くなることは疫学的研究からも明らかにされている⁵⁾。

5. 歯周病と低体重児出産

妊娠性歯肉炎の原因菌である *Prevotella intermedia* は、卵胞ホルモンであるエストラジオールや、胎盤などで作られるプロゲステロンを利用して増殖することができる。妊娠時にこれらの性ホルモンが産生され、血液から歯肉溝浸出液へと移行すると *Prevotella intermedia* が歯肉溝内で増殖し、出血しやすい妊娠性歯肉炎を起こす。最近、未熟児を出産した妊婦の歯周局所には内毒素を産生する歯周病原菌が増えていることが明らかにされた⁶⁾。それらの歯周病原菌の内毒素が血流に入り早産や未熟児出産の原因となると考えられている。母親の歯肉溝浸出液中の起炎性物質の量は歯周病原性グラム陰性菌の増加を反映しており、それらが低体重児出産の原因となる。この世に生を受ける以前から歯周病原菌の影響を受けるという事実は、歯周病が健康を害する大きなポテンシャルを持っていることを示している。

以上のように、歯周病は歯の喪失の原因として口腔機能の低下をもたらすだけでなく全身性の疾患にも関与することからあまり軽視すべきではないと考えられる。

文献

- 1) Morrison H. et al. Periodontal disease and risk of total coronary heart and cerebrovascular disease. *J. Cardiovasc Risk*. 6: 7-11, 1999.
- 2) Offenbacher S. et al. Periodontitis -atherosclerosis syndrome- an expanded

model of pathogenesis. J. Periodont Res. 34: 346-352, 1999.

- 3) Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. Am Heart J. 138: S534-S536, 1999.
- 4) Grossi S. G. and Genco R. J. Periodontal disease and diabetes mellitus: A two-way relationship. Ann Periodontol 3: 51-61, 1998.
- 5) Scannapieco F. A. Role of oral bacteria in respiratory infection. J. Periodontol 70: 793-802, 1999.
- 6) Offenbacher S. et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. Ann Periodontol 3: 233-250, 1998.

細菌感染と全身疾患

東京女子医科大学 感染症科 講師

菊池 賢

はじめに

近年、Toll-like receptor、CpG配列の発見など、細菌感染と全身疾患の研究には大きな進展がみられる。また、自己免疫疾患の一因とされる細菌やウイルスのmolecular mimicryについても種々の新たな知見が得られている。本項では最近の話題の中からレンサ球菌感染症と全身疾患の関係について解説してみたい。

レンサ球菌の分類とレンサ球菌感染症

レンサ球菌は溶血性の違いから α 、 β 、 γ -streptococci、血清型からA, B, C, D, E, F, G group streptococciなどに、種々の性状を組み合わせてpyogenic streptococci, viridans groupまたはoral streptococciなどに分類されてきた。しかし緑色-即ち α 溶血を意味するviridans group streptococci (VGS)内には非溶血(γ 溶血)性の*Streptococcus mutans*や*Streptococcus salivarius*などが属するし、VGSに入れられる*Streptococcus anginosus* group (*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus*

intermedius)には α 、 β 、 γ -溶血性を示すもの、血清型でもA, C, G, F, non typableがそれぞれ存在するなど、レンサ球菌の分類は混沌としていた。近年、16SrRNA配列やsuperoxide dismutaseなどのhousekeeping gene配列比較から、anginosus group, mitis group, pyogenic group, salivarius group, bovis group, mutans groupの6群に再分類されるようになった¹⁾。新しい分類では従来pyogenic groupに入れられていた*Streptococcus pneumoniae*はmitis groupに属する。レンサ球菌の菌種同定、取分けmitis groupはキットなどを用いても困難である²⁾。各群には新菌種の記載も相次いでおり、従来法で同定されたレンサ球菌の各菌種の存在場所、病原性、引き起こす感染症などについてはsodや16S rRNA配列、DNA-DNA hybridizationなどの遺伝子同定を行った上で再分類する必要がある^{1,3)}。

pyogenic streptococciは*Streptococcus pyogenes*に代表されるように、急性咽頭炎、扁桃炎、皮膚・軟部組織感染症、敗血症、toxic shock-like syndrome (TSLS)などを引き起こす。mitis groupはヒト口腔、外陰部などの常在菌叢を形成するが、感染性心内膜炎の起原菌としてよく知られており、近年では血液疾患などの患者の抗癌剤治療後にショックを伴う敗血症やacute respiratory distress syndrome (ARDS)を引き起こすことが報告されている。このグループに属する*S. pneumoniae*は肺炎、髄膜炎、敗血症、副鼻腔炎、中耳炎などを引き起こす。salivarius groupは主に口腔内の常在菌として分離されるが、しばしば感染性心内膜炎などの起原菌になる。anginosus groupは口腔内常在菌叢からも分離されるが、脳、肺、歯科領域、腹部など各所の膿瘍を形成する。

レンサ球菌の産生する菌体物質と全身疾患の関連

α -enolase (2-phospho-D-glycerate hydrolyase)は2-phosphoglycerateをphosphoenolpyruvateに分解する解糖系を構成する重要な酵素の一つである^{3,4)}。細菌、真菌から脊

椎動物に至るまで広く保持され、しかも互いのタンパク相同性は40-90%と非常に保存性が高い。従来は細胞内に含まれる酵素と考えられていたが、近年、細胞表面タンパクとして強固なplasminogen結合性を示すことから注目を集めるようになった。 α -enolaseを介したplasminogen活性化は創傷治癒、組織再生、発生、腫瘍転移などに関与する。また α -enolaseはheat shock, hypoxic shockなどで産生が誘導されることも知られている³⁾。

Pancholiらは*S. pyogenes*菌体表面に強力なplasminogen結合性を示す α -enolaseが存在することを示し、組織侵入に関与するvirulence factorの一つであることを証明した³⁾。plasminogen結合性 α -enolaseはその後*S. pneumoniae*からも見い出され、同様にvirulenceに関与していることが示された⁶⁾。また、*S. intermedius*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*からも菌体表面結合性の α -enolaseが見い出されており、病巣部への定着、齲齒形成、歯周病発生などに関与するとされている³⁾。*S. sobrinus*の α -enolaseにはIL-10産生刺激、T細胞依存性の抗原反応抑制等、種々の免疫抑制作用が示されており、病巣部で宿主の免疫機構から逃れることに役立っているものと想定される⁶⁾。

最近、 α -enolaseに対する自己抗体が種々の疾患に関与することが次々と明らかにされている^{3, 4)}。SLE, discoid lupus erythematosus, 慢性関節リウマチ、autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS 1)、ANCA陽性の血管炎などの自己免疫疾患、mixed cryoglobulinemia, 子宮内膜症、膜性腎症、緑内障、cancer associated retinopathy (CAR)、Alzheimer病、老人性痴呆、統合失調症など報告されている疾患は多岐にわたっている^{3, 4)}。このうちAPS 1では慢性粘膜炎カンジダ症を併発するが、患者血清のカンジダ α -enolase抗体は84%で陽性になっている。カンジダとヒトの α -enolaseの相同性は65%もあり、カンジダ α -enolase抗体はヒト α -enolaseとも交叉反応を示す^{3, 4)}。

Fontanらは急性リウマチ熱患者血清中

の*S. pyogenes* α -enolase抗体がリウマチ熱を伴わない咽頭炎や健康者と比べて高値を示すことを報告した⁷⁾。脳細胞にはneuron specific enolase (NSE) が分布しており、このことはリウマチ熱にしばしば合併する神経症状 (chorea) が α -enolase自己抗体により引き起こされている可能性を示唆している。多くの α -enolase自己抗体のmolecular mimicryの存在は不明だが、細菌ではレンサ球菌属の α -enolase研究が進んでおり、他の様々な疾患との関連性について興味が尽きない。

α -enolaseと共に、レンサ球菌の起こす全身疾患との関連性が指摘されているのがhistone-like protein (HLP) である。原核生物の持つ一本鎖ないし二本鎖DNAと結合するタンパクは有核生物histoneとは相同性がなく、HLPと呼ばれている。当初HLPは大腸菌で発見され、DNA複製過程などに関与していることが明らかにされた。その後HLPは広く細菌に分布しており、感染時には組織へ分泌され、何らかのvirulence factorとして機能していることが示唆された。レンサ球菌にもHLPは存在し、属内での各菌種間の相同性は高い。Stinsonらのグループは*S. pyogenes*のHLP (HlpA) をクローニングし、その性状を明らかにした^{8, 9)}。HlpAはDNAのみならず心臓、腎臓のproteoglycanのheparan sulfateにも結合し、また自分のlipoteichoic acid (LTA) と複合体を形成して、免疫複合体の形成を惹起している。このことはレンサ球菌感染後の急性糸球体腎炎や感染性心内膜炎に合併する糸球体腎炎の原因物質の一つである可能性を示唆する。HlpAはマクロファージからIL-1, TNF- α 産生を刺激し、更にLTAとも相乗作用を示す⁹⁾。このことはHlpAがLTAと共に何らかの炎症惹起作用があることを示しており、レンサ球菌の引き起こす他の血管炎にも関与している可能性がある。LTAはToll-like receptor 4 (TLR4) のligandであることが示されており、HlpAはこのLTAをTLR4に提示する役割を担っているかも知れない。LTA自身にもマクロファージからのTNF- α 産生、NO産生刺激作

用があり¹⁰⁾、種々の疾患に対する両者の作用が全身疾患との関連に新たな示唆を与えてくれるものとして、今後の研究発展が期待される。

文献

- 1) Kawamura Y, Hou X-G, Sultana F, Miura H, Ezaki T. Determination of 16S rRNA sequences of *Streptococcus mitis* and *Streptococcus gordonii* and phylogenetic relationships among members of the genus *Streptococcus*. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 45: 406-408, 1995.
- 2) Kikuchi K, Enari T, Totsuka K, Shimizu K. Comparison of phenotypic characteristics, DNA-DNA hybridization results, and results with a commercial rapid biochemical and enzymatic reaction system for identification of viridans group streptococci. *J. Clin. Microbiol.* 33:1215-1222, 1995.
- 3) Pancholi V. Multifunctional α -enolase: its role in diseases. *Cell. Mol. Life Sci.* 58:902-920, 2001
- 4) Gitlitis VM, Toh B-H, Sentry JW. Disease association, origin, and clinical relevance of autoantibodies to the glycolytic enzyme enolase. *J. Invest. Med.* 49: 138-145, 2001.
- 5) Bergmann S, Wild D, Diekmann O, Frank R, Bracht D, Chhatwal GS, Hammerschmidt S. Identification of a novel plasmin(ogen)-binding motif in surface displayed α -enolase of *Streptococcus pneumoniae*. *Mol. Microbiol.* 49: 411-423, 2003.
- 6) Viga-Malta I, Duarte M, Dinis M, Tavares D, Videira A, Ferreira P. Enolase from *Streptococcus sobrinus* is an immunosuppressive protein. *Cell. Microbiol.* 6: 79-88, 2004.
- 7) Fontan PA, Pancholi V, Nociari MM, Fischetti VA. Antibodies to streptococcal surface enolase react with human α -enolase: implications in poststreptococcal sequelae. *J. Infect. Dis.* 182: 1712-1721, 2000.
- 8) Stinson MW, McLaughlin R, Choi SH, Juarez ZE, Barnard J. Streptococcal histone-like protein binding to lipoteichoic acid and epithelial cells. *Infect. Immun.* 66: 259-265, 1998.
- 9) Zhang L, Ignatowski TA, Spengler RN, Noble B, Stinson MW. Streptococcal histone induces murine macrophages to produce interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha. *Infect. Immun.* 67: 6473-6477, 1999.
- 10) English BK, Patrick CC, Orlicek SL, McCordic R, Shenep JL. Lipoteichoic acid from viridans streptococci induces the production of tumor necrosis factor and nitric oxide by murine macrophages. *J. Infect. Dis.* 174: 1348-1351, 1996.

集 会 案 内

- 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 : 2004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87回日本細菌学会関東支部総会
- 2) 会 期 : 2004年11月5日(金)～6日(土)
- 3) 会 場 : 北里大学薬学部コンベンションホール
〒108-8641 東京都港区白金5-9-1
Tel : 03-3444-6161
- 4) 世話人 : 井上松久(北里大学医学部微生物・寄生虫学講座)
- 5) 事務局 : 北里大学医学部微生物・寄生虫学講座内
第87回日本細菌学会関東支部総会事務局 笹原武志
〒228-8555 神奈川県相模原市北里大1-15-1
E-mail : gakkai87@med.kitasato-u.ac.jp
Tel : 042-778-9350, 9349 Fax : 042-778-9350

- 1) 名 称 : 第4回人と動物の共通感染症研究会学術集会
- 2) 会 期 : 2004年11月6日(土)
- 3) 会 場 : 東京大学本郷キャンパス安田講堂
〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1
- 4) 世話人 : 吉川泰弘(東京大学大学院農学生命科学研究科)
- 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
人と動物の共通感染症研究会事務局
高島郁夫(事務局補佐 莉和 宏明)
〒060-0818 札幌市北区北18条西9
Tel : 011-706-5212 Fax : 011-706-5213
Web site : <http://www.hdkkk.net/>

- 1) 名 称：日本顕微鏡学会第49回シンポジウム
- 2) 会 期：2004年11月8日（月）～9日（火）
- 3) 会 場：名古屋大学東山キャンパス
〒464-8603 名古屋市千種区不老町
- 4) 世話人：田中信夫（名古屋大学エコトピア科学研究機構）
- 5) 事務局：日本顕微鏡学会第49回シンポジウム実行委員会事務局
名古屋大学エコトピア科学研究機構ナノマテリアル研究部門
田中研究室内 栗原
〒464-8603 愛知県名古屋市千種区不老町
TEL：052-789-5168,4457,3597 FAX：052-789-3827
E-mail：kensymp@cirse.nagoya-u.ac.jp

- 1) 名 称：第7回日本臨床腸内微生物学会総会
- 2) 会 期：2004年11月13日（土）
- 3) 会 場：リゾートホテルオリビアン小豆島
〒761-4142 香川県小豆島陽ヶ丘
Tel：0879-65-2311 Fax：0879-65-2170
Web site：http://olivean.com/
- 4) 世話人：炭山嘉伸（東邦大学医学部外科学第3講座）
- 5) 事務局：東邦大学医学部付属大橋病院外科学第3講座内 草地信也
〒153-8515 東京都目黒区大橋2-17-6
Tel：03-3468-1251（代） Fax：03-3469-8506
Web site：http://www.jscsim.org/convention07.html
E-mail：sumiyama@med.toho-u.ac.jp

- 1) 名 称：第9回日本エンドトキシン研究会
- 2) 会 期：2004年11月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）
- 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
E-mail：hiro-ito@koto.kpu-m.ac.jp
Web site：http://www2.kpu-m.ac.jp/~firstmed/index.html

- 1) 名 称 : 第 8 回国際エンドトキシン学会
- 2) 会 期 : 2004年11月15日(月)～18日(木)
- 3) 会 場 : 国立京都国際会館 アネックス
〒606-0111 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)
- 5) 事務局 : 第 8 回国際エンドトキシン学会事務局
UENO CONGRESS SERVICE内
〒602-0855 京都市上京区河原町通荒神口下ル西側安田ビル 2 階
Tel : 075-213-7057 Fax : 075-213-7058
E-mail : ies2004@e-side.co.jp
Web site : <http://ies2004.umin.jp>

- 1) 名 称 : 第38回腸炎ビブリオンシンポジウム
- 2) 会 期 : 2004年11月18日(木)～19日(金)
- 3) 会 場 : 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 (記念館事務局)
- 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&Fax : 086-251-8473, 8474
E-mail : syamamoto@pheasant.pharm.okayama-u.ac.jp
Web site : <http://rceid.biken.osaka-u.ac.jp/38Vpara-sympo-2.pdf>

- 1) 名 称 : 第 4 回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会
- 2) 会 期 : 2004年11月20日(土)～21日(日)
- 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
- 4) 世話人 : 相楽裕子 (横浜市立市民病院)
- 5) 事務局 : 国立感染症研究所バイオセーフティ管理室
〒162-8640 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/gakkaiannai.html>

- 1) 名称：平成16年度日本動物実験代替法学会第18回大会
および日本環境変異原学会第33回大会合同大会
- 2) 会期：2004年11月30日（火）～12月2日（木）
- 3) 会場：長崎ブリックホール
〒852-8104 長崎市茂里町2-38 Tel：095-844-2002 Fax：095-842-2330
Web site：<http://www.nagasaki-np.co.jp/company/culture/astopia.html>
NBCホール（長崎新聞文化ホール アストピア）
〒852-8104 長崎市茂里町3-1
Tel：095-844-2412 Fax：095-848-4856
- 4) 世話人：渡邊正己（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科）
- 5) 事務局：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科放射線生物学研究室 渡邊正己、鈴木啓司
Tel：095-819-2460, 2461 Fax：095-819-2459
E-mail：jems-jsaae2004@science-assist.com

- 1) 名称：第34回日本免疫学会総会・学術集会
- 2) 会期：2004年12月1日（水）～3日（金）
- 3) 会場：ホテルロイトン札幌
〒060-0001 北海道札幌市中央区北1条西11-1
Tel：011-271-2711 Fax：011-207-3344
ウェルシティ札幌厚生年金会館
〒060-0001 札幌市中央区北1条西12丁目 Tel：011-231-9551
E-mail：info@hokkaido-koseinenkin.com
- 4) 世話人：小野江和則（北海道大学遺伝子病制御研究所）
- 5) 事務局：第34回日本免疫学会総会・学術集会事務局
北海道大学・遺伝子病制御研究所・免疫生物分野内
〒060-0815 札幌市北区北15条西7丁目
Tel：011-706-5532 Fax：011-706-7545
E-mail：jsi34@scs-co.jp

- 1) 名称：日本性感染症学会第17回学術大会
- 2) 会期：2004年12月4日（土）～5日（日）
- 3) 会場：都市センターホテル
〒102-0093東京都千代田区平河町2-4-1
Tel：03-3265-8211 Fax：03-3262-1705
- 4) 世話人：川島眞（東京女子医科大学皮膚科）
- 5) 事務局：日本性感染症学会第17回学術大会事務局
〒102-8481 東京都千代田区麹町5-1 弘済会館ビル6F
株式会社 コングレ内 鈴木・清水 Tel：03-5216-5551 Fax：03-5216-5552
E-mail：suzuki@congre.co.jp

- 1) 名 称 : 第27回日本分子生物学会年会
- 2) 会 期 : 2004年12月 8 日 (水) ~11日 (土)
- 3) 会 場 : 神戸国際展示場
〒650-0046 神戸市中央区港島中町 6 -11- 1
Tel : 078-302-1020
神戸国際会議場
〒650-0046 神戸市中央区港島中町 6 - 9 - 1
Tel : 078-302-5200
ワールド記念ホール
〒650-0046 神戸市中央区港島中町 6 -12- 2
Tel : 078-302-8781
ポートピアホテル
〒650-0046 神戸市中央区港島中町 6 -10- 1
Tel : 078-302-1111
神戸商工会議所会館
〒650-0046 神戸市中央区港島中町 6 - 1
Tel : 078-303-5804
- 4) 世話人 : 柳田充弘 (京都大学大学院生命科学研究科)
- 5) 事務局 : 第27回日本分子生物学会年会事務局
〒532-0003 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 : mbsj2004@aeplan.co.jp
Web site : <http://www.soc.nii.ac.jp/mbsj/mbsj2004/index.htm>

- 1) 名 称 : 真菌症フォーラム第6回学術集会
- 2) 会 期 : 2005年 1月29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」
〒108-8611 東京都港区高輪 4 -10-30
Tel : 03-3440-1111
- 4) 世話人 : 吉田稔 (帝京大学医学部附属潁口病院 第4内科)
- 5) 事務局 : 真菌症フォーラム 第6回学術集会事務局
株式会社ゴールドデン・チャイルド内
〒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39回緑膿菌感染症研究会
- 2) 会 期 : 2005年2月4日(金)～5日(土)
- 3) 会 場 : ホテルオークラ神戸
〒650-8560 神戸市中央区波止場町2-1
Tel : 078-333-0111
- 4) 世話人 : 守殿貞夫 (神戸大学大学院腎泌尿器科学分野)
- 5) 事務局 : 神戸大学大学院腎泌尿器科学分野 田中 一志、中野雄造
〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1
Tel : 078-382-6155 Fax : 078-382-6169
E-mail : ryokuno-gakkai@med.kobe-u.ac.jp
Web site : <http://jpas-39.umin.ne.jp/>

- 1) 名 称 : 第16回日本臨床微生物学会総会
- 2) 会 期 : 2005年2月4日(金)～6日(日)
- 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 : 一山智 (京都大学大学院臨床病態検査学)
- 5) 事務局 : 第16回日本臨床微生物学会総会事務局
京都大学医学部附属病院検査部 田中美智男
〒606-6807 京都市左京区聖護院川原町54
Tel : 075-751-3480 Fax : 075-751-3758
E-mail : jscml6@kuhp.kyoto-u.ac.jp
Web site : <http://www.congre.co.jp/jscml6>

- 1) 名 称 : 第20回日本環境感染学会
- 2) 会 期 : 2005年2月24日(木)～26日(土)
- 3) 会 場 : 神戸国際展示場
〒650-0046 神戸市中央区港島中町6-11-1 Tel : 078-302-1020
神戸国際会議場
〒650-0046 神戸市中央区港島中町6-9-1 Tel : 078-302-5200
ポートピアホテル
〒650-0046 神戸市中央区港島中町6-10-1 Tel : 078-302-1111
- 4) 世話人 : 守殿貞夫 (神戸大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学分野)
- 5) 事務局 : 神戸大学大学院 腎泌尿器科学分野 田中一志、中野雄造、仁賀奈己幸
〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1
Tel : 078-382-6155 Fax : 078-382-6169
E-mail : kankyou-gakkai@med.kobe-u.ac.jp
Web site : <http://jsei20.umin.ne.jp/>

- 1) 名 称：第35回日本嫌気性菌感染症研究会
- 2) 会 期：2005年3月11日（金）～3月12日（土）
- 3) 会 場：ホテルキャッスルプラザ
〒450-0002 名古屋市中村区名駅4-3-25（名古屋駅前・桜通り）
Tel：052-582-2121 Fax：052-582-8666
- 4) 世話人：鈴木賢二（藤田保健衛生大学第二教育病院耳鼻咽喉科）
- 5) 事務局：藤田保健衛生大学第二教育病院耳鼻咽喉科内
〒454-8509 名古屋市中川区尾頭橋3-6-10 Tel：052-323-5647

- 1) 名 称：第79回日本感染症学会総会
- 2) 会 期：2005年4月14日（木）～15日（金）
- 3) 会 場：名古屋国際会議場
〒456-0036 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：品川長夫（名古屋市立緑市民病院）
- 5) 事務局：名古屋市立緑市民病院
〒458-0037 名古屋市緑区潮見が丘1-77
Tel：052-892-1331 Fax：052-892-6975
E-mai：kansen79@hosp.midori.nagoya.jp
Web site：http://kansen79.umin.jp/

- 1) 名 称：第80回日本結核病学会総会
- 2) 会 期：2005年5月12日（木）～13日（金）
- 3) 会 場：大宮ソニックシティ
〒330-8669 埼玉県さいたま市大宮区桜木町1-7-5
ソニックシティビル5F 財団法人埼玉県産業文化センター
Web site：http://www.sonic-city.or.jp/
- 4) 世話人：川城丈夫（国立病院機構東埼玉病院）
- 5) 事務局：第80回日本結核病学会総会事務局
独立行政法人 国立病院機構東埼玉病院 米丸亮
〒349-0196 埼玉県蓮田市黒浜4147 Tel：048-768-1161 Fax：048-768-5347

- 1) 名 称：日本防菌防黴学会第32回年次大会
- 2) 会 期：2005年5月24日（火）～25日（水）
- 3) 会 場：千里ライフサイエンスセンター
〒565-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2 Tel：06-6873-2010
- 4) 世話人：菅原庸（三重大学名誉教授）
- 5) 事務局：日本防菌防黴学会第32回年次大会 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
Web site：http://www.soc.nii.ac.jp/saaaj/

ラボライフ

笹川研での博士課程

東京大学大学院医学系研究科病因病理学専攻
博士課程4年 祝 弘樹

私は自治医科大学名誉教授中野昌康先生の御紹介で東京大学大学院医学系研究科博士課程に入学し、医科学研究所細菌感染分野の笹川千尋教授のもとで「赤痢菌の三型分泌装置分泌タンパク質IpaBの機能解析」というテーマで平成13年に研究をスタートしました。

入学当時、研究室では実験の基礎的技術を習得する研修期間が設けられていましたが、時間が限られていたうえ有機化学の研究分野出身者だったためにそれらの技術を身に付けるのに非常に苦労したのを思い出します。しかし、日々の実験とそれらの指導を受けることを繰り返すうちに、私もいつの間にか後輩を指導する側になりました。

現在はIpaBの研究を通じて「赤痢菌の感染における細胞周期の停止」というテーマに発展させ日夜研究に取り組んでいます。

研究所では他研究室の学生やポストドクの

ひとたちと医科研病院のチャリティーコンサートのスタッフとして参加したこともありました。博士課程3年目には、総合研究棟、新病院棟のツインタワーが完成し、細菌感染分野も昨年末に総合研究棟に引っ越しました。

時間はすぐに過ぎて行ってしまい、博士論文研究を進めるには多くの時間を費やさねばならないことを痛感させられました。また私が思っていた以上に順風満帆というわけにもゆかず実験結果が思ったように出ないために苦悩する時期もありました。そんな時には笹川教授から「初心を思い出してよ！」と叱咤激励されることもありました。研究室のスタッフの方々とも日々の討論をすることで、最新の分子生物学の実験技術を駆使して研究目標を短期間で達成できるようになってきたと思います。

今後も「初心」を忘れずに、焦らず休まず研究に取り組み、新しい感染の局面を発見し、それを少しでも質の高い論文として完成できるよう努力したいと思います。

Beyond the Laboratory

誤った先入観が

ジフテリア毒素の本態を明かす

元千葉大学教授 加藤 巖

筆者が東京大学伝染病研究所（現在の東大医科研）でジフテリア毒素（ジ毒素）研究をはじめたとき（1954年）、実兄山田守英（故人、元旭川医大学長）が19世紀の生理学者クロード・ベルナル伝記を贈ってくれた。クロード・ベルナルは「生物毒は生命に危害を加える一方、生命現象を解析する道具にもなる」ことを矢毒のクラレを用いて輝かしい業績を残した。その言葉こそ生物毒研究の座右の銘とし、先師・先哲から受けた佳言善句や助言を肝に銘じて毒素研究に励んだ。実験成果の裏に数々の失敗があり、明るい成果やあとひと押しの考え及ばず先を越された残念な経験について誤った先入観に固執したお

かげで失敗つづきのなかからジ毒素の本態を明らかにした喜劇の舞台裏を述べる。

A. 透析結果の明暗： 1) ジ毒素蛋白質の結晶化；1950年代の毒素蛋白の精製は飽和硫酸塩析法と澱粉支持体の帯状電気泳動法によって均一な毒素蛋白をえた。サムナー（1926年）はウレアーゼをはじめて酵素結晶化に成功、1946年ノーベル化学賞受賞、これに刺激されてジ毒素蛋白質の結晶化をいろいろ試みた。筆者は1951年から北大生理学大学院生のとき人工血液の課題で代用血色素の研究をした。ウレアーゼ結晶化よりも80年前に血色素結晶化が報告されヒト血色素はリン酸塩緩衝液を外液とした透析法で結晶化の報告、その追試実験をした経験から温故知新、ジ毒素を市販セロファン紙袋の内部に、外液は飽和硫酸液中で透析をして4℃3時間で大量の菊

花状結晶を認めた(1956年)。当時は独創的な方法でジ毒素を結晶化したことを評価されたが筆者は経験にもとづく透析バッグ法で新しい思いつきではなく、あの頃にすれば「コロプスの卵」に過ぎないと思っている。結晶化毒素によってジ毒素の物理化学的性状や毒作用機構の解析は進められ、ジ毒素は多くの蛋白毒素研究の先導的な役割を果たすようになった。結晶ジ毒素蛋白のアミノ酸分析を当時の濾紙クロマト法でしらべたところ、アミノ酸のスポットと別にアデニンのスポットが認められた。蛋白質専門家はこの結果に興味をもたず汚染の可能性と軽くみていたが筆者は実験の再現性がみられたので結晶ジ毒素はアデニル基と密接な関係があると密かに信じる誤った先入観をもつようになった。

2) 透析によって放出された低分子物質；1958年9月からバベンハイマー教授(P教授)のハーバード大で培養細胞を用いて結晶ジ毒素による蛋白合成阻害を中心に毒作用をしらべた結果、毒素添加後にATPへ³²Pの取り込みが20%減少以外は蛋白合成阻害開始の1時間後まで変化はみられずDNAやRNA合成阻害は蛋白合成が阻害された後に初めてみられ、2時間後には取り込まれた³²Kが細胞外へ放出された。これらのことからジ毒素が細胞膜からエンドサイトシスのときATP~ADPが変動することを見つけたがジ毒素は余りにも細胞内蛋白合成の強い阻害作用の影に潜んで問題にされなかった。しかしながら前述のジ毒素とアデニル基結合の先入観から筆者にとっては見逃すことはできなかった。次いでジ毒素が細胞内蛋白合成系のどの部位をアタックするかを知るため無細胞蛋白合成の先覚であるハーバード大学生化学部門で勉強した(1960年)。P教授は無細胞蛋白合成系が確立されてから取り組む意向のため止むをえず帰国してから直ちにモルモット肝ホモジネートを用いてジ毒素を加え³⁵S-メチオニン(Met)の蛋白質への取り込みをしらべた。³⁵S-Metの取り込みは低かったがジ毒素によって強く阻害されたので当時の無細胞蛋白合成系(PH5分画とマイクロソーム分画)を用いてジ毒素の³⁵S-Met取り込み阻害効果を詳しくしら

べた。50%抑制(ID₅₀)は培養細胞では0.5 μg/mlに対しその50倍量も毒素は必要であった。この結果から細菌毒素は「極めて微量で毒作用」が特徴であるから用いたPH5分画は反応緩衝液で充分透析したことからジ毒素の阻害には透析外液に放出された低分子の共役物質は必要であろうと論じたペーパーをP教授に報告をかねて送った。筆者は低分子物質の探索に誤った先入観、ジ毒素とアデニル基との関係にこだわりAMP、ADP、ATPとCAMPを焦点に検討した(NADは用いた肝細胞にNADaseが存在するので検討をあきらめた)。その結果はジ毒素による抑制を却って減弱させた。それから2年後(1964年)、P教授はHeLa細胞の無細胞系において微量ジ毒素は蛋白合成を阻害し、このとき共役因子としてNADが必要であることを明らかにした。P教授は自分の実験データはよく記憶しており、着想のよさは抜群であった。このNAD(ニコチンアミド-ADPリボース)の発見は透析膜を通り抜ける低分子物質がおそらく経験された「ジ毒素はシトクロムb蛋白」の仮説を忘れずに誤った先入観として呼吸酵素の補酵素NADの着想が見事に的中されたことに感服した。

B. ジ毒素はADPリボシル化酵素の発見：

1967年にP教授のもとで大学院生でいたコリア教授(現在、ハーバード大)はペプチド伸長因子2(EF2)がNAD存在下、ジ毒素によって不活性化される報告をした。これに興味をもたれた早石修教授(当時京大生化学)は本庶佑教授(当時大学院生)の論文としてジ毒素研究をしている筆者と共同研究で解明することにした。NADのそれぞれ異なる部位をアイソトープでラベルしたものとジ毒素およびEF2を加えた無細胞蛋白合成系を用いて解析した。その結果、ニコチンアミドをラベルしたNADのみが酸不溶性部分にアイソトープがみられなかったのでADP-リボースのEF2と共有結合することによってEF2は失活したことを確認し、ジ毒素はNADを基質としてADP-リボース転移酵素活性をもっていることを発見した(1968年)。この仕事の一番の評価はP教授のNAD発見であり、そ

のNAD研究の早石研保有の各部位ラベルされたNADと結晶ジ毒素保有の筆者との共同研究でROUXら（1888年）がジ毒素発見から80年目でジ毒素の本態を明らかにした。

C. 研究成果の評価： 1) 1960年代の若い頃は研究の価値とか善し悪しについて思慮が足りなく若気の至りでとくに教授の発表に辛辣な質問をして先輩にたしなめられた覚えがある。研究の価値を測る絶対的な物指しは存在しないが研究者の見識・立場によって物指しは変わることがある。若い研究者を持つ立場になってからは軽率に他人の研究価値を評価することに慎重になった。歴史は厳正中立な評価をすると信じている。

2) 我が国の生物毒研究者の代表として筆者は文部省科学研究費特定研究に「生物毒の基礎的研究とその応用」の課題名で申請書を作成した（1981年）。文部省科学審議官は生物毒は当時、社会問題の公害毒と毒仲間としか認識しておらず、申請書の構成員では所属研究機関大学序列を重視している点で再検討するよう助言があった。さらに特定研究審査委員は分子生物・生化学の花形研究者が多く生物毒の理解に乏しく採否の評点は悪かった。幸いにも生物トキシン研究者85名で1983年から3年間特定研究を行いその成果を830頁の報告書にまとめた。現在、文部科学省の「トップ30」構想をみて筆者が経験した特定研究採択審査について審査委員の選考と審査の不透明性とくに従来の大学序列を意識した評価や有名研究者がいるところの研究を配慮したような疑問をもった前車の轍を踏まない評価であって欲しい。

D. 毒素の老狩人の伝言：クロード・ベルナルの言葉と先師・先哲の佳言善句と向きあって温故知新の良き伝統・風習を再生して毒素の本態を探ってきた。この経験から若い研究者に伝言したいことは新しい実験に挑戦すればいやでも失敗が多い。起こってしまった失敗を学び再び新たな挑戦することこそが進歩の源となり、このように継続と涵蓋がなければ独創も飛躍も生まれないことを心に留めて頂きたい。

日本細菌学会関東支部

平成16年会 第二回評議員会

議事録

日時：7月2日 午後4時から5時半

場所：国立国際医療センター

国際医療協力局地下1階

レセプションルーム

出席：加藤秀人、神谷 茂、川本 進、
北里英郎、切替照雄（代：濱端 崇）、
熊沢義雄（代：滝本博明）、
小出幸夫、寺嶋 淳、柳川義勢
欠席：荒川宜親、落合邦康、関 啓子、
八尋錦之助、西山彌生

1. 各委員会の活動報告

（編集委員会）

「関東支部ニュース」第43号を発行した。「関東支部ニュース」編集に際しては、各コーナー執筆者の人選に苦勞するため、評議員に推薦してほしい旨お願いがあった。

（学術集会委員会）

支部総会で優れた発表を行ったものに対し学術集会賞（仮）を授与することが報告された。本評議員会で賞状と図書券（5万円）を授与することが承認された。審査員は支部会長、支部総会長、評議員会編集委員長、評議員会学術集会委員長、評議員会活性化推進委員会長の5名で公平に審査することが確認された。尚、賞の名称と審査表については支部会長と評議員会学術集会委員長との間で検討・決定することとなった。

2. 第87回日本細菌学会関東支部総会の進捗報告

北里評議員より、当該総会の準備が順調に進んでいる旨の説明があった。

3. 北海道・東北支部との合同総会開催について

北海道・東北支部との合同支部総会開催について議論された。「合同支部総会開催に興味を見いだせない」との意見も出されたが、今後開催される支部総会において北海道あるいは東北支部総会長と関東支部総会長の間で話し合を持ち、合同支部総会開催の可能性を探ることが確認された。

4. その他

日本細菌学会より2004年度支部支出金および支部会費の送金があったことが報告された。

【編集後記】

今回も関東支部会員ばかりでなく会員外のいろいろな方にご執筆をいただきました。Beyond the Laboratoryでは、元千葉大学教授加藤 巖先生に先生ご自身のジフテリア毒素研究の足跡を中心にご執筆頂きました。世界をリードし続ける日本の毒素研究のリーダーとして、ROUXがジフテリア毒素を発見してから80年目にあたる1968年に、先生ご自身がこの毒素の本態を発見されるまでの詳細を圧倒されながら拝読させて頂きました。先生は本文中で「喜劇の舞台裏」とご謙遜されておりましたが、科学の本質を解明できる研究者の生き様を垣間見ることができる大変貴重な玉稿を頂きました。今回のフォーラムは、「細菌感染と慢性疾患」というテーマで、慶應大学教授日比紀文先生と高石官均先生に細菌感染と慢性炎症腸疾患、国立国際医療センター部長上村直実先生にヘリコバクターピロリと慢性胃炎および胃癌についてご執筆頂きました。慢性炎症腸疾患に関しては、細菌学としてまだまだやらなければいけない研究テーマがあふれていることを学びました。上村先生ご自身の臨床データの見事さにあらためて感嘆致しました（先生に一度ご診察頂こうかなと、本気で考えてしまいました）。歯周病原性細菌と全身性疾患との関連性に関して神奈川県立歯科大学の梅本俊夫先生に、様々な角度

からまとめていただきました。レンサ球菌感染症と全身疾患の関係について、東京女子医科大学講師菊池賢先生には、詳細に記載していただきました。ご執筆頂いた内容は、いずれも細菌学研究を身近に考えている我々に大きなインパクトを与えるものでした。研究所紹介では、長く関東支部会を支えてきて頂いている東大名誉教授金ヶ崎史朗先生に、取締役社長の立場から先生が設立されたエフェクター細胞研究所をご紹介頂きました。先生の長年のご研究をどのように産業化していくのか興味深く拝読させて頂きました。ご執筆いただいた方々や情報をご提供頂いた方に御礼申し上げます。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44号

(2004. 10. 25)

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
