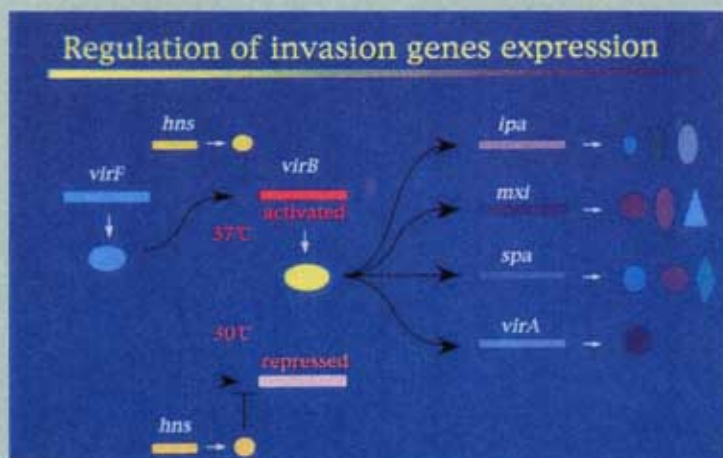
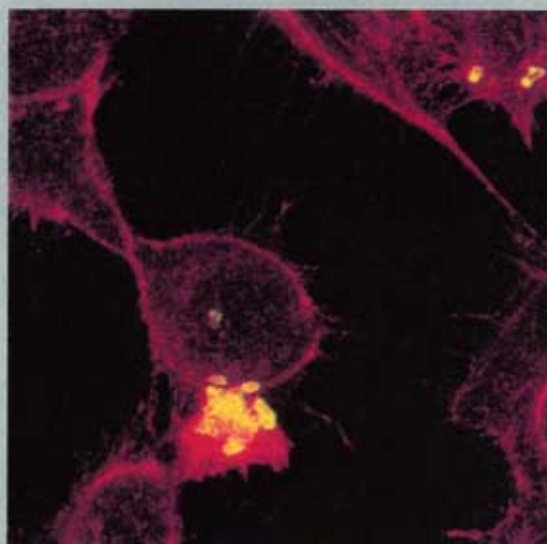
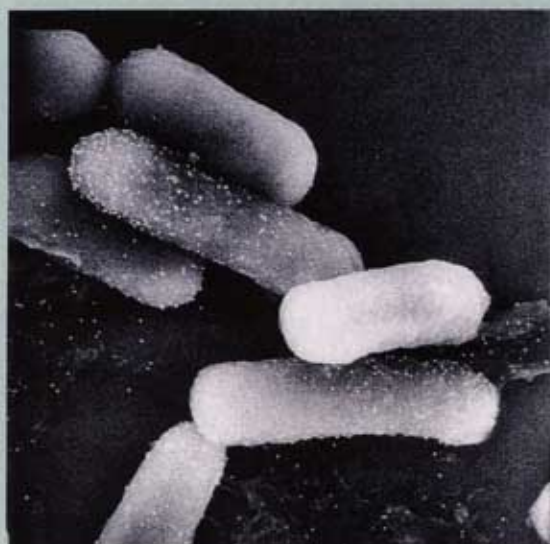




赤痢菌の発見と病原因子の解明

今からほぼ100年前、細菌性赤痢の起因菌である赤痢菌は、伝染病研究所設立5年目（明治30年）に志賀潔により発見された。赤痢菌の発見第一報として世界に知られ、病原細菌の属名に日本人の名が冠された唯一の例となった。今、その病原性の実体が、細菌研究部の手により分子のレベルで明らかにされようとしている。

（左上）赤痢菌体表層に発現した病原因子の1つを走査型電子顕微鏡で捕えた。

（右上）菌体表層の病原因子の作用により宿主細胞にアクチン重合を促し、細胞内へ赤痢菌が侵入する瞬間を共焦点レーザー顕微鏡により捕えた。

（下）病原性遺伝子の発現調節。ヒト体温を感知し協調的に発現する赤痢菌の細胞侵入性遺伝子群。

一筆啓上

細菌研究部教授

吉川 昌之介



何も効かない。ワシントンにある在郷軍人病院の感染症専門医は57歳の患者に一つ、また一つとありとあらゆる新しい抗生物質を試したが駄目であった。血中に溢れた腸球菌どもは抗生物質では驚きもしなかった。ある朝、医師は勇気を出して静かに告げた。「もう使える抗生物質はありません。二十世紀の奇跡の薬、抗生物質は菌に負けました。」数日後、患者は死んだ。

これは本年3月28日付ニューズウィーク国際版からの部分抄訳である。表紙には「抗生物質：奇跡の薬はもはや終わりか？」と書かれ、表紙一杯に描かれた抗生物質の入った瓶には「御注意：この薬はもう殺し屋細菌には無効です」と書いたラベルが張られていた。勝利宣言をしたのは少し早まったようである。医学が細菌感染症に勝利したと思ったのは幻想であった。

かつて人類の最大の病苦は感染症であった。伝染病の猛威の前に一つの大陸が廃虚と化した。人類の偉大な努力は、今、こういう姿をすっかり変えてしまったように見える。大学では伝染病の講義などはおざなりになり、病原細菌学者も感染症学者も一人もいない医科大学や医学部が出現している。腸チフスや赤痢の患者すら診たことのない医師がどんどん生まれてくる。彼らはもはや伝染病や感染症などに学問的情熱を示さないし、ヒューマニズムの対象を求めようとはしない。

このような傾向は、一面において慶賀すべきことかも知れない。しかし、この地球上から病原菌は姿を消してはいない。結核菌感染者の数はコッホが結核菌を発見したときよりも今の方がはるかに多い。コレラの流行はその規模において歴史の記録を書き変えている。今、先進国にすら細菌感染症の復活の兆しが見える。

人間と細菌の戦いは生物間の生存競争である。細菌といえども宿主の生体防御機構から逃れ、あるいは戦うために絶妙な進化をする。日本のような国では、長い間伝染病が発生しなかったために、多分、人間と細菌の戦いの歴史において人類がかって経験したことのない無防備の事態がやって来る。

抗生物質はかつては死に至る病であった細菌感染症を征服したという名声を得た。しかしここでもまた細菌の世界に大がかりな進化が起こりつつある。細菌は進化して、耐性菌に化けた。

米国微生物学会の会誌によれば、多くの製薬企業は抗生物質の開発から早く手を引きたがっているという。臨床試験中の抗生物質の中には種類の違う新しいものはもうない。いまや細菌感染症が命にかかわる病気となり、傷は決して治らなくなつて、奇跡の薬はその時代の幕を閉じた(ニューズウィーク)。

以上は抗生物質への盲目的な信仰と無批判な濫用によってすっかり忘れられてしまった細菌感染症の恐ろしさを警告するために、定年を控えての私の遺言のつもりで出版を予定している「中公新書」のあとがきから縮小・転載したものである。

細菌研究部の紹介



細菌研究部では、細菌病原因子の遺伝構造、蛋白機能、遺伝子発現調節、および感染宿主細胞との相互作用を分子レベルで解析し、感染成立に果たすそれらの役割を明らかにすると同時に、その知見を予防と診断に役立てることを目標にしています。私たちは研究の中心を赤痢菌にしていますが、同時に劇症感染症起因菌、例えば炭ソ菌から比較的病原性の弱い口腔病原細菌なども、多くの人が研究室を訪れ共同研究として活発な研究を行っています。これらの共同研究では幸いにも、国際的に注目される成果も得ることができましたが、またこれを通じて、現在日本の病原細菌学の若手を代表する多くの研究者を育てることができました。また9月に留学から戻った岡田信彦助手は、劇症溶連菌症の原因菌であるA群溶連菌の研究を開始しました。一方病原因子の研究成果を応用して、これまでにPCRを用いた分子疫学にも力を注ぎ、最近特に注目されているランダムプライマーを用いたPCRによる菌の感染ルートの追跡調査では、その成果が期待されています。

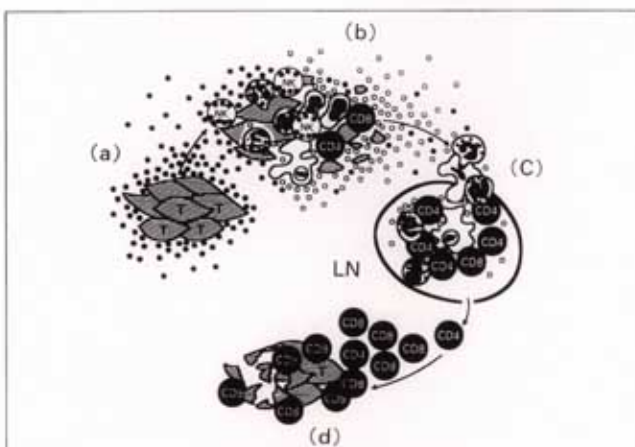
さてこの機会に赤痢菌の研究を少し紹介します。本誌の表紙でも触れましたように、本菌は志賀潔により発見され、以来一世紀を経た今日我々の周りからは細菌性赤痢は制圧されましたが、発展途上国では今も年間一億人以上の人が罹患し、60万の死者を出しています。その多くは低栄養状態下にある乳幼児で占められています。事実最近のルワンダ難民キャンプで見られたコレラと赤痢の惨事でも、多くの若い命が犠牲になっています。近年多剤耐性プラスミドの拡散やニューキノロン耐性赤痢菌も増加し、さらにまだ有効なワクチンも作られていません。この赤痢菌は回腸上皮に食作用を誘発し細胞内へと侵入します。その後腸上皮細胞内で活発に増殖し、やがて周囲の上皮細胞へ感染を繰り返し、これによって腸管に炎症、潰瘍を引き起こし粘血性の激しい下痢を生じます。この間、菌は上皮間感染を繰り返し基底膜下に及ぶことはありません。赤痢菌がこの様な感染様式をとる理由はまだよく判りませんが、赤痢菌病原性の研究は、その予防への応用と共に、細菌が哺乳動物細胞へ侵入し拡散すること、またこの間の宿主防御機構からの回避といった、細菌と宿主の感染に於ける基本的な相互作用を調べる材料としても、たいへん便利なモデルとしても広く知られています。というわけで、赤痢菌はサルモネラ、エルニシア、リステリアなどの細胞侵入性細菌と共に、現在欧米でも最も詳しくまた激しい競争が展開されている細菌です。細菌研究部では、菌の細胞侵入機構、上皮細胞質内に於ける菌と細胞骨格線維の相互作用、また病原性遺伝子発現調節等の研究で大きな成果を挙げています。これらの研究を応用して、現在ワクチン株を独自に開発し、その効果をサルを用いて検討しています。赤痢菌病原性因子の研究と共に、今後は我々の周りで大きな問題となっている日和見感染症や人畜共通感染症起因菌の研究をさらに拡充してゆきたいと願っています。

Clinical Research Ward

腎がんに対する遺伝子治療を 倫理審査委員会へ申請

米国を中心に予想をはるかに超える勢いで遺伝子治療／遺伝子マーキングの臨床研究が進んでいます。1994年9月現在、米国NIHの組換えDNA諮問委員会(RAC)で認可されたプロトコールは81と急増し、実際に遺伝子の投与を受けた患者数は既に200人を突破しています。

一方、我が国においても漸くガイドラインが整備され、遺伝子治療に積極的に取り組む動きが活発になってきました。医科研病院でも、米国Somatix社との共同研究として、多施設による腎がんに対する遺伝子治療臨床研究の準備が共通プロトコール検討委員会(委員長:浅野病院長)において進められてきました。医科研病院以外には、国立がんセンター、順天堂大、筑波大が参加し、癌研も研究面でサポートします。そして本年7月に【転移性腎細胞癌患者を対象とするGM-CSF遺伝子導入自己複製能喪失自家腫瘍細胞接種に関する多施設共同臨床第1相試験】(総括責任者:浅野病院長、主任研究者:谷講師)が医科研の倫理審査委員会に提出されました。方法は、進行性腎がん患者から腎臓を摘出し、がん細胞をSomatix社へ空輸します。そこでがん細胞にGM-CSF遺伝子が導入され、さらに放射線照射したものが患者のいる施設に返送されます。これを患者の皮下に



サイトカイン遺伝子導入による癌に対する免疫遺伝子治療

いわゆる“がんワクチン”として接種するというもので、腎がんに対する免疫反応が惹起されることを期待したものです。

多施設共同研究にしたことについて浅野病院長は、「遺伝子治療はできるだけオープンに進めたほうが社会的に受け入れられ易く、これが望ましい形だ」と語っています。

この遺伝子治療が実際にスタートするまでにはまだ紆余曲折がありそうですが、先端医療を担う立場にある医科研病院がこの分野の牽引車になることを期待したいと思います。(小澤敬也)

VISITS

学友会セミナー

日時	演者		演題
6月14日	Dr. Steve Lynch	Princess Alexandra Hospital	ブリスベンにおける肝移植の現状と展望
6月17日	福田 穰 教授	東京大学医学研究所 細胞生物化学研究部	細胞の分化と癌化における細胞表面糖鎖の役割
6月23日	川上 敏明 医学博士	La Jolla Institute for Allergy and Immunology	PHドメインの機能とマスト細胞の活性化
7月4日	西條 幸男 博士	東京都臨床医学総合研究所	未分化細胞に特異的な転写因子Oct-3の解析
7月4日	Dr. H. Bartsch	Deutsches Krebsforschungszentrum	DNA adducts as critical lesions in carcinogenesis: Recent low level estimations in exposed humans and mechanisms
7月12日	Dr. Franz Oesch	Institute of Toxicology University of Mainz	Role of individual enzymes in the control of genotoxic carcinogens
7月13日	Dr. W. L. Chan	Department of Virology Medical College of St Bartholomew's Hospital	AIDS Vaccine Development Using the SIV Macaque Model
7月15日	飯塚 成志 氏	University of Colorado Health Sciences Center	Cap-Dependent and Cap-Independent Translation of mRNAs in Cell-Free Extracts Prepared from Saccharomyces cerevisiae
7月19日	Dr. Joseph Shlomai	Hebrew University of Jerusalem	A telomere-like sequence as a regulatory element at the origin of replication of trypanosomal kinetoplast DNA
7月20日	宮園 浩平 博士	Ludwig Institute for Cancer Research (Sweden)	Multiple receptors for TGF- β , activin and bone morphogenetic proteins
7月22日	佐辺 寿孝 博士	京都大学ウイルス研究所	細胞基質間接着と蛋白質チロシンリン酸化
7月25日	Dr. Neal S. Young	Chief, Hematology Branch; National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institutes of Health	Recent Advances in the Study of Parvoviruses
8月1日	Dr. Heiner Niemann	Director, Federal Center for Virus Diseases of Animals	Clostridial neurotoxins: New tools to study secretion
8月4日	Dr. Enrico Garattini	Molecular Biology Unit Centro Catullo e Daniela Borgomainerio	Leukocyte alkaline phosphatase, a marker for the terminal differentiation of the acute promyelocyte leukemia blast. Molecular mechanisms of induction.
8月9日	百枝 幹雄 博士	東京大学産婦人科	B19パルボウイルスの転写調節—特に転写調節因子YY1の意義について
8月9日	富村 耕一 博士	名古屋大学第一内科	パルボウイルス (B19, AAV) とその遺伝子治療への応用の可能性
8月12日	Dr. Cecilia Cheng	Staff Investigator Aaron Diamond AIDS Research Center	Pathogenesis of Infection by the Human Immunodeficiency Virus

EVENT

第10回国際エイズ会議

感染免疫内科

木村 哲

第10回国際エイズ会議は塩川優一順天堂大学名誉教授を組織委員長とし、8月7日から12日まで、約130か国から12,000人の参加者を得、パシフィコ横浜で盛大に行われた。これは日本で開催された国際会議では最大規模のものであり、世界のみならず日本での関心の高さも反映し、開会式には皇太子殿下ならびに妃殿下のご臨席を賜り、また村山総理大臣の参加も得られた。最近患者・感染者が急増しているアジアで初めての国際エイズ会議と言う点でも意義深いものであったと言える。

10周年記念講演ではMontagnierやGalloの講演をはじめとして10題、plenary sessionが27題、round tableが27セッション（約80演題）、口演演題が約600題、ポスター発表が約3,000題と、非常に多くの発表があり、熱心な討議が行なわれた。

各演題は大きくA基礎、B臨床、C疫学、D社会・倫理の各分野に分けられていたが、共通部分も多いことから、各分野の専門家が一緒に討議する場面が多かった。これらの中で最も注目されたのは、HIV感染にも拘らず10年前後にわたり免疫不全が現れず、病態が安定している所謂、long-term non-progressor (long-term survivor) に関する解析の進歩であろう。この点についてはDr. A.S. Fauci、Dr. D. Ho、およびDr. J.A. Levyがかなりの時間をさいて詳述した。結論的には、long-term non-progressorではprogressorに比し、CD



plenary sessionで講演するDr. D. Ho(横浜)

8細胞のHIV複製抑制作用が強いこと、中和抗体活性が高いこと、HIV自体も*nef* geneには大きな変異はないが複製のスピードが遅い特徴があることが明らかにされ、一方、non-progressorのCD4細胞のHIV感受性にはprogressorのものと差がないことが示された。これらの事実は今後、AIDS発症予防法の開発に活用されて行くであろう。

これ以外にも、新しいHIV-1サブタイプOの詳細、抗HIV薬の併用療法の有効性、AZTによる母子感染の抑制や初感染時の進行抑制効果、ワクチン療法、遺伝子治療など興味ある演題が多数発表され、飛躍的發展はなかったものの、着実な進歩がみられた学会であった。

大学院セミナーをめぐって

生物物理化学研究部

小林 一三

この月曜のセミナーシリーズは、毎年医科研内の大学院生に配られたアンケートに基づき第4常置委員の教官がテーマを決め講師を選任する形で運営されている。これは、もともとこのセミナーの運営主体が大学院生であった、あるいはその意向が強く反映される形で運営されていたことによるものである。以前は講師毎に担当の大学院生が決められ、一シリーズ毎に講義内容を文章化して図とともに本にまとめられていた。

さて今年のテーマ「ゲノムの統合性と生命現象」について以下に解説する。

「遺伝子とは、あるいはゲノムの遺伝情報とは何か、なぜそれはそこにあるのか」という問題は、じつは解けていない。トランスポゾン、イントロン、偽遺伝子の発見は、「遺伝情報は蛋白の機能の設計図であり、蛋白質は細胞あるいは個体の機能をなす」という見方が真理の一面にすぎないことを教えた。すくなくとも

これらのDNA情報は、「なにかの役に立つ」からいるのではなく、「たまたまそこに居る、あるいはそこに居たいからそこに居る」。そして居なくならないでそろって増えていく。ウィルスがそのもっとも明快な例である。これらの「利己的な遺伝子」の群が互いに手をつないだり、ほかの群に割り込んだりする。エイズウィルスのようなレトロポゾンの「感染」のばあいのように。これらの遺伝情報という主人公が存続したいから、そのために機能をもつ蛋白ができていく、このほうが真理に近いかもしれない。遺伝情報という「生き物」は、非常に不思議な生き物である。なぜそれは生きていけるのか。とくに、ヒトの遺伝情報のほとんどのように、それがなにも機能をもっているようには見えないうきに、この問題がはっきり見えてくる。今回のシリーズがそういうことを考える手がかりになれば幸いである。

ADMINISTRATION OFFICE

補正予算などによる工事

昨年以來、医科学研究所構内は、施設あるいは設備の新築や更新工事が連続しており、騒音やほこりのほか、業者の車両、器材などの往来がひんぱんに繰り返され、落ちつきのない環境となっておりますが、予定どおり工事が進捗すれば、今年度末には建築的な部分は一通り完成となり、以前の静寂が復元されることとなりますので、今しばらくのご辛抱をお願いする次第です。

これ等、一連の新築や更新は、主として昨年度措置された補正予算により施工されているものであり、長い間の要求や願望が思いがけない形で実現されつつあります。

ただ、予算措置が唐突であったことから、工事仕様の取り纏めや、工程の調整、工事図面等の作成、契約事務等の対応には並大抵でない心身の苦しみがあったことも事実です。

しかしながら、教育、研究、診療等に反映されるメリットを念頭に、これからもできる限り頑張りたいと思いますので、どうかご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

ご参考までに、平成5年度の補正予算により施工されている事項を掲げましたのでご覧ください。

なお、一連の工事等に関し、仕様の検討や資料の作成にあたって、各研究部門、施設の皆さんには、大変ご面倒をおかけしましたが、その都度のご協力、本当にありがとうございました。

平成5年度補正予算などによる構内工事

＜事項＞

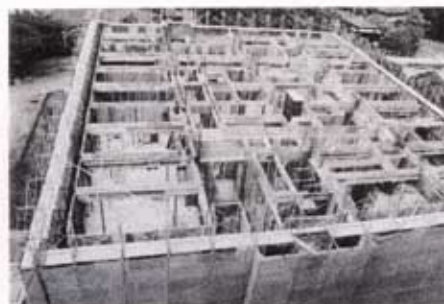
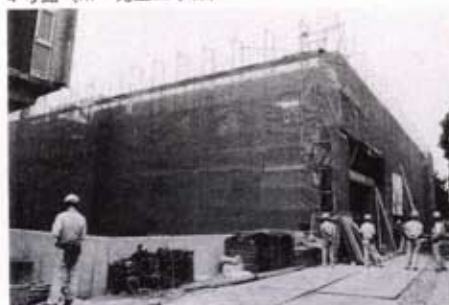
1. RI・発生工学棟新築 4,300㎡ (平成5～6年度)
2. 実験動物研究施設冷凍機更新
3. 診療棟冷凍機更新
4. 1号館病室内空調装置(屋上外調機)更新
5. 特別高電圧・受変電設備(基幹整備)

6. 看護婦宿舎改修・改築(32戸)
7. 患者にやさしい大学病院施設の充実(外来・病棟改修)
8. 電話交換機更新(ダイヤルイン化)
9. 自動火災報知設備更新
10. 1号館屋上防水工事
11. サイクロロン棟改修

工事現況

H6.9 現在

4号館(RI・発生工学棟)



地下1階及び1階のコンクリート打ちが終了し、2階の型枠立ち上げ中。

総合防災訓練

9月1日「防災の日」にちなみ、総合防災訓練及び東京都総合防災訓練「病院に於ける地震防災訓練」が約50名の参加で以下のような内容で行われました。

1. 広報活動
 - (1)院内放送 11:00
 - (2)防災訓練放送 13:30
2. 防災委員、病院防災対策委員の召集 13:30～14:00
3. 初期消火実地訓練 14:00



International Conference On Human Retrovirology: HTLVに参加して

病理学研究所

帯刀 誠

この度、幸いにも医科学研究所国際交流基金の助成を受けて、5月14日から19日にかけてアメリカ、ニュージャージー州で開催された6th International Conference On Human Retrovirology: HTLVに参加する機会を得ました。

このConferenceは、Human Retrovirusのなかでも特にHTLV (Human T-lymphotropic Virus) に関してその基礎的、臨床的研究についての国際的な情報交換を目的に、International Retrovirology Associationによって2年毎に世界各国で開催されてきました。前回(1992年5月)の熊本に次いで今回は6回目の開催で、私自身は熊本に次いで二度目の参加となりました。

周知の通り日本、とりわけ九州、沖縄はHTLV-1のendemic areaであり、HILVに関する基礎的、臨床的研究の分野では、当研究所の諸先生方をはじめ日本人研究者の業績は世界で高く評価されてきております。このためこの学会は国際会議のわりに日本人研究者の占める割合が高く、国内の諸学会で馴染みの顔ぶれのために同窓会的印象を持ちましたが、2年毎の国際会議とあって、その発表内容が新鮮で、また質疑応答は実に率直であると感じました。

学会の内容は疫学、ウイルス学、免疫



ヤング・フランチーニ博士夫妻宅にて

学、分子生物学、臨床・診断学、実験動物学のそれぞれのセッションに区分され、合計40のplenary sessionと約120のposter sessionから構成されており、今回は幸運(?)にも分子生物学のplenary sessionの場で発表させていただきました。

全体的にはHTLV-2についての疫学や病原性についての認識以外に、HTLVの病因に深く関わるいくつかの新しい知見を得ることができました。HTLVの分子病理学を研究テーマにしている私にとってこの点が最大の収穫と言えるでしょう。具体的な内容については紙面の都合上省略させていただきますが、興味をお持ちの方はAIDS research and human

retroviruses 1994;10:433-510を参照していただけると幸いです。

また、学会終了後はNIHのRobert C. Gallo博士の研究室を訪れ、夜はG. Franchini, N. S. Young博士夫妻、A. Gessain博士、Klotman博士夫妻らとお酒を交え、楽しいひとときを過ごしたのもよい収穫(?)となりました。(写真)

最後に、本基金の設立および運営に携わってこられました全ての方々に厚く御礼申し上げます。また、今後も引き続きこの基金の助成によって一人でも多くの若手研究者が、海外で開催される国際会議に出席し発表、討議できる機会が得られることを願って止みません。

編集後記

2号の新病院長あいさつに続き、今回研究部の紹介がスタートしました。第1回は細菌研究部です。医科研では伝染病研究所の設立以来この分野において、表紙にもあります赤痢菌の発見をはじめ多くの業績をあげてきました。吉川教授の言われる通り、感染症の脅威は決してなくなる事はありません。この様な感染症や癌、そしてこれらに対する生体防御機構についての伝統ある研究に加え、情報伝達、神経、ゲノム

解析など医科研の新しい研究活動を紹介していく予定であります。

創立記念日の第1号以来、多くのご批判や激励(これは少ない)を頂いて参りました。医科研NOWは内部の相互理解と外部への紹介という少々欲張った企画であります。皆様の建設的なご意見により内容の充実を図りたいと編集室一同考えております。ご協力どうぞ宜しくお願い致します。

④