



Master's Lectures – 20

私の感染症研究の一貫性と本質

国立感染症研究所名誉所員

わた なべ はる お
渡 邊 治 雄
Haruo Watanabe

はじめに

今迄の研究生活を振り返る機会を頂いたので、簡潔に振り返ってみたい。

I. 大学院時代； 薬剤耐性遺伝子の欠出の研究

1970年代は分子生物学が隆盛の時であった。医学部4年のころ、「遺伝子と病気」に興味を抱きワトソンの「遺伝子の分子生物学」を仲間と輪読していた。そのころ、遺伝学を学びアメリカ留学から帰国されたばかりの橋本一先生（当時は群馬大学医学部微生物学教室助教授）の講義に惹かれ、微生物学教室に遊びに行ったのが、この道に入るきっかけとなった。医学部卒業後、1年間の内科研修を終えた後、1976年に微生物学教室の大学院生となり、薬剤耐性遺伝子の欠出メカニズムの研究をすることとなった。当時の三橋進教授が率いる微生物学教室は、薬剤耐性の研究で世界をリードしており、耐性菌のコレクションにおいても優れていた。わが国はニューキノロン系、セファロスポリン系薬剤などの新薬開発において群を抜いており、それら新薬に対する耐性菌の研究をするために製薬企業から多くの研究者が派遣されてきていた。三橋研は今でいう“産学協同研究”の走りの場であった。また、三橋先生が主催する「薬剤耐性菌シンポジウム」に招聘された海外からの一流の研究者と交流できる機会が、新米の研究者であった私には大きな刺激にもなった。

大学院のテーマとして、*Salmonella* Typhimurium が保持するプラスミド上の薬剤耐性遺伝子群 (Tc, Cm, Sm, Su) の欠出が高頻度に行われることの要因の解析を行った。その結果、薬剤耐性遺伝子群 (r-determinants) は挿入配列 (IS 配列) を介した組み換えによって起こっており、それは新規の染色体上遺伝子 *dor* (deletion of r-determinants) の機能に支配されていることを明らかにした。この成果が当時、細菌学の一流雑誌である *Journal of Bacteriology* に受理されたとの通知を得た時は無上の喜びであったことを鮮明に覚えている。一端そのような喜びを味わうと研究の道から抜け出せなくなるもので、臨床には戻らず基礎研究者の道を歩むことになった。

II. 国立公衆衛生院時代； 赤痢菌のO-抗原プラスミドの研究

1980年、大学院の修了とともに、三瀬勝利先生に誘われ、東京白金台にあった国立公衆衛生院（現国立医療科学センター）微生物学部細菌学研究室の研究員として就職した。国立公衆衛生院は厚生省管轄の公衆衛生に関する教育・調査研究機関で米国ロックフェラー財団から寄贈された荘厳な建物内に存在していた。その敷地内には東京大学医科学研究所があり、吉倉廣先生、吉川昌之先生らと交流できる機会もあり、非常に刺激を受ける場でもあった。また、当時はおおらかな時代であり、三瀬先生をはじめとしてウイルス研究室の中島捷久先生、植田昌宏先生らと夕方には建物の地下にある卓球台でひと汗流してから研究を続けるのが常であった。公衆衛生院は保健所、地方衛生研究所（地研）の方々の研修の場

でもあり、そのことが後に国立予防衛生研究所（予研）に1997年に国立感染症研究所（感染研）に名称を変更しに転任した時に地研等の研究者との繋がりの基となった。

1982年に吉川昌之介先生の紹介で、ジュネーブ大学のK.N.Timmis教授のもとに留学する機会を得た。世界は細菌の病原性の分子遺伝学的研究の曙であり、私も赤痢菌の病原性の分子遺伝学的解析を始めることとなった。課題は赤痢菌の産生する志賀毒素の精製を行うことであったが、それだけでは飽き足らなかった。志賀赤痢菌を培養している過程で、形状の異なる菌が現れることに気づき、詳細に調べると志賀赤痢菌のO-抗原が欠出している株であった。その責任遺伝子の所在の解析を行い、志賀赤痢菌が保持する6-Mdaのプラスミドにあることを明らかにした。帰国後もその仕事を続け、志賀赤痢菌の病原性には、菌の組織細胞侵入性に関与する140-MdaとO-抗原産生に必要な6-Mdaのプラスミドの少なくとも2つが必要なこと、および赤痢菌のA～Dの4群のそれぞれが保持する120-140Mdaのプラスミドは菌の細胞侵入性の機能に関して相互交換可能であることを明らかにした。

Ⅲ. 国立予防衛生研究所細菌部室長時代； 赤痢菌の細胞侵入性の研究

1985年、予研の和気朗細菌部長に誘われて、細菌部第二室長になった。業務として当時使われていた死菌コレラワクチンの国家検定があった。当時は注射型の全菌体死菌ワクチンが任意接種として使われていたが、今考えればコレラの防御には粘膜免疫が重要であり、死菌ワクチンの効果は不完全であった。後にわが国でも注射型全菌体死菌ワクチンが製造されなくなったが、この経験はワクチンの問題に関心をもつ機会としては重要なものであった。

赤痢菌の研究として、細菌部の中村明子博士との共同研究において、Tn3トランスポゾンを用いた変異株作成により、D群ソネ型赤痢菌の120Mdaプラスミド上の細胞侵入性に必要な遺伝子を明らかにして論文として報告した。また、新規に入所した加藤潤一博士と、新たにF因子由来のcosmidクロー

ニング系を作成し、大腸菌K-12株に細胞侵入性を付与できる約30-kbの領域を同定することに成功した。これにより赤痢菌を使わずとも、*E.coli* K-12株を使うことにより細胞侵入能を解析できることになった。

その後の赤痢菌の研究としては、赤痢菌の細胞侵入性の遺伝子群の発現調節の解析を行い、中山周一博士、三戸部治郎博士らとともに以下のことを明らかにした（図1）；1）2成分制御系（CpxA-CpxR）のCpxAが外界の環境因子を感知し、CpxRがリン酸化されると活性型になる。2）活性型CpxRが*virF*の転写を促進し、VirFがInvEの発現を高める。InvEはIpa等のエフェクター分子の発現を促進し、作られたエフェクター分子が宿主細胞に作用することにより赤痢菌が上皮細胞内に侵入できるようになる。3）一方、温度や浸透圧などの外界因子の条件により*invE*-mRNAはRodZ, Hfq分子に結合し、mRNAを不安定にされることにより、*invE*以下の発現を迅速に負に制御する。赤痢菌は腸管内の環境を感知し、細胞侵入に関与する遺伝子群の発現を巧妙に制御し、腸管上皮細胞内への侵入の調節を図っていることを明らかにした。

Ⅳ. 国立予防衛生研究所（感染研）細菌部長時代； 種々の病原菌の病原性の研究の開始、 地方衛生研究所とのネットワークの構築

1988年、定年退官した和気部長の後任として細菌部長に選任されたのが37歳の時であった。この当時は予研全体として（日本全体としても感染症は終わったとの認識が強かったように思われる）、細菌感染症よりもウイルス（HIV、肝炎など）、免疫、生物化学の方にシフトする傾向にあり、細菌専門の部は細菌部のみとなっていた。予研は公衆衛生学的に重要な細菌感染症のコントロールの砦であるべきとの考えの基、研究体制の再構築を図ることにした（若かったので気負いだけは勝っていたのかもしれない）。1990年代から浮上してきた新たな細菌感染症に対応するための研究体制を重点化させた；新規の食中毒菌として現れてきた腸管出血性大腸菌、“人食いバクテリア”として出現してきたレンサ球菌、

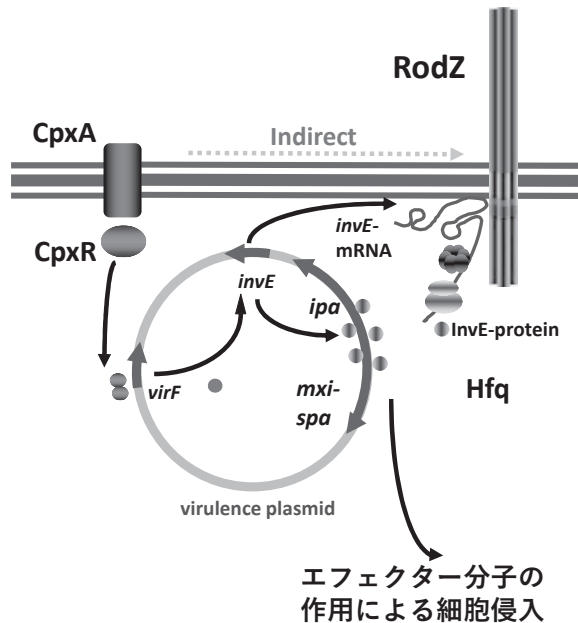


図1 赤痢菌の細胞侵入性遺伝子群の発現制御

1. CpxAが外界の環境因子を感知し、CpxRがリン酸化されると活性型になる。
2. 活性型CpxRが *virF* の転写を促進し、VirFが *InvE* の発現を高める。InvEはIpa等のエフェクター分子の発現を促進し、作られたエフェクター分子が宿主細胞に作用することにより赤痢菌が上皮細胞内に侵入できるようになる。
3. 一方、温度や浸透圧などの外界因子の条件により *invE*-mRNAはRodZ, Hfq分子に結合し、m-RNAを不安定にされることにより、*invE* 以下の発現を迅速に負に調節する。

新たな肺炎の起炎菌としてのレジオネラ、再興感染症として出現するかもしれない髄膜炎菌など。これらの研究をする場合に、まずは現状を把握する必要があるとの考えの基、地研とのネットワークを構築し、分離菌のサーベイランスとその解析の充実を図った。現場から得られる分離菌の情報と病原因子および感染発症要因の関連性を解析し、感染症の制御に活かすことを念頭に置いた研究体制である。

V. 新たな食中毒菌として現れてきた腸管出血性大腸菌の研究と分子疫学的解析 PulseNetの構築

わが国においても、腸管出血性大腸菌 O157 による食中毒事例が1990年の初めごろから注目されだし、1996年には堺市を中心に起こった所謂“カイワレ事件”の発生が社会的問題にもなった。寺嶋淳および泉谷秀昌博士らを中心に、地研と共同で、O157菌のサーベイランス体制の構築 {菌のゲノムの多様性を解析する PFGE (Pulsed Field Gel Electrophoresis) 手法を用いた集団事例の迅速検知システム} を行った (図2)。この手法により、いわゆる“散発型集団発生 (diffuse outbreak); 食中毒菌に汚染された食品が広域に流通した場合、食べて食中毒

を起こす人が、広範囲に分散して発生する事件”を発見することができるようになった。2000年初めごろから、分離菌の PFGE 解析結果を疫学調査に利用することを目的とした日本全国の各地研を結ぶパルスネットワーク“PulseNet Japan”, アジアの国々の感染研と同じような機能を持つ国立研究機関とのネットワーク“PulseNet Asia-Pacific”, さらに世界の国々の機関を結ぶ“PulseNet International”の構築を行ってきた。その結果、国内および国を越えての広域事例の迅速発見に貢献できるようになったと思っている。現在はこの考え方が他の病原体の解析にも広がるとともに、その手法も NGS (Next Generation Sequencing) を用いる方法に進化している。

腸管出血性大腸菌の基礎研究としては、伊豫田淳博士らを中心に菌が腸管粘膜細胞に定着するときに不可欠な因子 (LEE; Type III 分泌装置や Esp エフェクターたんぱく質群) の遺伝子群の発現制御機構についての解析を行った。定着に関与する LEE 遺伝子群の発現には master regulator である *ler* が必要である。その正や負の発現調節には、LrhA-Pch 系や GrlR-GrlA 系など多くの因子が関与し、腸管内の環境要因などを感知することにより、菌が大腸粘膜に効率的な定着を図るための巧みな機構をもっていることを明らかにした。

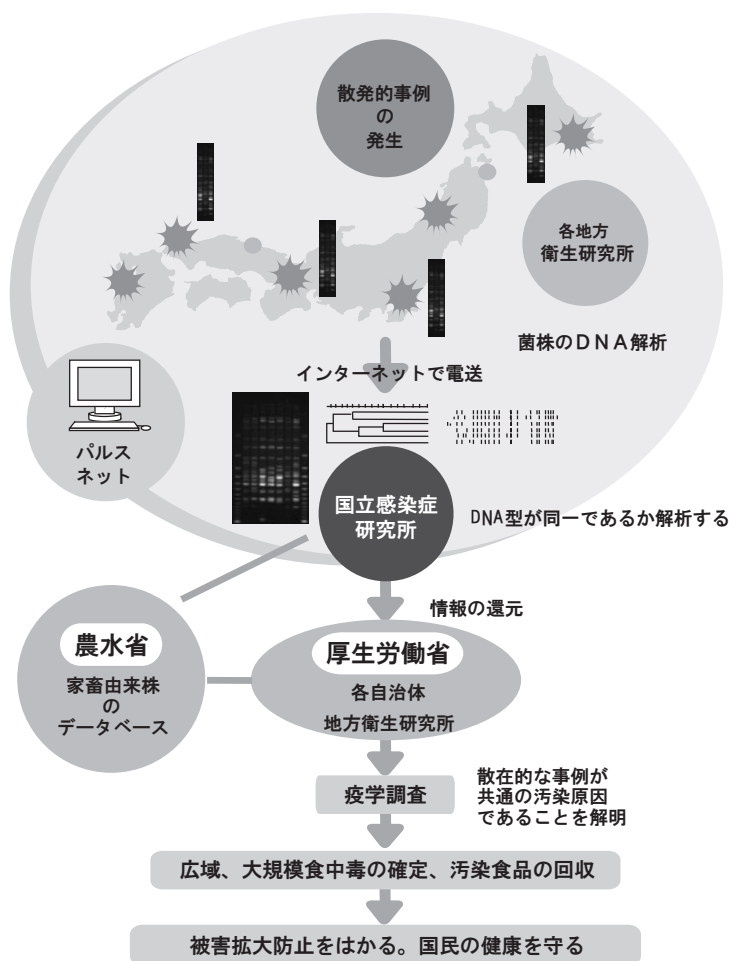


図2 パルスネット構築による大規模広域食中毒への迅速なる対応

VI. “人食いバクテリア”として出現してきた レンサ球菌の疫学と基礎研究

劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome; STSS) の日本における最初の典型的な症例は1992年に報告されている。池辺忠義博士らが中心となり、地研と共同でSTSSの患者から分離された菌のサーベイランスを開始した。その疫学的解析から、菌のT血清型 (*emm* 遺伝子型) が一般のレンサ球菌感染症の患者から分離される菌のものと異なる傾向にあることを明らかにした。宿主側だけでなく菌側の因子の関与を想定し、解析を行った結果、劇症由来株は2成分発現調節因子 CsrS/CsrR に変異があることを見出した (図3)。センサー因子 CsrS は下流に存在する種々の病原性遺伝子群

を負に調節していた。そのため *csrS* の変異により *slo*, *scpC*, *hasA* など多くの病原性に関与する遺伝子の発現が高まっていた。好中球 PMN の機能を調べると、ScpC プロテアーゼ活性により IL8 の切断が起こり、PMN の遊走が阻害された。また、Slo (streptolysin O) 活性により、PMN の壊死が促進されていた。つまり、劇症型は、*csrS* に変異を起こした菌が好中球の機能不全を惹起し、PMN による殺菌を逃れ、菌が増殖しやすくなった結果であると考えられた。その実験結果は、患者の病態 (血液中の好中球により菌が殺菌されていないこと及び下肢等の壊死性菌膜炎部位への好中球の浸潤が見られないこと) とよく相関した。菌側の病原性遺伝子の発現を抑制的に調節している遺伝子に変異が起こり、病原性に関与する遺伝子の発現が脱抑制状態になることが劇症を惹起する要因になっていることを示唆し

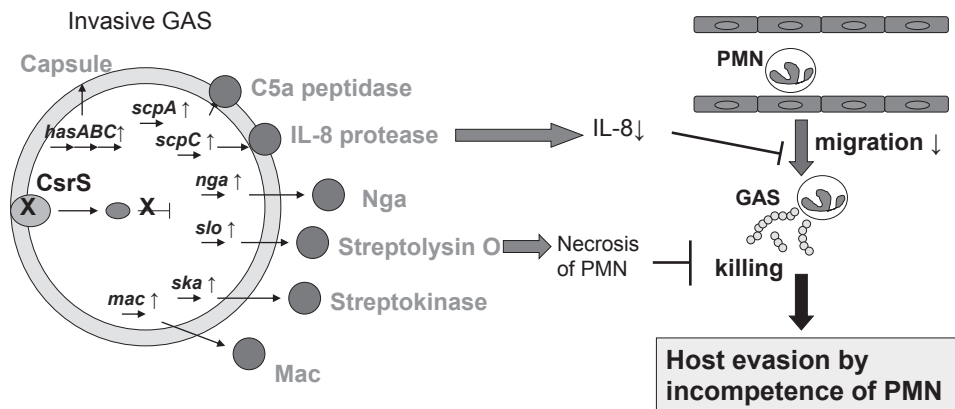


図3 劇症型レンサ球菌の病原性のメカニズム

た。今後も、このような変異が起こることにより重篤な病態を引き起こす新興細菌感染症が出現してくる可能性がある。

また、阿戸学、松村隆之博士らとの共同研究で、感染マウスモデルにおいて好中球減少をきたした感染部位に、健常マウスには存在しない骨髄系細胞の一種で、リング状の核を有し、IFN- γ を産生する細胞が出現することを見出した。この細胞を感染マウスに注入すると、感染マウスが生存するようになった。この未熟骨髄系細胞の一種が、本細菌感染症に対する初期防御として重要な役割を演じていると思われる。劇症型の患者の早期治療への応用が期待できた。

VII. 髄膜炎菌感染症は 今後わが国でも流行するか

戦前には、流行性髄膜炎は伝染病予防法に位置付けられており、恐れられた疾患であったが、近年は集団生活を送っている学生寮などで稀に集団事例が起る程度になっている。しかし、諸外国においては予防法としてワクチンが定期的に接種されるほどの疾患である。わが国の現状を把握するための研究を高橋英之博士および神奈川衛研等との共同研究で開始した。健康人の髄膜炎菌の鼻咽頭保有率を調査すると約0.4%で、欧米の5-15%と比較すると明らかに低かった。分離菌のST (sequence type) 型を調べると、欧米で流行している病原性の強いST型が患者から分離されることもあるが、キャリアから分

離されるST型は日本固有のものがほとんどであった。それらのST型の菌は、欧米型のST型菌に比べると血管内皮細胞への付着や侵入能が低かった。このことがわが国では髄膜炎菌感染症が少ないことの説明のひとつとなるが、欧米型の菌の侵襲が起るとわが国でも髄膜炎菌による重症事例が増える可能性が考えられた。

また、髄膜炎菌が血液脳関門を侵入するメカニズムを研究した。菌の血管内皮細胞への付着には髄膜炎菌のリボ多糖体の構造が重要であること、また菌のL-グルタミン酸の利用能が血管内皮細胞への菌の侵入効率に影響を与えていることを明らかにした。

VIII. 新たな呼吸器感染症を起こすレジオネラ； 温泉等や冷却塔との因果関係

1990年初めごろからわが国でもレジオネラ感染症患者が報告されるようになってきたので、前川純子、倉文明博士らが中心になり、地研との連携によるサーベイランス体制を構築した。検出される件数は年に十例前後であったが、1999年施行の感染症法に届け出義務がある4類感染症に指定されると報告数が年に百例以上になった。潜在的にレジオネラ症が存在していたことが明らかになった。注意喚起することの重要性を示す例である。浴槽、温泉を原因とする事例が多く見つかるのが、わが国の特徴のひとつであった。分離される菌の解析を行うと、主な血清型の菌は、*Legionella pneumophila* SG1であるが、遺伝型 (sequence-based typing; SBT) では、

冷却塔由来の菌と温泉由来の菌では明らかに区別できる結果が得られ、感染源調査に利用できるようになった。また、集団事例調査および環境調査等の結果を用いて、浴槽水等の衛生環境基準値の設定を提示し、レジオネラ症防止指針の策定に貢献した。

IX. 国立感染症研究所副所長・所長時代： 感染症対応の強化を目指して

感染研副所長（2004-2010）、および所長（2010-2015）を経験した。感染研は厚労省の直轄研究機関として図4の様な機能をもっている。その中で特に以下のことを重点的に運営した。(1) CDC 機能の強化：感染研は、感染症のサーベイランスおよびレファレンス業務を司る CDC 機能を中心にして国の感染症対策に貢献すべきと考えている。1997 年の行政改革会議最終報告では、感染研は「感染症の国内での蔓延防止の事務事業（重篤な感染症に罹患する確定診断を行う事務）は、災害等の国の重大な危機管理に直結し、直接国の責任において実施することが必要なもの」と整理され、独立行政法人化されなかった経緯がある。H1N1pdm インフルエンザ事件後の 2010 年に、日本版 CDC 構想を厚労省幹部と作成し、当時の長妻大臣まで上げたが、民主党崩壊で日の目を見ないままになっている。米国

CDC 様の組織にするためには厚労省のスクラップアンドビルトをするぐらいのことをやらないと難しい面もあるが、2020 年から発生しているコロナへの十分とは言えない対応を考えると、危機が発生する前に改革ができなかったことが悔やまれる。今回のコロナ禍を機に再び議論の俎上に上げてもらいたいところである。(2) 地研との連携強化（図5）：レファレンスセンター活動としての感染研—地研の協力体制を強めた。感染研に中央レファレンスセンターを、指定された地研に支部レファレンスセンターを置き、検査法のマニュアル作成、新たな検査法の開発と標準化、標準品の配布などを迅速に行い、公衆衛生学的に重要な感染性疾患に対して全国で一律の検査で対応できるようにした。また、厚生科学審議会感染症部会長として感染症法の改正を行い、2016 年 4 月から患者サーベイランスだけでなく病原体サーベイランスも法律のもとで行われることになった。(3) 国際連携：特にアジアを起点として発生する感染症にわが国は影響を受けることから、感染研と同じような機能を持つアジアの国々の国立研究機関との連携を強化した。一つは日中韓（NIID-China CDC-Korea CDC/NIH）シンポジウムの開催であり、持ち回りで毎年開催し、情報交換や連携の強化を行った（図6）。台湾 CDC との交流も毎年行ってきた。また、2008 年から、「アジアの研究機関と

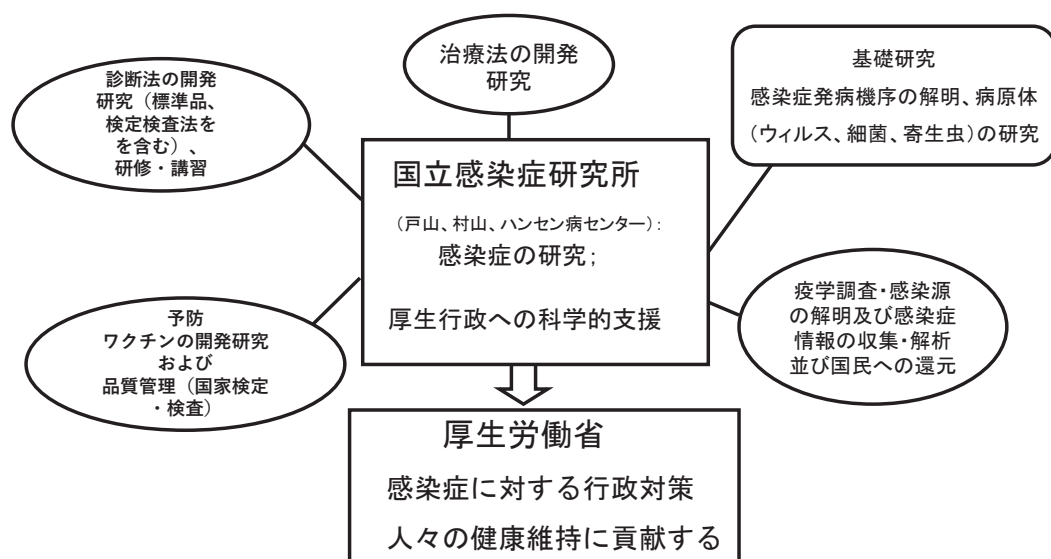


図4 国立感染症研究所の業務

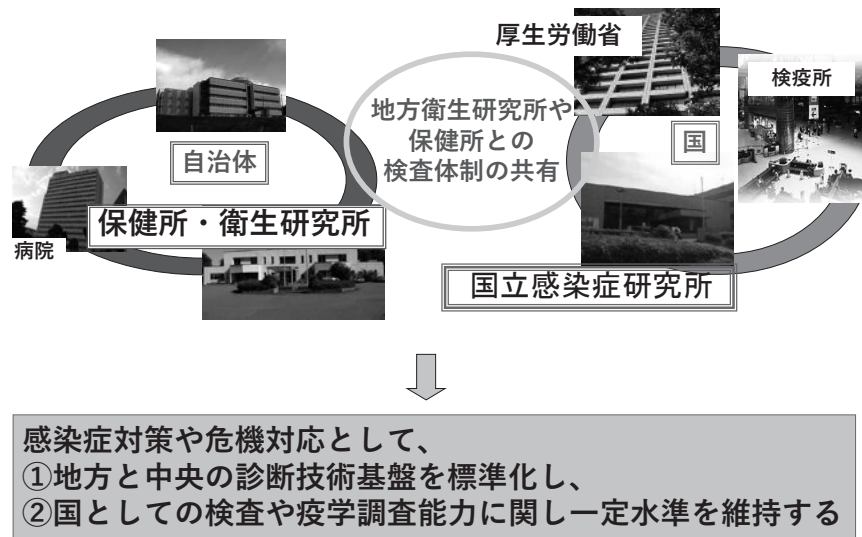


図5 国のレファレンス連携体制と意義

図6 日中韓（NIID-China CDC-Korea NIH/CDC）合同会議
（北京：2010.11.24-25）

の連携におけるラボラトリーネットワークの強化に関する研究」を厚生科学新興再興感染症研究事業費の支援で開始し、China CDC, 台湾 CDC, ベトナム NIHE, インド NICECD などアジア 14 か国との連携を図り、継続させている。(4) 検定部門の強化：ワクチンの国家検定に SLP (summary lot protocol) を取り入れて、ワクチンの品質確保のための国家検定手法の国際協調を図った。

X. 国内・国際的な社会的対応

感染症の専門家としていろいろな場で意見を述べ

たりする機会を頂いた。主なものとしては、厚労省の専門部会では、厚生科学審議会感染症部会（座長としては 2011-2016）では特に感染症法の作成および改正に関わってきた。内閣府食品安全委員会微生物専門部会（座長としては 2003-2013）では、腸管出血性大腸菌やカンピロバクターなどの食を介する感染症の食品健康影響評価書の作成に関わった。日米医学協力委員会コレラ・腸管感染症部会（部会長としては 1996-2005）では、腸管感染症の原因細菌の基礎研究やアジアで問題となる細菌感染症の疫学研究の連携強化に関わった。ここで米国等の多くの一流の研究者（J.Clemens, J.Mekalanos, J.Kaper,

D.Sack, G.B.Nair など)と親交を深めることができた。

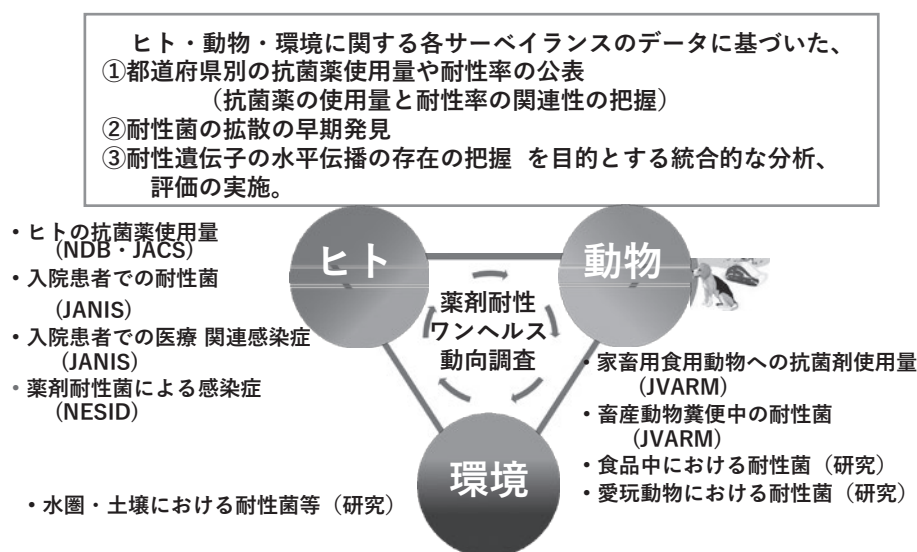
国際会議においては、WHO の委員としていろいろな委員会に参加した。WHO Asia Pacific Strategy for Emerging Infectious Diseases (APSED) Technical Advisory Group (2011-2018) では、アジアの国々で発生する新興感染症への対応強化(国際保健規則；IHR への対応強化)に関して議論した。WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial resistance (AGISAR) (2003-2015) では、ヒト-家畜-食品等から分離される薬剤耐性菌 (Antimicrobial Resistance; AMR) の国際的サーベイランスの構築に加わった。WHO, A member of Strategic and Technical Advisory Group on Antimicrobial Resistance (AMR-STAG) (2013-2017) では、各国が薬剤耐性菌対策を立てるための指針 (AMR Global Action Plan: GAP) の作成に加わった。GAP に従い、わが国も AMR Nation Action Plan (2016-2020) を作成して、薬剤耐性菌のコントロールに向けて国を挙げて歩むことになった。

大学院において研究した薬剤耐性菌の問題に研究生活の最後の時期に舞い戻ってきたのは何かの縁である。18 年間 (2002-2020) に及び厚生科学研究費食品の安全確保推進研究事業「食品由来薬剤耐性菌のサーベイランスのための研究」を組織し、ヒト

(JANIS) - 食品-家畜 (JVARM) からの薬剤耐性菌の発生動向を一元的に解析できるような体制を構築してきた (ワンヘルス アプローチ) (図 7)。その成果が、薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 (Nippon AMR One Health Report: NAOR) として和文・英文で厚労省のホームページに掲載されている。わが国の AMR の動向を世界に向けて発信できるようになったのは喜びである。

おわりに

ヒトの疾患の原因を遺伝学的に解析し、その成果を応用して治療に役立てられるようになればとの思いで大学院生活に入ったが、いつの間にか感染症の研究に没頭するようになったのは今までのいろいろな人たちとの出会い(邂逅)と刺激があったからである。関係者に感謝である。45 年近くの研究生活の中で得られた成果が学問的に、あるいは社会への貢献として少しでも役に立っているとすれば喜びである。また、形に見えるものとして、今までにいくつかの賞を頂いているが、その中でも感染症の基礎研究成果が認められて「米国微生物アカデミー特別会員」(2014) に選ばれたこと、内閣府の食品安全委員会における微生物部会の評価活動が認められて



厚労省One Health AMR 委員会資料より

図 7 わが国の対応；薬剤耐性“ワンヘルス”動向調査

「食品健康影響評価事業等功労者大臣表彰」(2017)を授与されたこと、厚生保健衛生への長年の活動が認められ叙勲(瑞宝重光章)(2019)を受けたことも喜びである。

感染研退官後は、国際医療福祉大学医学部で教鞭の機会をえた。また、公益財団法人・黒住研究振興財団理事長および国立研究開発法人・日本医療研究開発機構医療分野国際科学技術共同研究開発推進事

業 Program Supervisor (PS: AMED-SATREPS, NTDs) に就任して、後進の研究育成に係っている。今まで培った知識や経験が少しでも役に立てればとの思いである。

参考文献

渡邊 治雄(Haruo Watanabe) - マイポータル - researchmap
<https://researchmap.jp/2711-HW>