



Master's Lectures – 2

私の感染症の医学生態学的研究の足跡を回想して思うこと

東海大学 名誉教授
(医学部感染症学)

お ざわ あつし
小 澤 敦
Atsushi OZAWA

われわれ人間が、黄金の医学生物学の時代に向かって健康を謳歌しようとした夢は、皮肉にも次々と出現する感染症によって打ち砕かれている。人間は自然生態系を破壊し、行動半径を拡大し、その生命の質や量を向上させようと努力してきたが、実は一方において人類を破滅の方向に導く道をまっしぐらに走り続けているのかも知れないという危惧に襲われる。

私の40有余年にわたる研究遍歴を3つの時代に分けて、その物語を進めていく。

I. 慶應義塾大学医学部細菌学教室(現微生物学・免疫学教室)時代(1950～1964)

私は1950年8月、伝統ある細菌学教室(牛場大蔵教授)の助手として細菌学研究の第一歩を踏み出した。

細菌学教室は、感染論の父としてわが国の細菌学研究を主導されて、高い評価を受けられた小林六造先生によって築きあげられたもので、その基本理念は牛場大蔵教授に継承されて、活発な研究が展開されていた。

初代医学部長 北里柴三郎先生の医学部創立の基本精神は、基礎と臨床の融合による教育、研究体制の確立ということであった。このような北里精神を具現するため、小林六造先生は1927年臨床細菌研究室を開設し、基礎細菌学研究室と一体化し、同じ研究室で基礎と臨床が交流し、臨床細菌学的研究の推進に力を注がれたのである。小林先生は独自の研究哲学を持たれており、細菌学研究というものは「身体の中に細菌というものをに入れて、その細菌に身体を探らせ、探偵させる」というものであり、こ

のことは宿主寄生体関係の医学生物学的研究の重要性を示唆したものであった。

以上のような背景の中で、教室では小林先生以来の「実験チフス症」における感染、発症、免疫という研究テーマを中心に基礎、臨床一体化した多様な研究活動が行われていた。

私は結核菌研究室の一員として研究活動を開始することになった。朝早くから夜遅くまでよく働いた。研究活動が軌道に乗るまで2～3年かかったが、マウスにおける実験結核症における抗結核剤による感染、発病抑制効果といった問題、また結核菌の薬剤耐性獲得をめぐる問題やINH(isoniazid、イソニコチン酸ヒドラジド)耐性菌のビルレンス(毒力)の低下とカタラーゼ作用との関連に関する問題などについての研究が推進された。

自然感染のないマウスを用いた結核菌感染による結核症は、一次結核症(初感染結核)のモデルにはなり得ても二次結核症(臓器結核)のモデルにはなり得ないと考えた。BCG接種がマウス結核症においてその発病が阻止される効果を示したことは、それが一次結核の発病阻止に有効であることを示すものである。

当教室に北里武次郎先生(北里柴三郎先生のご次男)という有能な先生がおられ、私も学生実習準備などでご指導戴き多くの知識、技術を習得した。その北里先生が腸炎菌(*Salmonella Enteritidis*)対マウスの関係で成立する実験チフス症に対する均一な感受性をもつ近交系マウスの選育育成に成功し、そのマウスはDKIと命名され国際的に登録された。因みにDは由来マウスのddnからKは北里の頭文字を表している。私はこのDKIマウスに結核菌を感染する実験を行ったが、この腸炎菌に対して感受性

を示したDKIマウスは、結核菌に対しても感受性を示す結果が得られた(対照として実験チフス症に対して抵抗性を示すマウスを用いた)。このような結果を非特異的な現象として受け取る人がいるが、私は腸炎菌も結核菌も共に通性細胞内寄生性の菌であるという面から考えると、両菌に対してDKIマウスが感受性を示したことは理解できる。

それにしても優れた才能を持ち、温情溢れた北里武次郎先生が34才の若さで生涯を閉じられたことは、極めて残念至極であり、細菌学教室にとっても、慶應大学医学部にとっても大きな損失であったと思っている。

私は結核菌の薬剤耐性に関する研究で学位を取得し、INH耐性菌のビルレンスの低下とカタラーゼ作用との関連性についての研究を基礎、臨床の連携の中で推進して行った。そんな中、牛場大蔵教授、佐々木正五助教授のご配慮により私に1960年から2年間のアメリカ、フィラデルフィアにあるJefferson Medical Collegeの微生物学教室への留学の機会が与えられた。今思うと、この2年間は研究に全精力が集中できた非常に充実した時であった。女房には「1年経ったら呼ぶから」と言って日本を出発したが、結局その約束を果せない形になったことは申し訳なく思っている。帰国後、その罪の償いをするために国際学会の時に3~4回外国に連れていったが未だ満足していないようだ。約束不履行の罪は重い。

留学中はDr. Rolf Freter(写真1)と一緒に研究を進めた。当時、彼はAssociate Professorであったが私が帰国後ミシガン大学教授になった。彼はド



写真1 Dr. Rolf Freter(左)と著者
1981年国際無菌生物学会会場にて(東京)

イツ人で非常に精力的、活動的な人物で研究の進め方、研究結果の解釈の仕方など色々教えられることが多かった。

細菌の増殖曲線が誘導期、対数増殖期、静止期、下降期の4期に分れているが、この中で静止期がどのようなメカニズムによって発現されるかについては十分解明されていない。この問題については、従来から次のような可能性、即ち1) 栄養物質の消費、2) 有害代謝産物の蓄積、3) 酸素の欠乏、4) 限定された生物学的空間、などが指摘されている。われわれは静止期発現のメカニズム解明のための実験を大腸菌を用いて行った。その結果、高度に還元された(酸化還元電位の低下)状態と、その条件下において大腸菌の利用しうる炭素源、エネルギー源の消費という2つの因子の協力効果によって、細菌の増殖が停止し静止期(単位容積当りの菌数が一定)が出現するという結論を得た。そして、この静止期発現に阻止物質が関与しているという実験的証拠は得られなかった。高度に還元された状態と、その条件下における炭素源、エネルギー源の消費という2つの因子の協力作用により静止期が発現され、これに阻止物質は関与していないことを強調した。

次に腸内フローラ(腸内菌叢)の機能解析のためにケモスタット(Chemostat)という装置(図1)を

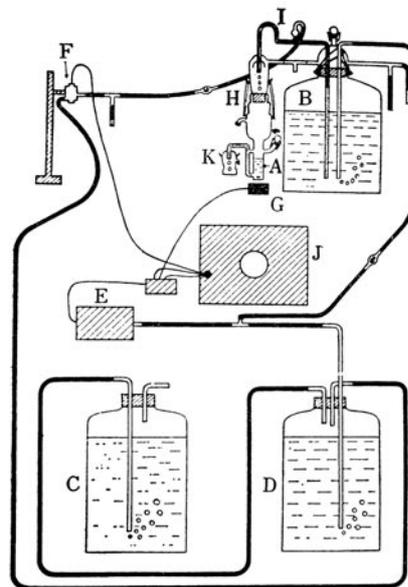


図1 ケモスタット装置

A: 培養試験管, B: レゼルボア, C, D: 圧力調節装置,
E: 空気ポンプ, F: 電磁弁, G: マグネチックスターラー

用いた連続流動培養法（以下CF培養と略）により2種の大腸菌、即ちストレプトマイシン耐性大腸菌（SM-R大腸菌と略）とテトラサイクリン耐性大腸菌（Tc-R大腸菌と略）を用いて、その増殖制御の機構の解明を企てた。

CF培養においては静置培養と異なり、常に一定の生理的状态をもった菌が恒常的に維持され、菌の代謝産物の量が一定して保持されるという利点がある。われわれはこのCF培養法を動物の腸管における流れのある動的環境に類似性を求めた。この環境は *in vivo*（生体内）の如く宿主側から受ける種々の抵抗はないにしても、新しい栄養源は次々と供給され、代謝産物は排除されるから静置培養のような *in vitro* の環境とも違って、*in vitro*（試験管内）と *in vivo* の中間的性格をもっていると考えられる。かかる環境下において細菌間の相互作用を観察すれば、通常の静置培養による *in vitro* の実験よりも、より動的に *in vivo* の実験よりも、より定量的に実施できると思う。

SM-R大腸菌とTc-R大腸菌の関係において、先づ先住菌としてSM-R大腸菌がCF培養試験管に接種され48時間後に二次侵入菌としてTc-R大腸菌の静置培養菌を接種した場合と、侵入菌Tc-R大腸菌のCF培養菌を接種した場合とで先住菌と侵入菌の菌数の消長を追跡した。その結果、先住菌は高いレベルの菌数が恒常的に維持されたが、侵入菌が静置培養菌の場合には接種後著明な菌数の減少がみられたが、侵入菌がCF培養菌の場合には菌数の減少は著明でなかった。このことは、静置培養された侵入菌がCF培養環境に適応するのにある時間を要するためであり、侵入菌がCF培養菌の場合にはそれがすでにCF培養環境に適応しているために菌数の減少は著明でなく、先住菌による増殖抑制効果の減弱を示すものであろう。

一方、順序を逆にして先住菌としてTc-R大腸菌を用い、侵入菌としてSM-R大腸菌の静置培養菌を接種した場合と、侵入菌SM-R大腸菌のCF培養菌を接種した場合とで、先住菌と侵入菌の菌数の消長を追跡した。その結果、先住菌による侵入菌に対する増殖制御のパターンは、前述した先住菌SM-R大腸菌と侵入菌Tc-R大腸菌における菌数の消長パターン

と類似していた。この様な結果は、先住菌が予めその環境に適応しており、二次侵入菌に対し常に優位性を保持していることを示すものであり、その優位性は侵入菌によって攪乱され得ないことが、大腸菌同士の相互関係の中で確認された。

また、別のCF培養実験において、先住菌の大腸菌が静置培養侵入大腸菌に対して著明な増殖抑制効果を示したが、この増殖抑制効果は侵入菌が利用できて、先住菌の利用できない糖の添加により除去される結果が得られた。次に先住菌として大腸菌を用い、二次侵入菌として赤痢菌の静置培養菌、およびCF培養菌を用いて先住菌と侵入菌の菌数の消長を追跡した。その結果、この場合には大腸菌対大腸菌の関係で見られた姿と異なり、侵入菌の赤痢菌が静置培養菌でも、CF培養菌でも、先住大腸菌による赤痢菌に対する増殖抑制効果に差が認められなかった。しかし、先住大腸菌は侵入赤痢菌に対し著明な増殖抑制効果を示した。大腸菌対大腸菌の時と異なり、大腸菌対赤痢菌の組合せの時に侵入赤痢菌が静置培養菌でもCF培養菌でも先住大腸菌による増殖抑制効果に差が認められなかったことは、大腸菌に比較して赤痢菌の生化学的活性が低いことによるものと考えられる。

以上のCF培養において得られた先住菌による侵入菌に対する増殖抑制のパターンがマウス腸管内においても再現されたことは、その動的環境の類似性を示すものであろう。そして、先住菌による侵入菌に対する増殖抑制のメカニズムは、先住菌の増殖によってもたらされた高度に還元された状態（酸化還元電位の低下、 -300mV ）と、その条件下において侵入菌の利用しうる炭素源、エネルギー源の消費という2つの因子の協力作用によるもので、それに阻止物質が関与しているという実験的証拠は得られなかった。このような先住菌大腸菌による侵入菌赤痢菌に対する著明な増殖抑制効果は腸内フローラをもつ普通マウスに赤痢菌を投与した場合においても認められた。

先住菌の侵入菌に対する増殖抑制効果に阻止物質が関与しているという報告もあるが、我々の実験においては、その関与を積極的に支持する証拠は得られなかった。

以上 CF 培養条件下およびマウス腸管内における先住菌による侵入菌に対する増殖抑制機構は、前述した細菌増殖曲線の中の静止期発現のメカニズムと同じであることが理解される。

II. 国立東京第二病院 (現国立病院機構 東京医療センター) 時代 (1964 ~ 1974)

アメリカ留学を終えて帰国後、私は研究活動の場を国立東京第二病院に移した。私は以前から基礎と臨床との連携を密にした臨床細菌学研究の重要性を訴えて来た。

扁桃感染症について細菌生態学的立場からの解析を耳鼻科と共同して行った。扁桃細菌叢の生態学的機能を探る基本的アプローチとして個体発生学的視点からの検討を企てた。新生児 194 例、成人 262 例における扁桃細菌叢の動態について比較検討した。その結果、 α -溶血性連鎖球菌 (α -*Streptococcus*) は、新生児 (生後 7 日目) と成人における分離率は高く (92 ~ 95%)、強い定着性を示したのに反し、成人扁桃に馴化性が強く高い分離率を示した *Neisseria* (分離率 92.5%) は、新生児扁桃からの分離率は低下し (15.9%)、その定着性は強く阻害されていた。また成人扁桃において定着性の弱い *Staphylococcus epidermidis* が新生児扁桃において強い定着性 (新生児からの分離率 84%、成人からの分離率 1.7%) を示した。また、成人扁桃から比較的高い分離率を示した *Mycoplasma* (分離率 58.8%) や *Haemophilus* (分離率 52.9%) は新生児扁桃における定着性が強く阻害された。このように新生児扁桃において α -溶血性連鎖球菌 (*Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis* など) の定着性が成人扁桃と同程度に高く評価されたのに反し、成人扁桃において強い馴化性を示した α -溶血性連鎖球菌と共に定住菌 (resident bacteria) としての役割を持っている *Neisseria* の新生児扁桃における定着性が強く阻害されたことは、新生児扁桃が成人扁桃とは異なった常在細菌叢の生態学的反応を示していることを物語っている。このような個体発生学的視点を踏まえた扁桃細菌叢の生態学的解析の結果は、扁桃感染症成立機構を探る上に示唆的情報を提供するものとする。扁桃細菌叢の生態学

的バランスを維持するための菌側要因として α -溶血性連鎖球菌の産生するバクテリオシン (bacteriocin) 様物質が考えられており、このような抗菌作用をもつ物質が扁桃常在細菌叢の示す外来病原菌である化膿連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*) に対する感染防御作用に関与しているという報告がある。このことは、前述した大腸菌による赤痢菌増殖抑制作用に阻止物質が関与していないという結果と異なったメカニズムが扁桃感染防御に関与していることを示しているのかも知れない。

また、私は耳鼻科平哲雄氏に協力して病巣感染症の成立機構解明のための実験を行った。病巣感染症の一環として扁桃炎に引き続き急性糸球体腎炎の発症がみられることが知られている。

腎炎発症機序の解明のため、ウサギの両側頰部粘膜下に 8% 滅菌きな粉浮遊液を注射して実験的膿瘍を作った。その膿瘍に一定期間 (55 ~ 75 日) A 群溶連菌 (M12 型の腎炎起因性株) の生菌浮遊液の注射を繰り返した後に、同菌の酸性加熱抗原、粗 M たん白抗原、感作膿瘍壁エムルジオンをそれぞれ追加注射した。その結果、感作膿瘍壁エムルジオンを筋肉内注射した家兎にのみ、たん白尿、血尿がみられ、病理組織学的に腎糸球体が軽度で腫大し、メサンジウム細胞の増殖が著明で、各所で糸球体とボーマン囊との癒着がみられ、典型的びまん性糸球体腎炎の像を示した。対照として無感作膿瘍壁エムルジオンを追加筋注したが、何の変化もみとめられなかった。実験的膿瘍に A 群溶連菌のみを頻回 (40 回) に注射した家兎では腎炎の発症はみられず、少数にアミロイドーシス (Amyloidosis) の像がみられたにすぎなかった。蛍光抗体法を用いて検討した結果、感作膿瘍壁抗原、抗体の免疫複合体による自己免疫機構を介した腎炎発症と結論づけた。

なお、ここで用いた A 群溶連菌という菌名は俗称であって化膿連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*) と同じではないが、実験に使用した菌は *S. pyogenes* (化膿連鎖球菌) であることを付言しておく。

私は日米医学協力コレラ専門部会員としての関係で 1966 年 6 月から 8 月迄 WHO コンサルタントとして印度カルカッタにある Cholera Research Center にて Vibriocidal antibody についての仕事を野外

研究活動を通じて行った。また、厚生省のスモン調査研究協議会病原班員として基礎、臨床の垣根を越えた学問的交流ができたことは誠に有意義であり、学際的研究の重要性を痛感した。スモン (SMON) 病とは 1970 年頃社会的に問題になった病気で Subacute Myelo-Optico Neuropathy 亜急性脊髄視神経症のことでキノホルムという薬剤の長期服用によるものであることがわかった。

Ⅲ. 東海大学医学部微生物学教室 (現感染症学教室) 時代 (1974 ~ 1994)

1974 年東海大学医学部が新設され、初代医学部長に慶應大学医学部佐々木正五教授 (細菌学) が就任され、私は微生物学教室 (現感染症学教室) を担当することになった。

私は、先ず腸内フローラが感染症成立機構において、どのような役割を果しているかを探るために実験チフス症を取りあげた。

実験チフス症のモデルであるネズミチフス菌 (*Salmonella Typhimurium*) 対マウスの組合せにおいて、マウスに対して細胞内寄生性の性状を示すネズミチフス菌の感染によってもたらされる全身感染症 (特定の臓器性もった systemic infection) の病像および宿主反応性が、腸内フローラの存否によってどのような変化が観察されるかといった問題について、無菌生物学的視点を導入して検討を企てた。

無菌マウス (ICR 系) および腸内フローラを有する普通マウス (ICR 系) にネズミチフス菌を皮下感染し、経時的に網内系機能 (肝マクロファージ M ϕ の機能) の動態、肝、脾における感染菌数の消長の追跡と同時に感染病像の病理組織学的、酵素組織化学的観察および内在性ペルオキシダーゼ (endogenous peroxidase, EPO と略) の活性局在による肉芽腫性病変の構成細胞の電顕的解析を試みた。無菌マウスおよび普通マウスにネズミチフス菌を皮下感染した場合、感染経過の中で acid phosphatase (ACP) 活性局在を中心とした肝 M ϕ (Kupffer 細胞) の数の変動について検討した結果、感染前における未処置無菌マウスの肝においては ACP 局在活性を示す少数の Kupffer 細胞が見られたが、普通マウスにおいて

は肝類洞壁に ACP 活性を示す Kupffer 細胞が圧倒的に多数見られ、無菌マウスのその約 3 倍高く評価された。ネズミチフス菌感染に伴う肝の M ϕ (Kupffer 細胞を含む) 数の変動パターンを見ると、無菌マウス感染群は感染後 7 日、14 日目において感染前に比較して著明な増加を示したが、普通マウス感染群においては感染後においても Kupffer 細胞数の量的変動はみられなかった。このような動態を示す M ϕ について電顕レベルでの EPO 局在観察を行った。無菌マウス感染群において、肝における炎症性病変を追跡すると感染初期 (5 日目) において核膜周囲腔、コルジ装置、粗面小胞体 (rough endoplasmic reticulum, rER と略) 内およびアズール顆粒に EPO の局在がみられる前単球 (Promonocyte, PM) 型の幼若な M ϕ 系細胞の浸潤が見られ炎症病変の増大傾向が見られた。感染経過が進んで 14 日目になると前単球型の幼若 M ϕ の拡張した肝類洞内での増加傾向が著明になり、細胞が密集して肉芽腫形成が認められた。すなわち無菌マウス感染群の肝にみられる炎症性病変はほとんどが前単球型の幼若な細胞によって形成されている肉芽腫性の病変であった。一方、普通マウス感染群においては、感染経過を通じて肝の炎症性病変は無菌マウス感染群に比べて軽度であり肉芽腫形成は感染後 7 日目にピークに達し、以後減弱していく傾向がみられた。その肉芽腫構成細胞は rER、核膜周囲腔に EPO の局在が認められる Kupffer 細胞型のものであった。

一方、ネズミチフス菌対マウスの組合せでの実験チフス症における感染病態発現機構の解析を企てた。感染経過を通して肝食細胞機能を追跡するために Ex vivo 系を使って化学発光によりスーパーオキシド基 (superoxide anion, O $_2^-$) の産生能を観察した。マウス肝灌流系に持ち込み直接生体反応を観察する Ex vivo の系を使って得られた結果は、in vitro において得られた結果に比べてより in vivo に近い反応性を現していると考えられる。Ex vivo の系において、無菌マウスおよび普通マウス感染群における O $_2^-$ 産生パターンについての成績と、感染経過を通じて観察された肝の肉芽腫性病変の変化および肝から回収される生菌数との間の相関関係についての検討を企てた。

その結果、両群マウスにおいて、肉芽腫性病変の強弱と肝食細胞からの O_2^- 産生量の多寡とは相関関係を示した。また、両群感染マウスで肝の肉芽腫性病変の強弱と、肝から回収される生菌数の多寡との間には逆比例的関係が見られた。

無菌マウス、普通マウス感染群において、 O_2^- 消去剤であるSOD (superoxide dismutase) 誘導体であるスチレンマレイン酸コポリマーを結合させたSM-SODを腹腔内投与することによって、 O_2^- 量の減少と肝の肉芽腫性病変の縮小が見られた。このことは肉芽腫性病変形成がネズミチフス菌感染に伴い肝M ϕ などの食細胞を介して産生されたスーパーオキシド O_2^- に依存して発現されていることを示している。

ネズミチフス菌に対する遅延型アレルギー反応は、普通マウス感染群では成立したが、無菌マウス感染群では成立しなかった。

一方、実験チフス症において、普通マウス感染群は無菌マウス感染群に比べて感染経過を通して肝から回収される生菌数が低いレベルで推移した。また、生死観察(2週間)において、普通マウス感染群は100%の生残率を示したが、無菌マウス感染群のそれは50%であった。そしてまた、普通マウス感染群は無菌マウス感染群に比べて感染初期における肝M ϕ の食細胞としての反応性が高く評価された。

以上の結果から私は、宿主内での菌の増殖力すなわち臓器から回収される生菌数の多寡によって宿主の感受性を評価するのは危険であると思っている。宿主の感受性は、病原体と宿主の反応の結果生じた状態の変化の強さをもって評価すべきであるという立場から考えると、普通マウスは無菌マウスに比べてネズミチフス菌感染に対しては感受性であるが、発病に対しては抵抗性であり、無菌マウスは普通マウスに比べて発病に対して感受性であると言える。

以上得られた成績を総括すると、腸内フローラによる慢性刺激によって、普通マウスの肝のKupffer細胞数は無菌マウスに比べて圧倒的に多数(約3倍位)観察された。このことが基盤にあって、両群マウスにおけるネズミチフス菌感染による全身感染像に次のような相違点、共通点が見られた。(1) 普通マウスは無菌マウスに比べネズミチフス菌感染に対

して感受性を示したが、発病に対しては抵抗性である結果が得られた。(2) 両群感染マウスの肉芽腫構成細胞の解析において、無菌マウス感染群の肝における肉芽腫構成細胞の主体は前単球型のものであり、普通マウス感染群の肝の肉芽腫構成細胞の主体はKupffer細胞型のものであった。(3) 両群感染マウスにおける肝の肉芽腫性炎症病変は、ネズミチフス菌の増殖によって形成されるものではなく、ネズミチフス菌感染に対して肝の食細胞が反応した結果産生されたスーパーオキシド O_2^- によって形成されることが実証された。(4) 両群感染マウスにおいて、肝の肉芽腫性炎症病変の強弱は、肝における O_2^- 産生量の多寡とは相関するが、肝から回収される生菌数の多寡とは相関せず、逆比例的関係を示した。(5) 普通マウス感染群は、ネズミチフス菌に対する遅延型アレルギー反応は成立するが、無菌マウス感染群では成立しなかった。

前述したように普通マウス感染群および無菌マウス感染群において、肝における肉芽腫性炎症病変の強弱と、肝から回収される生菌数の多寡との間に相関性が見られず逆比例的関係が示された。これはネズミチフス菌の感染(菌の増殖)と肝に形成された肉芽腫性炎症病変との間に直接的な因果関係が成立しないという結果が示されたことである。このことは、通性細胞内寄生性菌の感染症の病態発現機構を考察する上に有意義な情報を提供していると思われる。すなわち、通性細胞内寄生性菌の感染症における病態発現機構には、菌の感染により二次的に誘導される宿主側因子(O_2^- やサイトカインなど)による炎症性病変形成といったメカニズムの関与が強調される。

病原体の増殖が発病に直結しない、すなわち病原微生物の感染と、それによって起きる病変との間に直接的因果関係が成立しないというグループの感染症にはB型肝炎、サイトメガロウイルスによる間質性肺炎、ネズミチフス菌による実験チフス症などがある。また、病原微生物の感染と形成される病変との間に直接的因果関係のみられるグループの感染症にはC型肝炎やサイトメガロウイルス感染による脳炎などがある。

また、われわれは腸内フローラが生体の恒常性維

持機構としての肝の尿素サイクルの調節機能として重要な生態学的作用を持っているという研究データを示している。最近Th17という細胞が腸管免疫との関連において注目されており、この細胞の誘導には腸内フローラを構成する菌から放出される細胞外ATP（アデノシン三リン酸）が重要な役割を果たしているという。また、腸は小さな脳であると言われるように、腸と脳との相互作用すなわち脳腸相関ということに関心が寄せられている。腸内フローラが精神発達や行動に影響しているという報告もあり、今後の研究課題として注目される。腸内フローラの役割や、その存在意義についての研究が今、世界中で活発に展開されていると言われているが、その成果に期待したい。

私は感染症研究において、研究室内研究を臨床の現場、社会の現場における問題と結合させる方向を常に念頭において仕事を進めて来たつもりである。1979年ケニア国が総合的な医学研究体制を整備する必要性に迫られ、日本政府は28億円の無償資金を提供し、ケニア中央医学研究所（KEMRI）を設立し、ここを基礎科学、臨床科学を包括した感染症の総合的研究の場としたのである。私は1985年から1995年迄の10年間、国際協力事業団（JICA、現独立行政法人国際協力機構）の要請を受けて、国内委員、また国内委員長として、KEMRIにおける感染症対策プロジェクトに参加した。プロジェクトは（1）住血吸虫症（Bilharzia症、ビルハルツ症）の疫学と対策（2）糸状虫症の疫学と対策（3）ウイルス肝炎の実態解明と対策（4）細菌性下痢症の実態と対策（5）ウイルス性下痢症の実態と対策の5部門から成り立っている。

発展途上国における国際協力においては、両国間に歴史、文化、伝統、風習などの違いにより西欧医学的立場に根ざした健康観、疾病観、医療観とは異なった考え方が国民の間に存在していることも事実であり忘れてはならないことである。国際協力において、何が普遍的な健康観であり、疾病観であり、医療観であるかといった素朴な疑問に対して、文化人類学者などを交えた論議の必要性が強調された。私はケニアのモンバサという都市に近いクワレという地区を訪れた時、小学生の多くの子供達がビルハ



写真2 ケニア Lari 地区で子供達と共に
左側 著者 右側 チームリーダー赤井先生

ルツ住血吸虫に感染し血尿を排出している実態を知り得たが、彼等はきわめて元気で明るく健康感に溢れていて病気感はない。また、首都ナイロビの近くのラリー（Lari）という細菌性下痢症の実態調査地区を訪れた時にも、子供たちは蛔虫などの寄生虫感染症に罹患しているが至って元気で明るい（写真2）。そういう彼等に比べて、近代文明を享受し無菌大日本社会の中で育てられた子供達は何か弱々しく、元気がないと感じたのは私だけだろうか。健康とは何かを自問自答した。健康のための生体防御作用の維持には、多くの微生物とどのように共生していくかを学ぶことである。微生物と戦うのではなく、平和共存していくことであると考える。

ミトコンドリアDNAの解析によって、現代人は14万年前にアフリカで誕生し、世界中に広がったというアフリカ単一起源説が支持されている。この現代人発祥の地アフリカで感染症対策プロジェクトに参加して学んだことは数多くある。微生物と宿主との究極の関係は、宿主側は防御機能を進化させながら微生物に適応し、微生物側は宿主に適応するように変異を起こし、両者の間に共生関係を構築していくことであると。

共生とは本来相対立した要素を持ちながら相互に利益を求め合い、お互いを必要とし合う関係である。拮抗現象の延長線上に共生現象があると考えている。

また、共生とは、この文字から受ける印象とは違って、それぞれの生物が懸命に生きようとして時には闘いながら結局そこに落ち着いた姿である。相手を思いやっただけのことではなく、そうしなければ生き

られない生き方と見た方が良い（中村桂子、JT生命誌研究館副館長）。

現在、生命体は総べて細菌細胞の融合、合体、共生という過程を経て進化したもので、ミトコンドリア、葉緑体はいずれも共生細菌であるというリン・マーギュリス (Lynn Margulis) の共生進化説が支持されている。このように考えると、地球上に生息する約3000万種ともいわれる生物は遺伝学的に繋がっており、人間を含めて大家族が形成されていることになる。われわれ人間は、自然の征服者ではなく、偉大な自然の一員であることを銘記すべきであることを強調したい。

生物界は真正細菌、古細菌、真核生物の3つから構成されている。真核生物の遺伝子には古細菌由来のものと、真正細菌由来のものがあり、真核生物は遺伝的にキメラ Chimera (1個体の中に遺伝的に異なる他の個体からの細胞が混在する状態、複合生物) になっているといわれている。

私の思っていること

微生物学発展の歴史を振り返ると、19世紀から20世紀にかけて「すべての疾病は病原菌を持つ」という細菌学的医学が大きくなるとなって、医学の表舞台に登場した。学問の流れは、原因微生物の単離と純培養の確立といった方向に進み、単一因果律による病原論医学が主役を演じ成果を挙げて来た。このような過去を振り返る時、微生物学は専ら個々の生物に主点をおいた個の生態学的研究により構築されたものであり、生物生存の場の総合的理解を目指した集団生態学はなおざりにされて来た感が深い。単一菌種の追求に溺れ、多菌種共存の法則を忘れた微生物学は、微生物と微生物、また微生物と宿主の相互作用を中心とした相関微生物学 (Interrelational Microbiology) という姿に変わっていくことが求められる。

微生物を善玉菌と悪玉菌 (この表現はマスコミ向けの俗称) に分け悪玉菌を排除するといったことは、一見合理的に見えるが、私は賛同できない。微生物生態学的立場で考えると、両方とも同じように存在価値があり、いいとか悪いとかといった問題でなく、

両者が合体し、一体化し有機体としての機能を発揮するところに生命現象としての意義があると考ええる。

乳酸菌は善玉で大腸菌は悪玉だという人がいる。腸内フローラが宿主との間にバランスを保持できるのは、それが上皮細胞に支えられ、粘膜固有層にある樹状細胞と遭遇しないからだということが自然免疫の研究成果である。腸内フローラの一員である大腸菌はビタミンを合成したり、外来病原菌に対し感染防御作用を示したりして生体を守っている。医師が早産児に病気予防のために大腸菌を与えるのも生体防御作用があるためである。大腸菌は4288個の遺伝子を持っており、その内実験室内で大腸菌を培養して微生物の遺伝学的研究などに使われる遺伝子は303個で、残り3985個の遺伝子はヒトの腸内の厳しい環境で生き延びるために有用な遺伝子である。試験管内で大腸菌を研究して来た微生物学者達は、このような大腸菌の戦略を見落して来た。つまりこれは大腸菌の持つ社会性であると指摘している (Carl Zimmer)。

ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) を発見し、消化器疾患との因果関係を提起した Barry Marshall はノーベル医学、生理学賞を受賞したが、彼は Ockam の言葉 You should not assume plurality without necessity (総べての事象は1つの原因を持つ) を引き合いに出し、今後消化性潰瘍に関する教科書的記述が *H. pylori* の発見で簡単になったと述べている。

また、わが国では胃がんの予防の為に *H. pylori* の除菌が行われているという。このような行為は、「多くの場合ある生命現象の一面は、それと相反する側面とペア (対) になって動的平衡系として機能している」ということに対して思いを致しているのだろうか疑問である。

19世紀末より単一因果律による病原論が主軸となり、これが新しい病原菌発見のエンジンとして機能して来た。自然現象というものは線形的でないにも拘らず、われわれの脳は自然界の因果関係を単純化して理解しようとする。

現代医学における諸問題の解決の困難性は、多くの問題が互いに密接に関連し合って機能しているからにはほかならない。これらの諸問題は、単純な原

因・結果という線形的、直線的な因果律によっては解決できない多元的要因によって構成されている。プルシナーは1997年伝達性スポンジ脳症の原因病原体プリオンを発見した業績により、ノーベル医学生理学賞を受賞した。プルシナーが病原体だと考えた「異常型プリオンタンパク質」を精製し、その感染性をプルシナーは証明しようとした。他の研究者も別個に同様の実験をした。その結果、精製された「異常型プリオンタンパク質」は健康な動物に伝達性スポンジ脳症を発症させることはできなかった。この結果、異常型プリオンタンパク質は伝達性スポンジ脳症の原因病原体ではなく、病気の結果として出現した足跡だと考えると、他の病原体が存在するのではないか、といった考察もなされている(福岡伸一、動的平衡系)。

微生物と微生物の間、また微生物と生体との間での相互作用によって全体として部分の総和以上の機能が発揮されて生命現象が発現している。「全体は部分の総和ではない」という非線形的な生態学的生命観を基盤とした病因論の沸騰した議論を期待したい。

さて、ゲノム科学研究の進展に伴い、今腸内フローラという細菌集団に国内のみならず、国際的にも関心が寄せられて来ている。腸管は内なる外と言われるように、生体の内部にあって外部に接している部位である。腸内には約1000菌種、100兆個以上の細菌が生息し腸内フローラを形成し、宿主との間に共生関係が成立している。腸内フローラを構成する菌種の90%以上は難培養で、単独で培養できない。培養出来る1菌種ずつ個別にゲノム解析する従来の方法では、腸内フローラを構成する細菌間や、細菌集団と腸内環境との相互作用に関するゲノム情報は解明出来ない。このような状況の中、自然界から直接培養しないで、腸内フローラのゲノムデータを獲得し、それを解析する研究、即ちメタ(超)ゲノム解析という研究が進められている。従来の培養法によらない腸内フローラの全体像を解明する為、メタゲノム解析が展開されている。これによって腸内フローラという細菌集団の共生システムが明らかにされ、その戦略、多様性などが解明されることを期待している。

一方、今迄置き去りにされて来た自然免疫の研究が急速に進展し、病原体を感知する病原体センサーのTLR (Toll like receptor) が認識する病原体成分が次々と明らかになり、その体系が解明された。これは、その研究業績が国際的に高く評価されノーベル賞候補にもなっている審良静男博士(大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長)による功績によるものと言っていい。

かくして、国際的に注目されている腸内フローラと自然免疫を基盤とした粘膜免疫学が融合し、腸粘膜の有機体化という奥の深い研究活動が積極的に展開されつつあり、その成果への期待度は大きいものがある。

21世紀の科学として、学際的相互作用をもった新しい知の体系「複雑系の科学」が注目されており、その研究体制構築の必要性が強調される。

おわりに

私は、もともとその時代、時代の学問の流行に追随するのが好まない人間である。私は母校細菌学教室の伝統的研究テーマを継承し、研究室内研究と臨床医学の現場、社会の現場とを結合させるような形で研究活動に微力を注いで来たつもりである。その成果については客観的に評価されるべきものであるが、伝統的研究テーマを中心にいろいろな研究課題に対して、自分なりに情熱を傾けて来たことは、価値があり、意義のあることだと思っている。

最近私の心に残ったある文章の一節を書きとめて置き、この長文をしめくり度い。

「未来の創造性を涵養する為には、前代の知識の確かな継承をはかることこそが最も肝要であると主張したい。起爆剤が何であろうとも、それに柔軟に対応することができるのは、目先の利益に誘導されたタイムスパンの短い専門知識ではなく、前代から続く息の長い基礎研究の龐大な蓄積であるからである。過去を重んじないところに未来はない」(川原秀城：東京大学大学院人文社会系研究科)。

最後に自由な研究の場と自由な討論の場を提供して下さり、挑戦の医学から共存の医学を提唱して来られご指導戴いた恩師である元東海大学医学部長

(現慶應義塾大学名誉教授、東海大学名誉教授)
佐々木正五先生に感謝致します。

文 献

- 1) Freter, R. and Ozawa, A.: Explanation for limitation of populations of *Escherichia coli* in broth cultures. J. Bact., **86**: 904-910, 1963.
- 2) Ozawa, A. and Freter, R.: Ecological mechanism controlling growth of *Escherichia coli* in continuous flow cultures and in the mouse intestine. J. inf. Dis., **114**: 235-242, 1964.
- 3) 感染症と生体防御の基本原則：第 67 回日本細菌学会事務局編集 1994 年
- 4) Umezawa, K et al.: Granulation in livers of mice infected with *Salmonella typhimurium* is caused by superoxide released from host phagocytes. Infection and Immunity, **63**: 4402-4408, 1995.
- 5) 共生生命体の 30 億年：リン・マーキュリス (中村桂子訳) 草思社 2000 年
- 6) 大腸菌：カール・ジンマー (矢野真千子訳) NHK 出版協会 2009 年
- 7) 動的平衡：福岡伸一、木楽舎 2009 年
- 8) 抗体医薬と自然免疫の驚異：岸本忠三、中嶋彰、講談社 2009 年
- 9) ヒトー細菌共生系の驚き：科学 81 卷 3 号 2011 年
- 10) 遺伝子で生物の進化を考える：第 13 回「大学と科学」公開シンポジウム 平成 10 年 10 月 13 日～14 日 日経ホール
- 11) ゲノムを医学する：山村研一 他編集、南山堂 2007 年