

**NIBS LETTER** 2008 JULY  
No. 551

# 日 生 研 報

2008年(平成20年)7月号 第54巻第4号(通巻551号)

---

## 挨拶・巻頭言

動物と微生物の共進化  
.....小沼 操 (2)

## 獣医病理学研修会

第47回 No. 934 ネコの肝臓  
.....大阪府立大学獣医病理学教室 (3)

第47回 No. 935 エゾヤチネズミの肝臓  
.....帯広畜産大学家畜病理学教室 (4)

## レビュー

牛白血病ウイルス接種羊の病理  
.....岡田幸助 (5)

## 抄訳

微生物の認識と免疫応答の活性化(その1)  
.....岩田 晃 (8)

お知らせ..... (12)

---



NIBS

財団法人 日本生物科学研究所

NIPPON INSTITUTE FOR BIOLOGICAL SCIENCE

<http://nibs.lin.go.jp/>



## 動物と微生物の共進化

小沼 操

私は大学で感染症学を教えていたが、疾病制御には病原微生物の感染環を知る事が重要と考えている。微生物の側に立って彼等がどのようにしてこの地球上に生存してきたかを知ると制圧方法も見えてくる。微生物が動物に感染する過程を宿主・寄生体の関係と呼び、感染は宿主と微生物の2種の異なる生物間の相互作用によって起こる。宿主と寄生体との組み合わせとして両者が互いに利益を得る共生と、微生物のみが一方的に利益を得る寄生がある。地球上の生物で、感染症を全く持たない生物は存在しないと考えられる。多細胞生物（宿主）はこの地球上に出現したきわめて早い時期からウイルスや細菌の感染を受け、これら微生物との闘いの中でお互いに共進化してきたのであろう。

長い時間のレベルでながめると、宿主と微生物は共進化により共生の方向に向かっている。病原微生物の生存にとって毒力は重要である。毒力の強い病原体による伝染病は時と共に少なくなり、毒力の弱い病原体による地方病、そしてついには宿主・寄生体の共生に至る場合が多い。その例としてオーストラリアで野生ウサギを駆逐するために散布したウサギ粘液腫ウイルスの弱毒化がある。散布当初、野ウサギの97%以上を殺したウイルスは数年後には致死率が70%近くに弱毒化した。理由として、このウイルスの伝播が蚊によってなされるためウサギをより長く生存させる弱毒ウイルス株の方が、吸血の機会が増え伝播に有利であり選択されたことがあげられる。同時にこのウイルスに抵抗性の野ウサギが増えてきたこともある。粘液腫ウイルスのように子孫を残す方法として蚊による機械的伝播のみに依存していると自然選択圧を受け弱毒化に向かう場合が多い。しかし病原微生物でも多様な伝播方法を持った場合、例えば節足動物の中でも増殖できるようにになった微生物は、自然選択圧を受けにくく弱毒化せず、強毒のまま存続する。

節足動物媒介性の病原体の場合、病原体-節足動物（ベクター）-宿主のより複雑な関係により宿主への感染が成立する。病原微生物にとって節足動物の体内は哺乳動物にくらべ獲得免疫による攻撃もなく恵まれた環境である。節足動物で増殖し伝播される、されないは何によって決まるのだろうか？ベクターで伝播されるアルボウイルスを例にとると、そのほとんどがRNAウイルスである。蚊やヌカカで伝播される日本脳炎、西ナイル熱、アカバネ病、牛流行熱などの原因ウイルス、ダニで伝播されるアフリカ豚コレラウイルスはすべてRNAである。最近、植物での抗ウイルス反応にRNA干渉現象がかかわっていることが明らかになったことから、アルボウイルスに対しても同様な抗ウイルス反応がベクター体内で起こっている事が予想された。RNA干渉現象とは二本鎖RNAと相補的な塩基配列を持つmRNAが分解される現象である。ウイルスを媒介する昆虫は、抗ウイルス作用によりウイルス増殖を抑える結果、致死からまぬがれ伝播できるようになったのではないか。事実、媒介昆虫はある種のRNA分解酵素の作用によりRNAウイルスの相補的mRNAを分解する抗ウイルス反応が見つかった。媒介できない昆虫は、その分子をもたずウイルスが増殖して致命的となり、結果として伝播できない。長い共進化の結果、アルボウイルスはベクター体内である程度その増殖は抑制されるが、ベクターを殺さずベクターとの共生により、ベクターを介する伝播法を獲得したため強毒のまま現存しているのであろう。

節足動物媒介性の病原体がいかに巧みにベクターを利用しているかその例を、ダニ (*Ixodes scapularis*) と病原体 (*Borrelia burgdorferi*) でみることができる。ダニは吸血維持のため唾液腺より多くの生理活性物質を宿主体内に注入し吸血を持続すると同時に、唾液腺で増殖した病原微生物（ここではボレリア菌）を伝播する。節足動物唾液腺のEST解析により数多くの遺伝子が検出されその機能が明らかになってきた。ボレリア菌がダニに侵入するとダニの唾液腺でSalp15という因子の合成が高まる。Salp15は宿主免疫系に対し、IL-2の発現阻害と、CD4<sup>+</sup>T細胞の機能抑制によりダニの吸血持続をはかっている。ボレリア菌は、ベクターとの長い共進化の結果Salp15をうまく利用している。すなわち、ダニに侵入したボレリア菌は、唾液腺でその菌体表面にSalp15を結合させ、吸血時に一緒に宿主体内に注入される。宿主体内では、Salp15による免疫抑制の誘導によりボレリア菌は生体防御から逃れ、加えて特異抗体による免疫溶菌作用からも守られている。

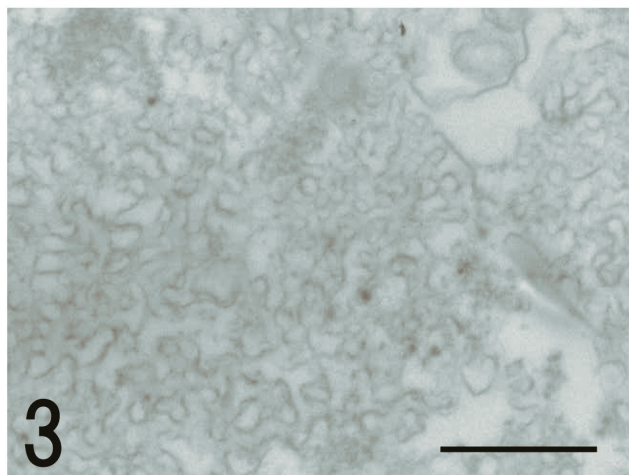
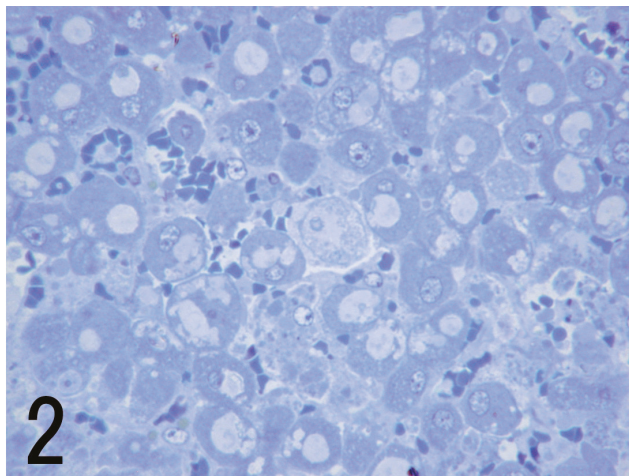
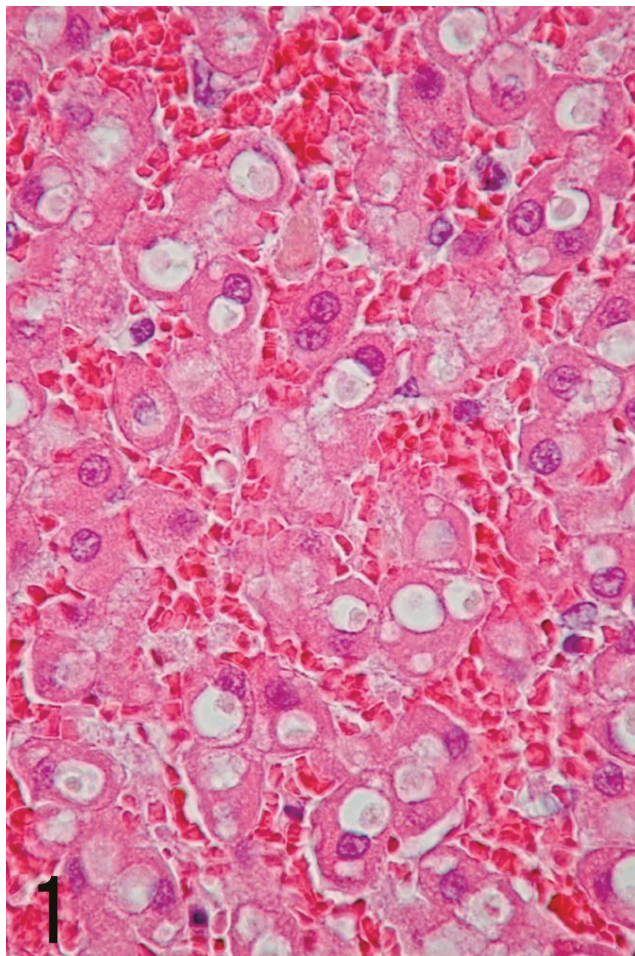
このような節足動物媒介性の疾病の制圧はどうしたらいいだろうか？最近、ダニ中腸の病原体レセプターが明らかになった。ダニに侵入したボレリア菌はOspAと呼ばれる蛋白でダニの中腸に結合し増殖するが、OspAが結合するダニ中腸のレセプター、TROSP (tick receptor for OspA) が見つかった。RNA干渉法でTROSPをノックダウンしたダニではボレリア菌は増殖できなくなることからワクチンなどによって賦与した抗TROSP抗体は、ダニ吸血時にダニ中腸でボレリア菌体レセプターをブロックすることにより、ボレリア感染ダニを減らし、結果的に宿主へのボレリア菌伝播を抑制することが予想される。

ワクチンは病原体ないしはその抗原を標的にしていることが多いが、病原体の感染環を知ることによりこれまでと違った切り口による感染症対策が出てくるのではないだろうか。若い研究者の奮起に期待しているところである。

(評議員)

## ネコの肝臓

大阪府立大学獣医病理学教室 第 47 回獣医病理学研修会 No. 934



動物：ネコ，雑種，雌，1歳4ヶ月齢。

臨床事項：8ヶ月齢時，歩様蹠踉を主訴に近医を来院。原因は不明のまま数院を転院した。13ヶ月齢時，震えがひどいとのことで近医を再来院。16ヶ月齢時，夜間に突然痙攣を示し，救急病院に上診。その時の血液検査では，アンモニア 578 mg/dL，GPT 507 U/L，ALP 575 U/L と高値を示した。下血，吐血が見られ，同日死亡した。

剖検所見：消化管は内容物が血様で，肺は全体にうっ血水腫が強く，気管・気管支内には泡沫液が貯留していた。肝および腎では重度のうっ血が認められた。

組織所見：肝細胞はびまん性に腫大し，細胞質に弱好酸性のコアを容れる空胞が形成されていた（図 1）。エポソニ包埋トルイジンブルー染色切片では，細胞質内に均質な蓄積物が確認され，HE で見られたコア周囲のハローは人工産物と考えられた（図 2）。蓄積物はパラフィン切片を用いた Oil red O 染色で陽性，PAS 染色弱陽性，シュモール反応弱陽性，UV にて自家蛍光を示し，セロイド・リポフスチン類似の物質沈着と考えられた。電顕的には，沈着物に一致して Curvilinear bodies, Lamellar profiles と呼ばれる膜状構造が認められた（図 3 Bar =

500 nm)。肝のクッパー細胞内には，黄褐色物質の蓄積が認められ，Oil red O（パラフィン切片），PAS，シュモール染色に陽性を示した。大脳では，大脳皮質の粗鬆化，グリオーシスが見られ，神経細胞，グリア細胞，マクロファージ内に褐色色素～弱好塩基性物質の蓄積が観察された。小脳ではプルキンエ細胞，顆粒細胞の脱落が顕著で，大脳で認められたのと同様の蓄積物が，神経細胞，マクロファージ内に認められた。神経組織の沈着物質も，肝の特殊染色と同様の染色性を示し，セロイド・リポフスチン沈着と考えられた。

診断：肝細胞のセロイド・リポフスチン沈着（全身性セロイド・リポフスチン沈着症）

考察：8ヶ月齢時より臨床的に見られた歩行異常および振戦は，中枢神経系における異常物質の蓄積によるものと考えられ，蓄積物の性状からセロイド・リポフスチン沈着症と診断された。肝細胞における蓄積物は，クッパー細胞内の蓄積物と比較して，PAS およびシュモール染色の反応性が弱いものの，基本的な性状は類似しており，電顕所見と合わせて全身性セロイド・リポフスチン沈着症と関連する変化と考えられた。（桑村 充）

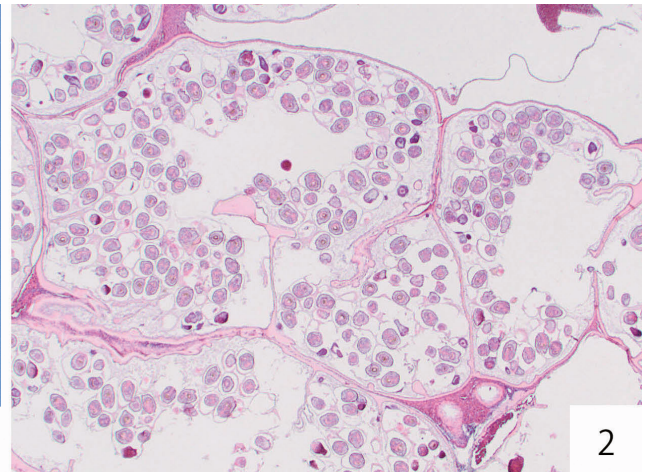


## エゾヤチネズミの肝臓

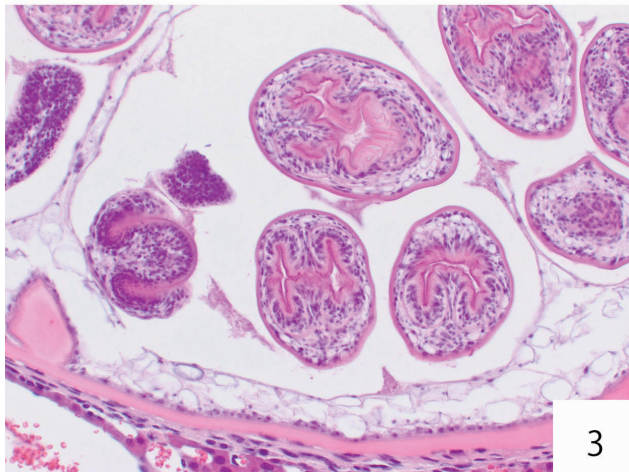
帯広畜産大学家畜病理学教室 第 47 回獣医病理学研修会 No. 935



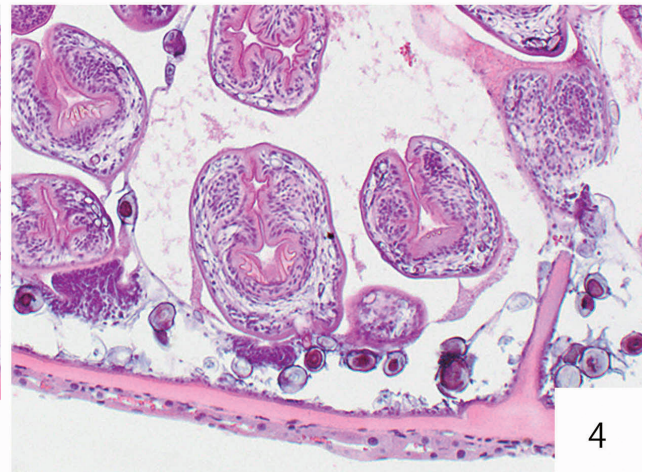
1



2



3



4

動物：エゾヤチネズミ (Gray Red-backed Vole), 雄, 成体。

臨床事項：大学構内で捕獲され、臨床症状等は特に認められなかった。

剖検所見：外観では中等度の腹囲の膨満が認められた。開腹時、肝臓の大半の領域は密発する 2～3 mm 大の乳白色結節により置換され、肝臓は著しく体積を増していた (図 1)。断面では、大半の乳白色結節は微小乳白色嚢胞状を呈していた。正常肝組織は僅かに残存し、正常肝組織と結節の境界は明瞭であった。同様の乳白色結節は脾臓、腎臓および小腸壁にも認められた。

組織所見：多房性嚢胞が肝実質に認められた (図 2)。嚢胞は外層より、ほぼ均質に染まる好酸性の角皮層、胚芽層および繁殖胞が形成され、その内側に多数の原頭節が認められた。また、胚芽層、原頭節内には多数の空胞領域が認められた (図 3)。嚢胞周囲肝組織には炎症反応は殆んど認められず、一部にリンパ球の浸潤、線維化

が認められるのみであった。脾臓、腎臓、小腸壁においても同様の病変を認めた。

診断：エゾヤチネズミの肝臓における肝多包虫症

考察：本症例では、人獣に寄生する多節条虫類のうち、嚢胞内に繁殖胞が多数形成され、その中に原頭節が形成されていることから包虫、さらに多房性の嚢を形成し角皮が薄く胚芽層が厚いことから多包虫であると鑑別できる。多包虫は宿主特異性が強く、エゾヤチネズミなどの好適宿主に寄生する場合は本症例のように宿主側の生体反応は殆んど認められない。提出標本では EDTA 脱灰により条虫類の特徴である石灰小体は溶出し、繁殖胞、原頭節内に空胞領域として認められる。同症例の未脱灰 HE 標本では石灰小体は好塩基性物質として認められ (図 4)、コッサ反応陽性であった。脾臓、腎臓、小腸壁に認められた病変は、肝臓の包虫壁が破れ、腹腔内に遊出した原頭節が転移した二次包虫症であると考えられた。(小野里知哉・松井高峯)



## 牛白血病ウイルス接種羊の病理

岡田 幸助 (岩手大学農学部獣医学過程獣医病理学研究室教授)

### はじめに

羊は牛白血病の実験動物として最適である。動物が牛より小型であるばかりでなく、ウイルス感染牛が腫瘍になる率は牛より遥かにすぐれている。これまで我々が岩手大学寒冷フィールドサイエンスセンター御明神牧場(日本で最初に牛・羊の組換え DNA 実験の認められた施設)で行った実験を中心に紹介する。

### 牛白血病ウイルス (BLV) 接種実験

BLV の皮下接種によってリンパ腫が誘発された羊 6 頭の病変と細胞 DNA における BLV プロウイルスの組込みを解明した。BLV-gp 抗原に対する抗体は、接種後 3 週間で検出され、3 ヶ月後に調べたところ、BLV に対して陽性を示した。4 頭では白血病相を経てリンパ腫となった。他の 2 頭はリンパ腫の初期病変を示し、臨床的には非白血性であった。5 頭は病状により接種後 2.5 から 3.5 年目に安楽死させ、剖検を行った。1 頭は接種 10 年後に、4 ヶ月間白血病状態となった後、死亡した。リンパ腫様病変が肉眼的、組織学的に確認され、増殖している腫瘍細胞はリンパ球性、前リンパ球性、リンパ芽球性および組織球性に分類された(写真 1~5)。

末梢血リンパ球 (PBL) とリンパ腫様病変部の腫瘍細胞の細胞 DNA における BLV プロウイルスの組込みを、サザンブロット法を用いて調べた。全ての感染羊の PBL および脾臓、腎臓および(わずかな腫瘍浸潤を示す 4 つのリンパ節を除く)リンパ節におけるリンパ腫様病変の大半において、BLV プロウイルスの存在が証明された。この結果から、羊のリンパ腫が BLV によって誘発され、病変部ではプロウイルスの情報を持つ細胞が広がり、増殖していることが示唆された<sup>9)</sup>。

### 腫瘍組織における T/B リンパ球の分布

我々は BLV 感染によって誘発されたリンパ腫の発生機序を解明するために、リンパ球の分化抗原に対するモノクローナル抗体を用いて免疫組織学的検査を行った。BLV に感染しているが一見健康な羊 3 頭と、リンパ腫になった羊 5 頭の浅頸リンパ節を調べた。また、サザンブロット法を用いて BLV の組込みについて検査した。BLV に感染しているものの臨床症状がない羊のリンパ節ではプロウイルスがゲノムの様々な部位に組込まれており、皮質に大型の肥大した濾胞が認められた。これらの濾胞は CD4<sup>+</sup>T 細胞と sIgM および MHC クラス II 抗原を発現する B 細胞からなる



写真 1 BLV 接種により発症した羊  
白血球数 188,900/cmm (異型細胞 94.5%)

胚中心をもっていた。皮質での CD4<sup>+</sup>細胞の割合は、対照群およびリンパ腫の羊よりも有意に高かった。リンパ腫になった全ての羊ではリンパ節が増殖した腫瘍細胞によって完全に破壊され、さらに、正常な B 細胞からなる小さな萎縮した濾胞は小柱と被膜下付近に認められた。これらの例では、腫瘍細胞が単一の CD5<sup>-</sup>B 細胞に由来する細胞集団であった。さらに、CD8<sup>+</sup>T 細胞は萎縮した濾胞から離れた腫瘍化リンパ節の全体に亘ってび漫性に浸潤しており、CD4<sup>+</sup>T 細胞は萎縮した濾胞周囲に認められた。T 細胞のどちらのタイプも小型で、円形でくびれない核を持つ正常なリンパ球であり、非腫瘍性であった。これらの細胞は腫瘍免疫に働いていると考えられた<sup>3,4)</sup>。

### CD5<sup>-</sup>B 細胞 (B-2 細胞) が腫瘍化する

フローサイトメトリーおよび免疫組織学的分析により様々なステージのリンパ腫に罹患した羊から採取した PBL とリンパ節のリンパ球表現型の変化を調べた。無症候期の羊では、疾患の進行程度にしたがって CD2<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> および  $\gamma\delta$  TCR<sup>+</sup> T 細胞の割合が減少したが、CD5<sup>-</sup>sIgM<sup>+</sup> と CD5<sup>+</sup>sIgM<sup>+</sup>B 細胞は一定期間だけ増加した。しかし、CD5<sup>+</sup>B 細胞は、リンパ腫期には急速に減少した。一方、腫瘍性リンパ球は sIgM<sup>+</sup>, B2<sup>+</sup>, MHC クラス II<sup>+</sup>, OvCD5<sup>-</sup>, OvCD2<sup>-</sup>, OvCD4<sup>-</sup>, OvCD8<sup>-</sup>,  $\gamma\delta$  TCR<sup>-</sup> の表面表現型を持つ単一の細胞に由来するモノクローナル集団 (B-2 細胞) であった。このことから疾患がリンパ腫期に進行すると、CD5<sup>-</sup>B 細胞のみがクローン性に増殖することが示唆された。リンパ腫では BLV プロウイルスが CD5<sup>-</sup>B 細胞にのみ検出され、CD5<sup>+</sup>B 細胞では検出されなかった。これは主に CD5<sup>+</sup>表現型 (B-1a 細胞) である地方病性牛白血病とは対照的である<sup>5)</sup>。



### CD5<sup>-</sup>B細胞はアポトーシスから防御されている

*ex vivo* による実験で CD5<sup>+</sup> および CD5<sup>-</sup> B細胞の両方が *tax* 遺伝子の野外型と変異型 BLV (*trans*- 活性型 活性の上昇を伴う, 変異型 Tax D247G タンパクをエンコードしている) に感染した羊は自然発生性アポトーシスから防御され, 羊が CD5<sup>-</sup> の増殖の増加を示す持続型リンパ球増多症期に進行すると, CD5<sup>-</sup> B細胞のみが *ex vivo* での生存できることを実証した。さらに, 4色のフローサイトメトリー分析により, 我々は CD5<sup>-</sup> B細胞では, 野外型と変異型 BLV を発現する細胞のアポトーシス率は BLV 陰性細胞よりも大幅に低下していたことを発見した。CD5<sup>+</sup> B細胞からの BLV 陽性細胞のアポトーシス率はやや低下したのみであった。さらに, 野外型と変異型 BLV 感染羊から得られた末梢血単核細胞 (PBMC) 培養上清は主に CD5<sup>-</sup> B細胞を自然発生性のアポトーシスから防御した。詳細な分子メカニズムに関しては明らかに出来なかったが, BLV がコードする蛋白 (例えば Tax) が培養上清に放出され, 標的細胞のアポトーシス抑制効果を引き起こしている可能性が考えられた。

Tax の変異株 D247 型を含む BLV の感染性株が細胞の生存性を陽性および陰性に調節する能力が異なっていることを実証した。野外型と変異型 BLV に感染した PBMC をスタウロスポリン (ミトコンドリアを介したアポトーシス促進剤) と共に *ex vivo* で培養すると, アポトーシス率は野外型 BLV よりも変異型 BLV に感染した細胞において大幅に減少した。一方, *in*

*vitro* すなわち培養細胞株 293T において強制発現させた変異型 BLV は野外型 BLV に比べ強くアポトーシスを誘導した<sup>13,14)</sup>。

### Tax 遺伝子の型と白血病 / リンパ腫の発症とは関連しない

羊に BLV の変異型 (H 群, Nos. 1-5) をコードした *high tax*, 野外型 (W 群, Nos. 6-11) をコードした *wild tax*, または対照プラスミド (C 群, Nos. 12-14) を接種した。4-46 ヶ月の観察期間の間に H 群 5 頭中 5 頭, W 群 6 頭中 3 頭 (Nos. 6, 7, 9) が gp51 陽性となった。H 群では 1 例のみが白血病となり, H および W 群のそれぞれ 1 頭がリンパ腫を発症させた。No. 3 では, 病変がリンパ腫, 第四胃に続く消化管と心臓を含む複数の臓器に認められた。No. 6 では, リンパ腫病変が空腸と心臓のみに認められた。形態学的に, 小型から中型のリンパ球性腫瘍細胞は両方に認められたが, リンパ芽球性腫瘍細胞は No. 3 にのみ認められた。免疫組織化学的検査により, 腫瘍細胞の表現型はいずれも CD1<sup>-</sup>, CD4<sup>-</sup>, CD5<sup>-</sup>, CD8 a<sup>-</sup>, sIgM<sup>+</sup>, λ light chain<sup>+</sup>, B-B4<sup>+</sup>, MHC class II<sup>+</sup> であった。本研究の結果から *tax* 遺伝子の発現率は変異型を実験的に接種した羊における白血病 / リンパ腫の発症とは関連しないことが示唆された<sup>12)</sup>。

### DNA 組み換えワクチンの効果判定

羊へ BLV エンベロープ糖タンパク (gp60) を発現



写真 2 肝臓の腫大 2.1Kg

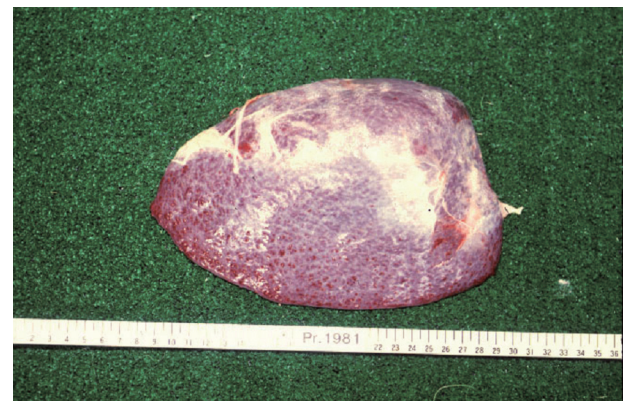


写真 3 脾臓の腫大 500 g

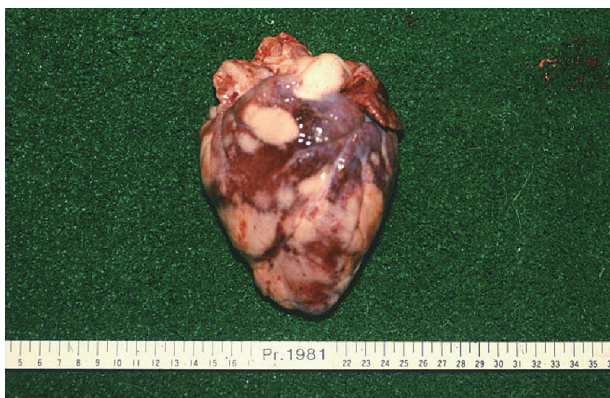


写真 4 心臓におけるリンパ腫



写真 5 皮下リンパ節の腫大



するリコンビナントワクチニアウイルス (rVV) を接種し、BLV でチャレンジした。それらの羊の PBL における BLV 力価を検査した結果、BLV の増殖は顕著に抑制された。これは rVV を BLV チャレンジ前に接種したときのみならず、チャレンジ後に接種した場合にも認められた。rVV のワクチン接種は防御免疫を誘発し、それがキャリア羊における BLV の発育を抑制する可能性が示唆された<sup>7,8)</sup>。

### ワクチンは遅延型過敏症反応を誘発する

BLV 糖タンパクを発現するリコンビナントワクチニアウイルス (RVV) をワクチン接種した羊の皮膚において、BLV エンベロープ糖タンパク (gp60) に対する遅延型過敏症反応を誘発させた。病変の特徴は皮膚から皮下における顕著なリンパ球の浸潤、好中球と好酸球、マクロファージのわずかな遊走および網状層における水腫であった。モノクローナル抗体による免疫組織化学的分析では、主に CD8<sup>+</sup>T 細胞 (BLV によるチャレンジの 48 時間後で 53.7-55.8%)、CD4<sup>+</sup>T 細胞 (24.7-26.7%) および B 細胞 (11.5-16.9%) からなるリンパ球浸潤が示された。よって RVV のワクチン接種効果は細胞性免疫反応が防御免疫の主な役割を担っていると思われる<sup>10)</sup>。

### ペプチドワクチンの開発

DNA 組み換えワクチンの日本での応用は現状では困難であるのでペプチドワクチンの開発を試みた。マンナンでコーティングしたリポソームをアジュバントとし、BLV エンベロープ糖タンパク gp51 のヘルパー T、細胞傷害性 T、および B 細胞エピトープの合成抗原性ペプチドをその中に封入して 4 頭の羊に免疫した。免疫後 7 日目に、羊に BLV 抗原または合成ペプチドによるチャレンジを行った。抗原を接種した部位は皮膚が肥厚し、免疫組織学的検査で強い遅延型過敏症反応が誘発されていることが証明された<sup>11)</sup>。

### 主要組織適合抗原クラス II 遺伝子対立遺伝子の違いと白血病発生リスク

BLV に感染しているが腫瘍の所見のない一見健康な羊 12 頭の中で、10 頭 (83.3%) が  $\beta$ 70/71 の位置で Arg70-Lys71 (RK) をエンコードする対立遺伝子を持っていたのに対し、リンパ腫の羊でこの対立遺伝子を持っていたのはわずか 6 頭 (37.5%) のみであった。このことから、RK モチーフをエンコードする対立遺伝子は、BLV 感染後の腫瘍発生を防御する可能性のあることが示唆された。それとは対照的に、 $\beta$ 70/71 の位置で Ser<sup>70</sup>-Arg<sup>71</sup> (SR) をエンコードする対立遺伝子は、健康なキャリアよりもリンパ腫の発生した羊において発現頻度が有意に上昇しており、SR モチーフをエンコードする OLA-DRB1 対立遺伝子は腫瘍の発生に対する感受性に、陽性に関連している可能性が示唆された。最終免疫の 2 週間後、全頭に BLV の

チャレンジを行った。RK/SR 遺伝子型の羊は BLV に対する中和抗体を産生した。これらは BLV チャレンジの 28 週以内に BLV を完全に排除し、免疫に使用したペプチドに対する強いリンパ球増殖反応を引き起こした。さらに、そのような羊はリンパ腫を発症させなかった。それとは対照的に、SR/SR 遺伝子型は実験期間を通して BLV を産生し、リンパ腫を発症した<sup>6)</sup>。

### 抵抗性対立遺伝子を持つ RK 型羊におけるペプチドワクチンの効果

RK をエンコードする対立遺伝子を持つ羊の免疫反応を分析するため、我々は R<sup>70</sup>K<sup>71</sup>/X<sup>70</sup>X<sup>71</sup> 遺伝子型か X<sup>70</sup>X<sup>71</sup>/X<sup>70</sup>X<sup>71</sup> 遺伝子型を持つ羊を BLV エンベロープ糖タンパク gp51 のヘルパー T、細胞傷害性 T、および B 細胞エピトープの合成抗原性ペプチドの混合物で免疫し、最終免疫の 2 週間後、全頭に BLV 感染羊の血液によるチャレンジを行った。抵抗性対立遺伝子を持つ羊は混合ペプチドに高い免疫反応を示し、白血病へは進行しなかった<sup>1)</sup>。

抵抗性は MHC 拘束性 CD4<sup>+</sup>T 細胞による 52 頭の羊の中から RK/RK または SR/SR 遺伝子型を持つ羊を選別し、BLV に感染させた。実験期間を通じて BLV 感染細胞数とウイルス力価は低いままで維持されていたが、RK/RK 遺伝子型の羊は CD5<sup>-</sup>B 細胞の増殖を誘発させ、感染初期に中和抗体を急速に産生した。RK/RK の羊は IFN- $\gamma$  を強く発現し、SR/SR 遺伝子型の羊は IL-2 を強く発現した。増殖細胞を確認するため、抗 CD4、CD8、DR モノクローナル抗体によるブロッキングアッセイを行った結果、このような増殖細胞が MHC 拘束性 CD4<sup>+</sup>T 細胞であることを証明した<sup>2)</sup>。

### まとめ

羊は BLV により CD5<sup>-</sup>B 細胞 (B-2 細胞) が腫瘍になる。羊の遺伝子型により BLV に対する抵抗性が異なる。その抵抗性は MHC 拘束性 CD4 により行われることが分った。以上のように羊は BLV の研究に欠かすことのできない実験動物である。

### 謝辞

これらの研究は引用文献にある通り岩手県畜産課、北海道大学、帯広畜産大学、理化学研究所、ワシントン州立大学、東亜燃料株式会社等との共同研究であり記して感謝する。

### 引用文献

1. Aida, Y., Takesima, S., Nagaoka, Y., Ikegami, M., Gotoh-Inabe, K., Kabeya, H., Onuma, M. and Okada, K. 2000. The relationship between polymorphism of the MHC class II DR gene and resistance and susceptibility to bovine leukemia virus-induced lymphoma. pp. 159-162. Proceedings of the International Veterinary Cytokine and Vaccine Conference. March 16-17, 2000,



- Tsukuba, Japan.
- Konnai, S., Takeshima, S., Tajima, S., Yin, S., Okada, K., Onuma, M. and Aida, Y. 2003. The influence of ovine MHC class II DRB1 alleles on immune response in bovine leukemia virus infection. *Microbiol. Immunol* 47:223-232.
  - Murakami, K., Aida, Y., Kageyama, R., Numakunai, S., Ohshima, K., Okada, K. and Ikawa, Y. 1994. Immunopathologic study and characterization of the phenotype of transformed cells in sheep with bovine leukemia virus-induced lymphosarcoma. *Am J Vet Res.* 55:72-80.
  - Murakami, K., Okada, K., Amanuma, H. and Aida, Y. 1994. The gamma delta T cell population in sheep experimentally infected with bovine leukemia virus. *Vet Pathol.* 31:103-105.
  - Murakami, K., Okada, K., Ikawa, Y. and Aida, Y. 1994. Bovine leukemia virus induces CD5<sup>+</sup> B cell lymphoma in sheep despite temporarily increasing CD5<sup>+</sup> B cells in asymptomatic stage. *Virology.* 202:458-465.
  - Nagaoka, Y., Kabeya, H., Onuma, M., Kasai, N., Okada, K. and Aida, Y. 1999. Ovine MHC class II DRB1 alleles associated with resistance or susceptibility to development of bovine leukemia virus-induced ovine lymphoma. *Cancer Res.* 1999 59:975-981.
  - Ohishi, K., Suzuki, H., Yamamoto, T., Maruyama, T., Miki, K., Ikawa, Y., Numakunai, S., Okada, K., Ohshima, K. and Sugimoto, M. 1991. Protective immunity against bovine leukaemia virus (BLV) induced in carrier sheep by inoculation with a vaccinia virus-BLV env recombinant: association with cell-mediated immunity. *J Gen Virol.* 72:1887-1892.
  - Ohishi, K., Suzuki, H., Yasutomi, Y., Onuma, M., Okada, K., Numakunai, S., Ohshima, K., Ikawa, Y. and Sugimoto, M. 1992. Augmentation of bovine leukemia virus (BLV)-specific lymphocyte proliferation responses in ruminants by inoculation with BLV env-recombinant vaccinia virus: their role in the suppression of BLV replication. *Microbiol Immunol.* 36:1317-1323.
  - Ohshima, K., Aida, Y., Kim, J. C., Okada, K., Chiba, T., Murakami, K. and Ikawa, Y. 1991. Histopathology and distribution of cells harboring bovine leukemia virus (BLV) proviral sequences in ovine lymphosarcoma induced by BLV inoculation. *J Vet Med Sci.* 53:191-199.
  - Okada, K., Ikeyama, S., Ohishi, K., Suzuki, H., Sugimoto, M., Numakunai, S., Chiba, T., Murakami, K., Davis, W. C., Ohshima, K., et al. 1993. Involvement of CD8<sup>+</sup>T cells in delayed-type hypersensitivity responses against bovine leukemia virus (BLV) induced in sheep vaccinated with recombinant vaccinia virus expressing BLV envelope glycoprotein. *Vet Pathol.* 30:104-110.
  - Okada, K., Sonoda, K., Koyama, M., Yin, S., Ikeda, M., Goryo, M., Chen, S. L., Kabeya, H., Ohishi, K. and Onuma, M. 2003. Delayed-type hypersensitivity in sheep induced by synthetic peptides of bovine leukemia virus encapsulated in mannan-coated liposome. *J Vet Med Sci.* 65:515-518.
  - Okada, K., Nakae, N., Kuramochi, K., Yin, S. A., Ikeda, M., Takami, S., Hirata, T., Goryo, M., Numakunai, S., Takeshima, S. N., Takahashi, M., Tajima, S., Konnai, S., Onuma, M. and Aida, Y. 2005. Bovine leukemia virus high tax molecular clone experimentally induces leukemia/lymphoma in sheep. *J Vet Med Sci.* 67:1231-1235.
  - Takahashi, M., Tajima, S., Takeshima, S. N., Konnai, S., Yin, S. A., Okada, K., Davis, W. C. and Aida, Y. 2004. Ex vivo survival of peripheral blood mononuclear cells in sheep induced by bovine leukemia virus (BLV) mainly occurs in CD5<sup>+</sup> B cells that express BLV. *Microbes Infect.* 6:584-595.
  - Takahashi, M., Tajima, S., Okada, K., Davis, W. C. and Aida, Y. 2005. Involvement of bovine leukemia virus in induction and inhibition of apoptosis. *Microbes Infect.* 7:19-28.

## 抄訳

## 微生物の認識と免疫応答の活性化（その1）

岩田 晃（主任研究員）

Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Ruslan Medzhitov, Nature, Vol 449 (2007) p819-826*

訳者注

論文は <http://www.nature.com/nature/> より無料で入手できます（2007年10月18日号, *Nature Insight*）。紙面の都合もあり、2つの図と参考文献は省略しました。表は翻訳し、代わりの図を作成して示しました。また、略号は重要語のみ原語を示しました。

## 要約

哺乳類の免疫系は自然免疫と獲得免疫からなり、協同して宿主を微生物感染から守っている。自然免疫は機能的に異なる「モジュール」から構成され、病原体に対する様々な防御として進化した。自然免疫は pattern recognition receptors (PRRs) で病原体を検知し、直接防御系と獲得免疫反応を誘導する。獲得免疫は自然免疫エフェクターを抗原特異的に利用する。個々の免疫の担い手の相互関係は十分には解明されていないが、最近の研究成果により、免疫系の総合的な理解と宿主の防御における機能が見えてきた。

感染症は世界中で病的状態および死亡の主要な原因であり、生物医科学の重要課題である。衛生環境を改善し、水道を整備し、バクテリアをコントロールすることで感染症の発生を最も効果的に抑制できた。しかし、ワクチンや治療薬の開発も重要であり、そのためには宿主の免疫系について理解しなければならない。近年、感染症の病理発生のメカニズムや宿主と微生物との共生、そして免疫系についての新たな知見が蓄積している。それでも多くの課題が残されており、最も難しい課題がワクチンの開発であり、実際、多くの病原体について安全で効果的に免疫する方法が知られていない。自己免疫やアレルギー反応を安全で効果的に抑制する方法にも、さらなる基礎研究が必要である。

この論文では最近の発見を中心に、微生物の感染に対する防御に関わる免疫系について俯瞰する。



## 宿主と微生物の相互作用

すべての後生動物は寄生する微生物コミュニティを持っている。宿主と微生物の間の「交戦規則」は完全には解明されておらず、この規則を解明することは免疫系の進化と機能を理解するために非常に重要である。

### 微生物が寄生する場としての宿主

哺乳類は多くの微生物が定着する場（ニッチ）を提供している。たとえば、皮膚、小腸、上部および下部呼吸器、泌尿生殖器である。この中で、例えば、結腸や皮膚には内因性の微生物群が恒常的に定着している。他の臓器や下部呼吸器では、免疫系が正常な個体では無菌的である。宿主の健康は微生物の適応戦略が適切であるかに依存している。腸内細菌の場合は宿主に様々な利益を与えているので、その影響は正の効果である。微生物の定着が宿主に害をなすこともあり、その場合、細菌は病原体と呼ばれる。負の効果は宿主の免疫系の状態に依存する。例えば、日和見感染するような病原体は免疫抑制状態の個体にも影響を及ぼす。

### 病原因子

細菌は多様な適応因子を使って宿主の特定のニッチに適応する。病原体の場合、適応因子は病原因子でもある。マイコプラズマのような例外もあるが、適応因子は多くの場合、プラスミドや転移性ゲノム領域（genomic island）などの可動遺伝子上にコードされており、同種内、異種間で伝達可能である。病原因子の役割は、宿主のニッチへの適応と他の宿主への感染である。病原因子の活性（すなわち、病原性）はいくつかの共通性に基づいて同定することができる。微生物は定着するニッチに合った病原因子を持つ。例えば、上皮の表面への侵入、細胞表面や細胞間マトリックスへの結合、細胞内器官へ侵入、鉄の獲得、宿主の防御メカニズムからの逃避、他の宿主への感染などである。病原微生物の適応戦略の違いによって宿主の組織のダメージの程度が異なる。病原性の程度に拘わらず、細菌がニッチへ適応するときの副作用で宿主に症状がでる。

## 免疫系による微生物の認識

微生物が感染すると害があるため、宿主は防御メカニズムを進化させた。無顎類を除く脊椎動物では2種類の防御システム、自然免疫と獲得免疫をもつ。2つの違いは病原体を認識するレセプターにある（図1）。自然免疫はPRRsを介して認識する。PRRsは生殖系列にコードされ、微生物の保存された分子的特徴に対して特異性を持つ。一方、獲得免疫の認識は抗原レセプターによる。抗原レセプターは生殖系列にコードされたパーツを体細胞組換えにより組

合せて、ランダムに、高い特異性を持つ多種多様なレセプターを作り上げる。TおよびB細胞はクローンとして1種類の抗原レセプターを持ち、病原体に特異的なレセプターが細胞のクローンとして選択される。そのため、病原体に反応する特定のリンパ球集団のみが選択的に増殖し、免疫記憶の基盤にもなる。このように自然免疫と獲得免疫は基本的に異なった方法で病原体の多様性に対処する。

### 自然免疫系

自然免疫での抗原認識は微生物に独特な分子構造を検出する。PPRsは特定の構造モチーフやパターンを持つ分子 pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) に結合し、広い病原体特異性を持つことで独特である。PAMPsは自然免疫の標的として3つの理由で研究されている。第一にPAMPsは特定の種類の微生物において共通である。第二に、PAMPsは微生物に特徴的な合成経路の産物である。第三にPAMPsは微生物の生理に必須であり、免疫系から逃れようにも変化が制限されている。細菌のPAMPsの多くは細胞壁の構成要素、LPS、ペプチドグリカン、リポタイコ酸、リポタンパク質である。真菌のPAMPsは細胞壁の $\beta$ -glucanである。自然免疫がPAMPsを検出すると、微生物が存在していると信号を出す。ウイルスの認識も同様の原理で行われる。ウイルスの場合、構成要素は宿主細胞の中で合成されるので、自然免疫系は核酸を認識する。自己（宿主）とウイルスの核酸を区別するために、ウイルスRNAやDNAに特徴的な核酸の化学修飾や構造的な特徴が用いられ、さらに、どの細胞内小器官で核酸が発見されたか（宿主の核酸の存在する小器官は限定されている）によっても区別する（後述）。この区別は完全ではなく、間違えて自己免疫病を引き起こすこともある。

PRRsに結合する分子は病原菌にユニークではないため、病原性微生物と共生（非病原性）微生物とを区別できない。それにもかかわらず、人間は数兆もの細菌を寄生させ、ホメオスタシスを維持している。自然免疫系で共生微生物を認識するので、小腸のホメオスタシスが健康に維持される。自然免疫と微生物の相互作用が制御不能になると炎症性大腸炎他の疾患を引き起こす。

### PRRsとその機能

機能的に異なったPRRsがいくつか存在する。最もよく解析されているクラスはToll-like receptor (TLR) である。TLRは膜貫通型のレセプターで、ウイルス由来の核酸やLPS、リポタイコ酸などの細菌の分子を認識する。TLRが対応できる微生物の範囲全体は不明だが、微生物由来のリガンドによって活性化され、炎症性、抗菌性の応答を惹起する。

TLRにリガンドが結合すると、組織に常在するマクロファージ(M $\phi$ )はTNF、IL-1 $\beta$ やIL-6など



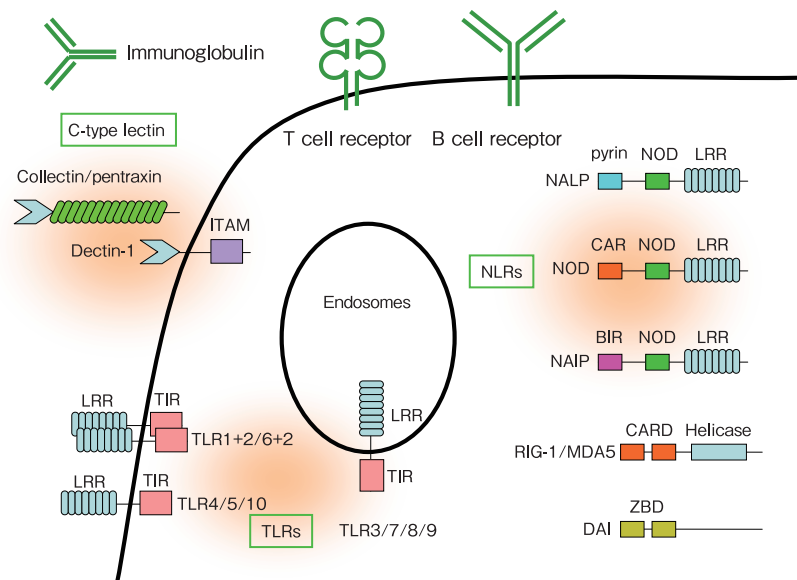


図1 免疫系における抗原を認識するレセプター

図は模式図であり、簡略化されている。図を作成するに当たって、Kanzler et al., (2007) Nature Med., 13, 552-559, Meylan et al., (2006) Nature, 442, 39-44, Martinon&Tschopp (2005) Trends Immunol., 26, 447-454, Toscano et al., (2007) Cytokine & Growth Factor Rev., 18, 57-71も参考にした。略号TLRs;Toll-like receptors, LRR;leucine-rich repeats, TIR;Toll/interleukin-1 receptor homology signaling domain, NLRs;NOD-like receptors, NALP;NACHT, LRR and pyrin domain containing protein, pyrin; pyrin domain, NOD;nucleotide-binding and oligomerization domain (訳者注 NACHT (domain present in NAIP, CIITA, HET-E and TP1) とも呼ばれる), NAIP;neuronal apoptosis inhibitory protein, CARD;caspase recruitment domain, BIR;baculovirus IAP (inhibitor of apoptosis protein) repeat domain, RIG-1;retinoic acid-inducible gene 1, MDA5;melanoma differentiation-associated gene 5, DAI;DNA-dependent activator of interferon regulatory factors, ZBD;Z-DNA binding domain, ITAM;immunoreceptor tyrosine-based activation motif

の起炎症性サイトカイン(proinflammatory cytokines)を生産して、局所、全身性の炎症反応を惹起する。TNFとIL-1 $\beta$ は局所の血管内皮細胞を活性化して血管を拡張し、かつ透過性を上げ、血清タンパク質や白血球を感染部位へ誘う。また、血管内皮の組織因子(凝固因子III)の発現増加を介して局所での凝固カスケードを活性化し、微生物が血液に侵入するのを防止する。さらに、IL-1 $\beta$ はIL-6と共同して肝細胞にcollectinsやpentraxinsを含む急性期タンパク質を生産させる。急性期タンパク質は補体を活性化して病原菌をM $\phi$ や好中球に貪食させる。以上のようにTLRは間接的に抗菌応答を引き起こす。

また、活性化M $\phi$ は抗菌タンパク質やペプチドを生産し、直接、抗菌応答を引き起こす。マウスのM $\phi$ は抗菌作用に重要なiNOSの転写を促進する。興味深いことに、ヒトのM $\phi$ はTLRではiNOSは誘導しない。ヒトのケラチノサイトは抗菌活性に必須であるビタミンDを合成し、レセプターを介して抗菌ペプチドLL37を誘導する。太陽光(UV-B)がビタミンDの合成に必要なので、抗菌防御に対してビタミンD要求性がヒトとマウスで違うのはマウスが夜行性であることを反映しているのかもしれない。

良く解析されている他のPRRsはdectin 1である。Dectin 1は $\beta$ -glucanに結合する膜貫通型レセプターで、樹状細胞(DC)とM $\phi$ に存在する。Dectin 1はC-typeレクチンの大きなファミリーに属する。

多くのC-typeレクチンファミリーはDCとM $\phi$ に存在するが、機能が不明である。Dectin 1は非定型のITAMモチーフを持ち、タンパク質リン酸化酵素SYKを通じてCARD9、Bcl-10とMALT1を含むシグナル経路を活性化する。このPRRsは抗真菌防御に重要であり、抗菌反応(NADPH oxidaseの活性化など)やサイトカインの生産を誘導する。

細胞表面上およびエンドソーム内の膜貫通型レセプターに加え、細菌やウイルスの構造を認識する細胞質内レセプターが存在する。これらはNLRタンパク質とウイルスの核酸のセンサーであるRIG-I、MDA5およびDAIである。NLRタンパク質は29ものメンバーからなる大きなファミリーで、共通のドメイン構造を持つが、機能は多様である。すべてのNLRタンパク質は核酸結合性のオリゴマー化ドメイン(NOD)、それに続くロイシンリッチリピートをC末端側に持ち、N末端側のドメインによって3つのサブファミリーに分類される。CARDドメインはNODサブファミリーに、pyrinドメインはNALPサブファミリーに、BIRドメインはNAIPサブファミリーに共通である。N末端側のドメインは異なったシグナル経路に接続し、ファミリーメンバーの機能を定義する。

NODサブファミリーの2つのタンパク質、NOD1と2は細菌のペプチドグリカンを検出するが、認識する構造は異なっている。NOD1もしくは2にペプチドグリカンが結合すると起炎症性サイトカインとケモカインが生産され、好中球を感染部位に呼び



込む。また、NOD タンパク質は獲得免疫を誘導する。NOD2の変異はクローン病の原因である。NOD2は小腸に存在するパネート細胞による抗菌ペプチド、デフェンシンの生産に必須である。NOD タンパク質は他の細胞においても抗菌反応を誘導するだろう。

NALP サブファミリーには 14 のメンバーが属し、いくつかは IL-1 $\beta$ 、IL-18 と IL-33 を含む IL-1 ファミリーによる炎症反応の誘導に関与する。これらのサイトカインは不活性な前駆体として合成され、起炎症性カスパーゼによって限定分解される必要がある。起炎症性カスパーゼはヒトでは 1, 4, 5 型であり、マウスでは 1, 11, 12 型である。カスパーゼはインフラマゾーム (inflammasome) と呼ばれる複合体として活性化される。いくつかのタイプのインフラマゾームが存在しており、含まれる NALP もしくは NAIP の種類や構成要素によって分類されている。インフラマゾームは種々の細菌感染によって活性化されるが、そのメカニズムはまだ明らかにされていない。IL-1 ファミリーのメンバーが、何故そんなに手の込んだメカニズムによって活性化されるかは謎である。

他の起炎症性サイトカインとは異なり、IL-1 $\beta$  の生産は 2 つの異なったシグナル、TLR による転写活性化とインフラマゾームによる前駆タンパク質のプロセッシングによって制御されている。インフラマゾームは IL-1 ファミリー以外の未知の抗菌ペプチドやタンパク質のプロセッシングに関与しているかもしれない。NALP タンパク質は感染細胞にアポトーシスを誘導することにより抗菌防御に貢献しているかもしれない。NALP タンパク質が直接抗菌遺伝子の発現を誘導しているかは不明である。

ウイルス感染は細胞内の 2 タイプの核酸センサーによって検知される。細胞質内にあるウイルス RNA は RNA ヘリカーゼファミリーである RIG-I と MDA5 によって認識され、ウイルス DNA は、最近同定された DAI によって認識される。RIG-I と MDA5 はウイルス RNA のうち、それぞれ 5'-triphosphate をもつ単鎖 RNA と二重鎖 RNA を認識する。これらの構造上の特徴は細胞 (宿主) 側の RNA には存在しない。細胞 RNA の 5' 端は短いヘアピン構造 (tRNA や rRNA) もしくは 5'-cap 構造 (mRNA) である。これらの構造上の違いからウイルスと宿主の RNA が区別できる。RIG-I もしくは MDA5 の活性化により、I 型 IFNs が生産され、抗ウイルス免疫が誘導される。

面白いことに、RIG-I と MDA5 のシグナル経路に不可欠なアダプター分子はミトコンドリア膜に結合しているが、理由は不明である。細胞質内の DAI の関与によってウイルス DNA が認識されるが、シグナル経路の詳細は不明である。しかし、RNA と

DNA を検出後、シグナル経路はタンパク質リン酸化酵素 TBK1 と転写因子 IRF3 で合流することははっきりしている。I 型 IFNs はどちらのタイプのセンサーによっても活性化される。IFN によって多くの遺伝子が誘導され、幅広い抗ウイルス活性が発揮されて、抗ウイルス免疫応答が成立する。

### 獲得免疫系

獲得免疫での認識は T 細胞レセプターと B 細胞レセプターの 2 種類の抗原レセプターによる。抗原レセプター遺伝子は変異および定常領域の遺伝子断片から recombination-activating gene (RAG) 酵素による体細胞組換えにより組み立てられる。組合せ過程で結合能力が多様な抗原レセプターが作られる。さらに、抗原レセプターはランダムな核酸の付加、遺伝子コンバージョン、体細胞超突然変異 (B 細胞の場合) によって多様性が増し、どんな抗原構造にも結合できるレセプター特異性の高度な多様性が生み出される。

抗原レセプターを発現するリンパ球は 2 種に大別できる。通常のリンパ球と自然免疫様リンパ球である。通常のリンパ球はほとんどの  $\alpha\beta$  T 細胞と B2 細胞から成り、抗原レセプターはランダムに組み上げられる。それに対して、自然免疫様リンパ球は、B1 細胞、辺縁帯 B 細胞、ナチュラルキラー (NK) T 細胞、 $\gamma\delta$  T 細胞などから成り、抗原レセプターの多様性は限られ、特異性は決められたリガンドに偏っている。

通常のリンパ球のレセプターの特異性はあらかじめ決められていないので、リンパ球が待ち受ける組織と抗原の組合せやそこで発揮する機能も決められていない。従って、リンパ球は体中の組織や臓器からリンパ液が集まるリンパ節、血液をろ過する脾臓を巡回し、ふさわしい抗原にめぐり合うのを待つ。微生物の抗原は末梢組織で抗原提示細胞が取り込み、細胞はリンパ液でリンパ節へ、血液で脾臓に運ばれ、そこでリンパ球に提示される。抗原レセプターの特異性は抗原の由来に無関係であるが、リンパ球は認識した病原体に応じたいくつかのタイプのエフェクター細胞に分化するよう誘導される (その 2 参照)。リンパ球の特定のエフェクター細胞への分化はサイトカインにより、感染部位への移動はケモカインにより、すなわち、自然免疫系からの指令に基づいて制御される。

$\alpha\beta$  T 細胞には補助レセプター CD4 を細胞表面マーカーとする T-helper (Th) 細胞と CD8 を発現する細胞障害性 T 細胞 (CTL) の 2 種類ある。それぞれの T 細胞は MHC クラス II とクラス I に結合した抗原ペプチドを認識する。B 細胞は分子上の立体構造 (エピトープ) を認識する。

自然免疫様リンパ球は通常のリンパ球と大きく異なる。自然免疫様リンパ球の抗原レセプターは通常

のリンパ球と同じように RAG 酵素による組換えでできるが、組合せがランダムではない。できあがるレセプターの特異性にはバイアスがかかっており、それぞれの自然免疫様リンパ球によって特徴的である。したがって、自然免疫様リンパ球の機能も待機する部位もあらかじめ決まっている。自然免疫様リンパ球は自然免疫系からの指令を受けずに働く。

自然免疫様 B 細胞は B1 細胞として知られており、腹腔や胸腔に常在し、細菌の多糖や自己の抗原に特異的な IgM クラスの抗体を生産する。自然免疫様

T 細胞は細菌特異的な抗原を提示する非古典的な MHC 分子 (MHC class Ib) を認識する。たとえば、細菌由来の脂質は CD1 で、フォルミル化ペプチドは H-2 M3 で提示される。これらの MHC 様分子は PRRs としても機能し、特殊な T 細胞に細菌の抗原を提示する。いくつかの非古典的な MHC 分子は抗原提示なしにそれ自体が T 細胞レセプターと結合する。これらの分子は粘膜上皮などで PRRs の関与によって誘導される。その 2 に続く。

## お知らせ

当研究所の第 65 回評議員会ならびに第 148 回理事会が、去る平成 20 年 5 月 27 日に開催され、平成 19 年度の事業報告及び収支決算報告が承認・決されると共に、理事及び評議員の追加選任が行われました。その結果、下記の通り承認・決定されましたのでお知らせいたします。

### 1. 評議員

橋本 勉	高橋 英司	波岡 茂郎	上原 伸美	上之菌 博	柏崎 守
藤田 陽偉	信國 卓史	林 研	真板 敬三	菅野 茂	小野憲一郎
岩倉洋一郎	三田村圭二	明石 博臣	小川 博之	田中 浩正	笹川 千尋
小沼 操	梅村 孝司	井土 俊郎	佐々木伸雄 (新任)		

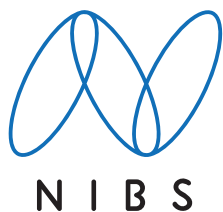
### 2. 理事・監事

氏名	役職	担当	氏名	役職
上田 進	理事長		板倉 智敏	理事
布谷 鉄夫	常務理事	所長 (研究)、企画学術	永村 武美	理事
吉村 巖雄	常務理事	管理	喜田 宏 (新任)	理事
矢澤 肇	常務理事	実験動物	小澤 義博	監事
土井 邦雄 (新任)	常務理事	受託事業	長谷川篤彦	監事

### 発行人の交代について

今般、企画学術部 部長 林志鋒に発行人を引き継ぐこととなりました。今後も、弊所の広報活動における重要な媒体のひとつとして「日生研たより」を発行してまいります。これまでのご愛読に対し、改めて感謝申し上げますとともに、新発行人になりましたも、変わらぬご指導とご鞭撻を賜りますよう、どうかよろしくお願い申し上げます。

(前発行人 長井伸也)



—— テーマは「生命の連鎖」——  
生命の「共生・調和」を理念とし、生命体の豊かな明日と、研究の永続性を願う気持ちを心よいリズムに整え、視覚化したものです。カラーは生命の源、水を表す「青」としています。

表紙題字は故中村稔治博士の揮毫

日生研たより 昭和 30 年 9 月 1 日創刊(隔月 1 回発行)  
(通巻 551 号) 平成 20 年 6 月 25 日印刷 平成 20 年 7 月 1 日発行(第 54 巻第 4 号)  
発行所 財団法人 日本生物科学研究所  
〒198-0024 東京都青梅市新町 9 丁目 2221 番地の 1  
TEL: 0428(33)1056(企画学術部) FAX: 0428(33)1036  
発行人 林 志鋒  
編集室 委員/大森崇司(委員長), 竹山夏実, 小川寛人  
事務/企画学術部  
印刷所 株式会社 精興社  
(無断転載を禁ず)