

# 日生研おより

2014年(平成26年)1月号 第60巻第1号(通巻584号)

## 挨拶・巻頭言

年頭のご挨拶

.....上田 進(2)

## 獣医病理学研修会

第53回 No. 1070 ウシの心臓

.....鳥取大学(3)

第53回 No. 1088 ヒツジの胸髄

.....岩手大学(4)

第53回 No. 1093 イヌの耳根部皮下腫瘍

.....東京農工大学(5)

## 文献紹介

豚赤痢：病因学、病原性、感染因子及び

疾病との戦い.....李 知恩(6)

## 学会参加記

第15回国際免疫学会(15th International  
Congress of Immunology)

.....竹山夏実(13)



**NIBS**

一般財団法人 日本生物科学研究所

NIPPON INSTITUTE FOR BIOLOGICAL SCIENCE

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



## 年頭のご挨拶

上田 進

謹んで新年のご挨拶を申し上げます。旧年中は一方ならぬご支援を賜り、無事新年を迎えることができました。衷心よりお礼申し上げます。

昨年は地球温暖化の影響からか、局地的な豪雨や竜巻の被害、そして大型の台風の被害に見舞われ自然災害の脅威にさらされました。また、東日本大震災被災からこの3月で3年が経過しようとしていますが、原子力発電所の原子炉メルトダウンによる放射能汚染の影響もあり、復興は遅々として進展が見られないようです。被災された方々は仮設住宅での生活を余儀なくされ、あるいは放射性物質の少ない地域に移住されたりと、被災してない所で日常の生活を何事も無く過ごしていることに後ろめたさを覚えながら、研究に携わる者がどのようなお役に立てるのか悩み考えてきました。

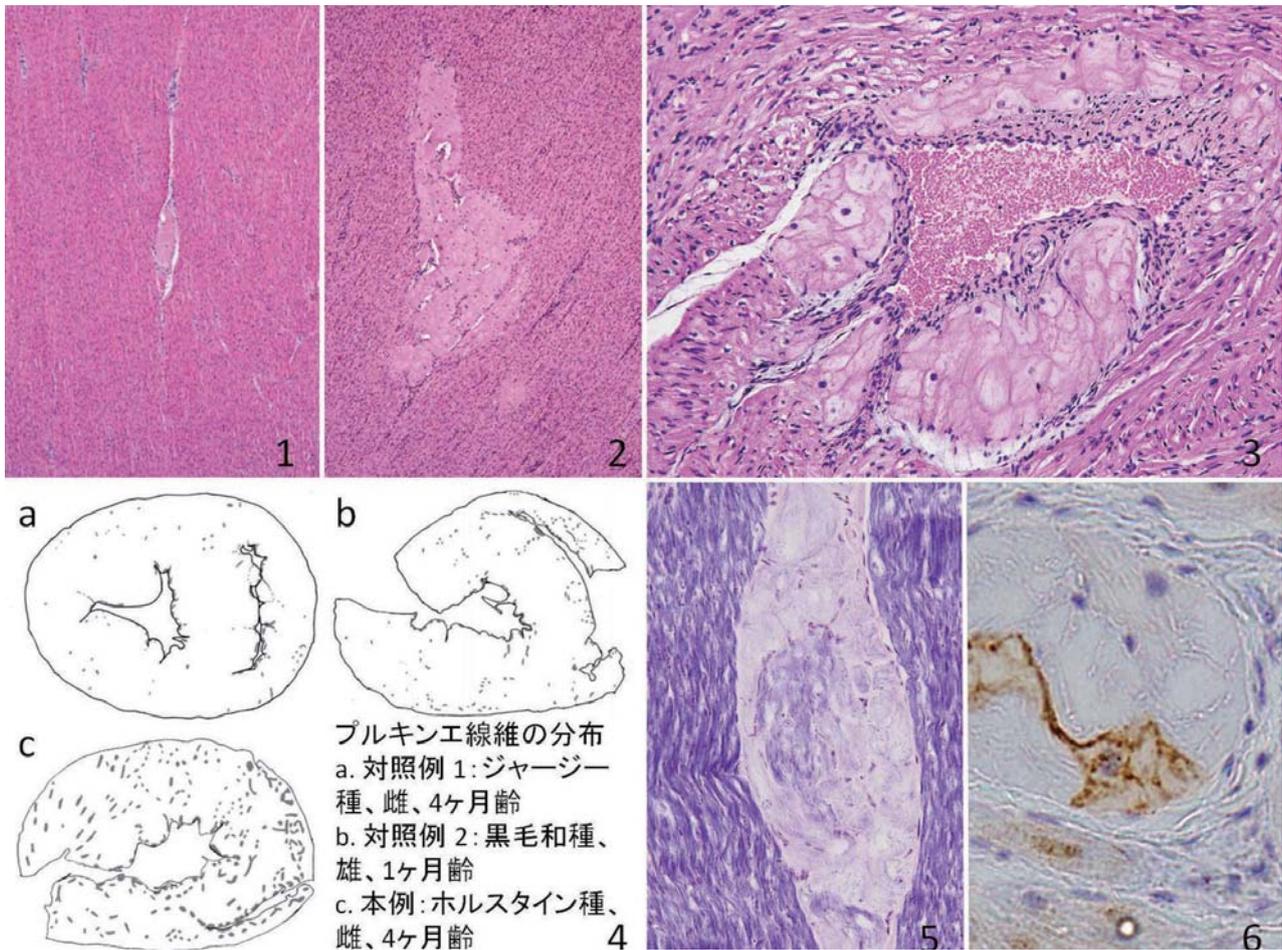
原子炉のメルトダウンによっていわゆる「原子力発電の安全神話」は崩壊し、科学、技術にたいする信頼は失墜し、近代科学、技術のあり方について根本的な再考が求められると、自然科学のみならず社会科学に携わる多数の専門家から提起されています。新自由主義経済のもとグローバル化が進み、社会の価値観が経済指標の一つ GDP に依拠するところが大きくなっており、科学、技術が経済成長と密接に関わり、今や新自由主義経済の僕と化している感があります。そして科学、技術に関わる者はそれぞれの専門分野で専門用語を駆使する特殊な集団を作り、一般社会からかけ離れた存在となっています。「役に立つ科学、技術」を標榜して多額の予算獲得に、論文の捏造、改竄も厭わない研究者の姿勢には、それがたとえ少数の研究者であれ、社会からの信頼は無くなるでしょう。思えば科学に中立性、客観性が在るかのごとく安全神話のごときものが作られてきていますが、仮説を設定し実験により証明していく過程で、仮説や結果判断には当事者である研究者の主観が組み込まれています。そして、主観には研究者の価値観が反映されます。この価値観というものは単なる学問的認識だけではなく、芸術、宗教、道徳、習俗などの人間生活のあらゆる面が含まれ醸成されるものでしょう。科学、技術に関わる者に求められているのは、このような価値観、もっと言えば思想であろうかと思います。新自由主義経済のもとグローバル化が進み、格差社会の出現で幸福感が経済指標の一つ GDP とは相関しないことが明らかとなり、GDP に代わる指標が検討されているようです。科学、技術もそもそも何の為にあるのか熟慮する必要に迫られております。

このような科学、技術のおかれた現状を踏まえて、動物用のワクチン、治療薬に関わる研究ならびに開発を進めていきたいと願っているところです。皆様方のご指導、ご鞭撻を願いますとともに、今年一年の平穏無事と皆様方のご健勝とご多幸を祈念いたしまして、ご挨拶とさせていただきます。

(理事長)

## ウシの心臓

第53回獣医病理学研修会 No. 1070 鳥取大学



動物：ウシ、ホルスタイン種、雌、4ヵ月齢。

臨床事項：症例は生まれつき活力および食欲がなく、徐々に衰弱が進行した。身体検査では皮膚の冷感、可視粘膜のチアノーゼおよび心雑音が認められた。また、駆血しても頸静脈が怒張しなかった。心電図検査ではPQ時間の延長およびQRS時間の延長が、心エコー検査では心室の収縮時間の延長が認められた。血液検査では白血球数の増加(16,300/ $\mu$ l)および電解質の低下(Na: 116 mEq/l, K: 1.7 mEq/l, Cl: 74 mEq/l)が認められた。

剖検所見：肉眼的に、心臓に著変は認められなかった。

組織所見：対照例の心室壁(図1)と比較して、本例の心室壁には太いプルキンエ線維の束が多数認められた(図2)。プルキンエ線維は特に血管の周囲に多数認められた(図3)。対照例と比較して、個々のプルキンエ線維に強い形態学的異常は認められなかった。本例のプルキンエ線維束は心室壁全域に分布し、その数は対照例と比べて増加していた(図4)。また、一束あたりに含まれるプルキンエ線維の数は増加していた。症例のプルキンエ線維の一部は、PTAH染色に強陽性を示し(図5)、免疫組織学的に $\alpha$ -SMAに陽性を示した(図6)。

診断：若齢ホルスタイン牛におけるプルキンエ線維の増

数

考察：本例は、組織学的に非常に多数のプルキンエ線維が心室壁全域に認められた。HE標本上では、形態学的に個々のプルキンエ線維に著変は認められないものの、プルキンエ線維の一部はPTAH染色に強陽性を示し筋原線維を豊富に有すると考えられ、さらに、発生過程のプルキンエ線維にのみ発現する $\alpha$ -SMAに陽性を示した。これらは本例のプルキンエ線維に発生過程の未熟なものが存在することを示唆していると考えられた。年齢を考慮し、本所見はプルキンエ線維の発生異常を示唆すると考えられた。今回、洞房結節および房室結節を組織学的に検索できず、心電図検査における異常の原因を特定することができなかった。しかし、プルキンエ線維の増数および未熟なプルキンエ線維の存在が心電図の異常に関連する可能性があると思われた。研修会では、ヒトのMultifocal cardiac Purkinje cell tumorとの類似性が指摘された。

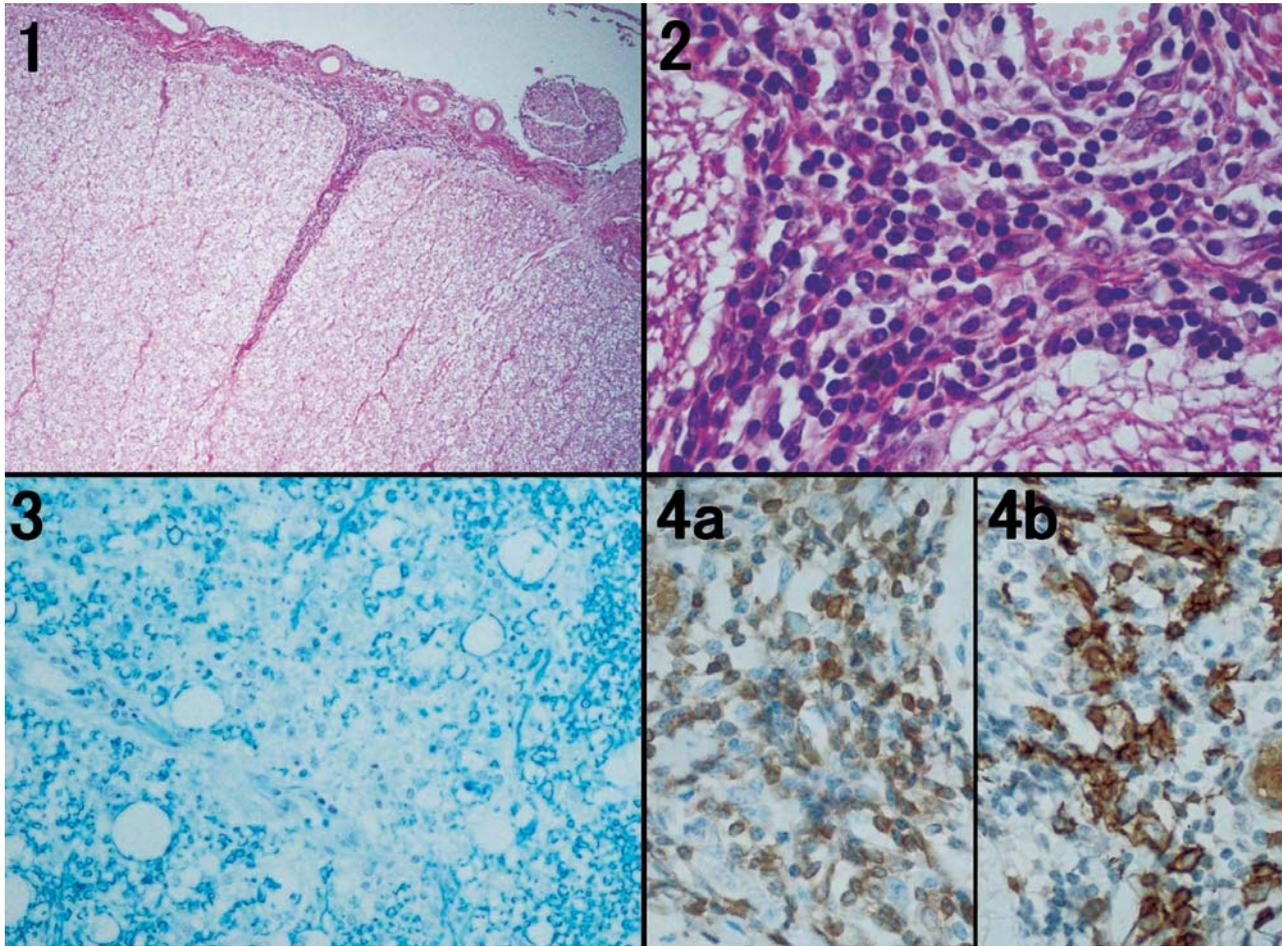
(櫻井優・森田剛仁)

参考文献：

1. Ottaviani, G., Maturri, L., Rossi, L., Lavezzi, A. M. and James, T. N. 2004. Multifocal cardiac Purkinje cell tumor in infancy. *Europace* 6: 138-141.

## ヒツジの胸髄

第 53 回獣医病理学研修会 No. 1088 岩手大学



動物：ヒツジ、チェビオット種、雌、推定 13 歳。

臨床事項：2012 年 4 月、本症例の血液サンプルよりマエディ・ビスナウイルス (MVV) 抗体と同遺伝子が検出され、同年 10 月に本学にて病理解剖を行った。剖検前には特に臨床症状は確認されなかった。剖検時、左側鼻粘膜と後鼻孔粘膜の限局性肥厚や、右肺前葉の限局性無気肺、左側副腎の暗赤色腫瘍などがみられたが、大脳、小脳、脊髄には肉眼的に著変は認められなかった。

組織所見：髄膜において、限局性にリンパ球や形質細胞などの浸潤が認められた (図 1、2)。背索や側索などでは軽度に空胞の形成がみられ、一部の領域では肥大した星状膠細胞も認められた。クリューバー・バレラ染色では、白質において限局的な脱髄巣がみられた。免疫組織化学的染色では、髄膜に浸潤がみられた円形細胞は、CD3 (図 4a) や CD20 (図 4b) などにそれぞれ陽性を示した。炎症性細胞浸潤は、頸髄、胸髄、腰髄などの髄膜にそれぞれ限局していたが、第四頸髄から腰髄に至る広い範囲で認められた。一方、白質の空胞形成・髄鞘崩壊などがみられたのは頸髄、胸髄、腰髄のそれぞれ一部の領域のみであった。

診断：マエディ・ビスナウイルス感染羊の胸髄における

非化膿性髄膜炎

考察：マエディ・ビスナは、レトロウイルス属の MVV 感染に起因する羊の遅発性感染症であり、慢性進行性肺炎や脳脊髄炎を引き起こすことが知られている。本疾患はオーストラリアやニュージーランドを除く世界各国に発生していると推察されているが、日本での発生はほとんど報告されていない。Benavides らは MVV による脊髄病変のタイプとして、血管性細胞浸潤に特徴付けられる vascular pattern、白質の崩壊を特徴とする malacic pattern、実質への組織球浸潤がみられる infiltrative pattern の三つに分類しているが、本症はいずれの分類にも一致せず、主な病変が髄膜に限局していたことから、MVV 感染と関連した初期病変と考えられた。羊では中枢神経系にみられる病変が髄膜炎など脊髄に限局している場合、マエディ・ビスナウイルス感染症も鑑別疾患の一つとして検討すべきと考えられた。

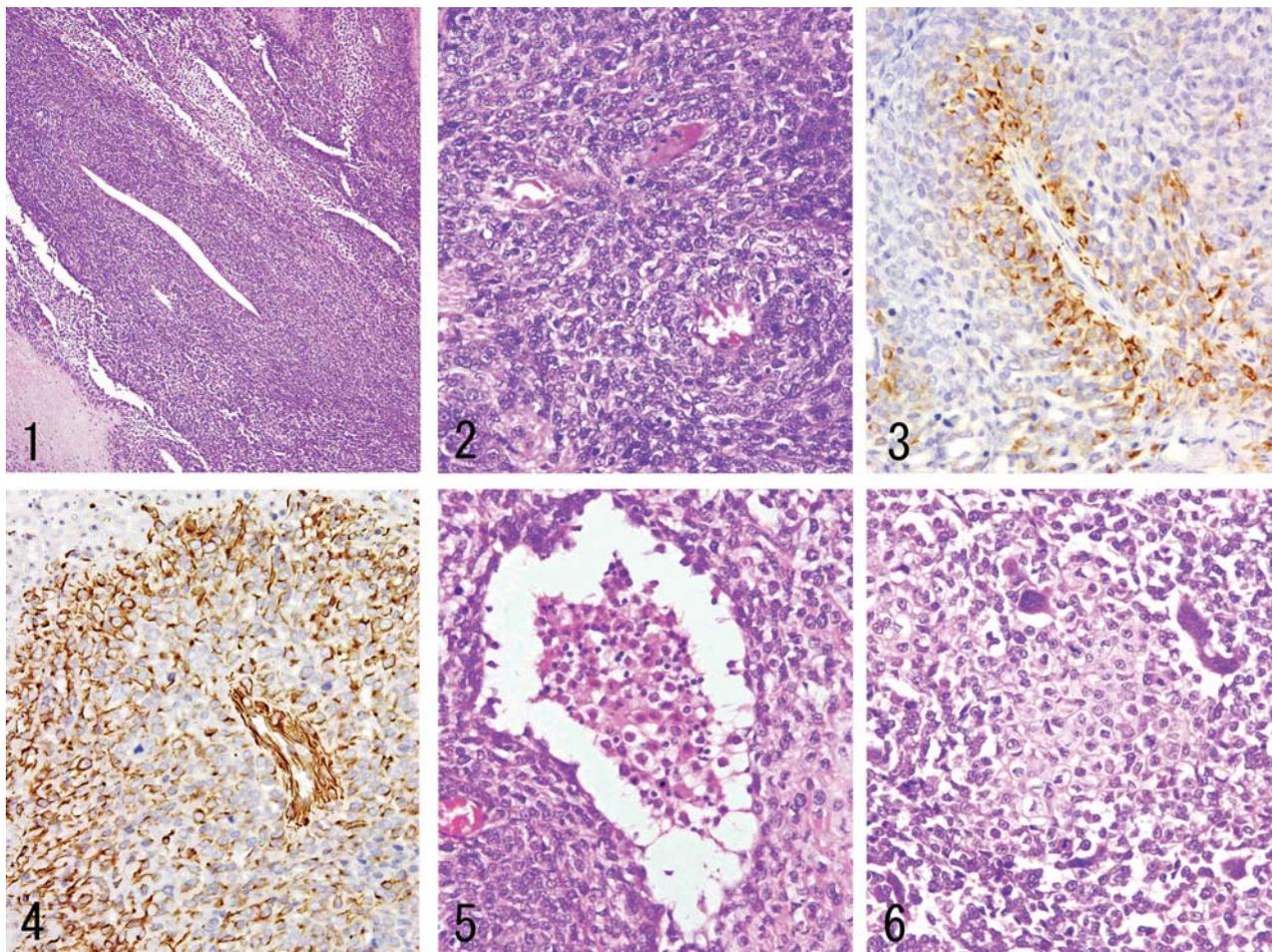
(佐々木淳)

参考文献：

1. Benavides, J., *et al.* 2006. Natural Cases of visna in sheep with myelitis as the sole lesion in the central nervous system. *J. Comp. Pathol.* 134 : 219-230.

## イヌの耳根部皮下腫瘍

第 53 回獣医病理学研修会 No. 1093 東京農工大学



動物：イヌ、雑種、避妊雌、14 歳。

臨床事項：2010 年 10 月頃、本学の実習犬として飼育されていた個体の左側眼窩から耳根部にかけて腫瘍が見出された。腫瘍は 2 か月ほどで眼球を圧排するまで増大し、外科的処置が困難となり、2011 年 4 月に一般状態の悪化を理由に安楽殺の処置がとられた。

剖検所見：剖検時、腫瘍は左側眼窩から耳根部にかけての皮下に存在し、大きさは 15 × 12 × 11 cm 程度であった。腫瘍は耳道を巻き込んでいたが、肉眼的には耳道内や頭蓋骨、顎関節への浸潤は認められず、周囲組織との境界は明瞭であった。潰瘍は認められず局所リンパ節の腫脹や他臓器への転移巣も確認されなかった。

肉眼所見：腫瘍は厚い線維性被膜で被われた複数のミカン大の白色～乳白色腫瘍で構成されていた。腫瘍は多数の乳白色の小結節からなり、中に不規則な形の壊死巣を認め、漿液成分が漏出するものも存在した。

組織所見：一部の小結節は全体が壊死に陥っていた。多くの結節は血管ないしスリット構造（図 1）を中心に円形～類円形の核と好酸性の細胞質を有する境界不明瞭な腫瘍細胞の同心円状の細胞増殖巣を形成し（図 2）、その周囲に不規則な壊死領域を認めた。増殖部位において、内側の血管腔に近い腫瘍細胞の多くは cytokeratin (CK) AE1/AE3 に陽性であった（図 3）。それに対し、

外側の領域の腫瘍細胞の多くは vimentin に陽性を示した（図 4）。他のマーカー（CK MNF116、NSE、GFAP、S100、chromogranin A、melan-A、 $\alpha$ -SMA、desmin、vWF、osteocalcin）に対し腫瘍細胞は陰性を示した。また、腫瘍細胞で内張りされている嚢胞様構造（図 5）、腫瘍細胞の一部が軟骨や多核巨細胞への分化を示す像（図 6）が認められた。

診断：未分化肉腫（undifferentiated sarcoma）

考察：本症例に認められた組織像と免疫染色の結果から、本腫瘍はいわゆる滑膜肉腫に相当するものと判断された。ヒトの滑膜肉腫には脳や腎臓などの関節との関連が認められない部位での発生が報告されているのに対し、動物の滑膜肉腫は関節や腱組織での発生が診断の要件となっている。また、関節との関連性の有無に関わらず、由来となる細胞に一定のコンセンサスが得られていないため、滑膜肉腫という診断名の妥当性については議論の余地がある。本症例は発生部位が明確でなく、他の腫瘍である可能性を完全には否定できないため、病理組織学的診断名を未分化肉腫に留めた。

（滝本憲史・鈴木和彦）

参考文献：

1. Craig, L. E. 2002. The diagnosis and prognosis of synovial tumors in dogs : 35 cases. *Vet. Pathol.* 39 : 66-73.

## 文献紹介

## 豚赤痢：病因学、病原性、感染因子及び疾病との戦い

李 知恩

Swine Dysentery : Aetiology, Pathogenicity, Determinants of Transmission and the Fight against the Disease. Avelino Alvarez-Ordóñez, Francisco Javier Martínez-Lobo, Héctor Arguello, Ana Carvajal and Pedro Rubio. Infectious Diseases and Epidemiology Unit, University of León, León24071, Spain. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2013, 10, 1927–1947.

## 1. 序論

豚赤痢 (Swine Dysentery) は豚における重度な粘膜出血性腸炎で、高い死亡率と飼料効率及び増体率の低下を引き起こし、養豚産業に甚大な損失をもたらす。豚赤痢は1921年に初めて報告されたが、*Brachyspira hyodysenteriae* がその病原体として確認されたのは1970年代である。豚赤痢は肥育期から出荷までの飼育期間に発病し、臨床症状としては、軽度な粘膜性下痢から死亡率が50–90%に至る重度な出血性下痢便を呈する。抗生物質での治療を中断した時点から3–4週間隔で再発する傾向が多い。

豚赤痢は世界中に分布しているが、疫学調査が乏しい上に今まで報告された各々の罹患率が0–40%の範囲で異なっている。これは診断方法や農場の肥育形式・管理体制及び飼料成分などが地域によって異なるからである。それに加え、飼料に抗生物質を添加している多くの国では豚赤痢が潜在化している一方で、飼料添加物としての抗生物質の使用を禁止している国では罹患率が高くなっている。

赤痢症状を呈するがPCR検査やゲノムシーケンスで*B. hyodysenteriae*として同定できない、強いβ溶血性を示す*Brachyspira* spp.による感染に関する近年の報告が注目される。これには、最近新たに分類された*Brachyspira hamptonii*も含まれている。興味深いことに、*B. hamptonii*を実験的に投与した場合、豚赤痢と鑑別できない粘血性下痢便や大腸炎が再現された。

*B. hyodysenteriae*は、非感染豚群の中に不顕性感染豚を導入することで直接接触によって伝播していくと従来は考えられていた。しかし、最近の報告では*B. hyodysenteriae*は農場間における間接的な伝播の潜在的な脅威であると位置づけられている。と言うのも、*B. hyodysenteriae*が豚の糞便中で長期間生残するだけでなく、野生化した豚、採卵鶏、マガモ、アメリカダチョウ、カモメ、齧歯類、犬、特にハエ

などの昆虫からも検出されているからである。

本稿では、最も良く知られた豚赤痢の原因である*B. hyodysenteriae*の病原性の特徴や豚赤痢伝播の決定要素について報告された知見を元に概説した。その中では豚群間または豚群内の伝染経路について、また、この病気の伝播に影響を与える因子として病原体の環境での生残性、農場での要因(豚の育成システム、育成ステージ及び農場管理)、ベクター(媒介生物)の介在、飼料成分と腸内細菌叢との相互作用による影響について記述し、最後に本疾病に対する予防法や治療方法について簡単に記述した。

## 2. 病原因子：一般的な考えと病原性の特徴；ゲノム解析から得た情報

*B. hyodysenteriae*は*Brachyspiraceae*科(*Spirochaetales* (スピロヘーター)門)のグラム陰性、運動性、らせん状の嫌気性細菌である。*B. hyodysenteriae*は豚の盲腸及び結腸内腔及び腸陰窩において粘膜上皮細胞に傷害を与える。本菌については、遺伝子ツールが乏しく、遺伝子操作も難しかったことから、病原因子の同定や豚の腸管内で大量増殖を可能にする代謝活性の解明が困難であった。しかし、2009年にBellgardらにより、初めて*B. hyodysenteriae* WA1株の全ゲノムが解析されたことによって、豚の大腸内での菌の生活環における主要な特性が明らかにされた。彼らの報告によると*B. hyodysenteriae*は他のスピロヘーター属であるレプトスピラ、ボレリア及びトレポネーマとは異なったシグナル伝達及びアミノ酸輸送や代謝システムを有していた。ゲノムサイズと比較してシグナル伝達メカニズムに関連した遺伝子の割合が小さく、これはおそらく豚の大腸内の微生物によって占められる比較的狭い環境的ニッチを反映している。一方で、アミノ酸輸送及び代謝関連遺伝子の割合が高く、おそらく宿主細胞や飼料成分からのタンパク質が豊富にある腸管内の環境に適応していることが反映されている。また、高

い割合で putative protein-coding 配列 (CDS) が *Escherichia* 属及び *Clostridium* 属と類似性を示したことは注目すべきである。これは *B. hyodysenteriae* と *Clostridium* 属または *Escherichia* 属の 1 種あるいはそれ以上の中で遺伝子の水平伝播が行われていたことを示していると推察している。これらの菌が大腸内という同じ環境下で生存していることから、生き残るためという方向への遺伝子交換の機会は頻繁にある。既にいくつかの CDS は病原性因子と推定され、同定されている。これらの中には、宿主組織を破壊することで病原性を示すプロテアーゼ、宿主細胞間での相互作用において重要な役割を担う宿主クロマチンとの結合が知られているアンキリントンパク質 (細胞内膜の受容体への結合を媒介するタンパク装置) が含まれていた。それに加えて、溶血毒素を産生する 7 つの遺伝子領域、10 の III 型分泌装置に関連する鞭毛遺伝子領域、少なくとも 84 の走化性や運動性に関連する遺伝子領域、細胞壁を合成するリポオリゴ糖の生合成に不可欠な鍵となる遺伝子領域が同定され、病原性因子として提起されている。同様に、他の研究でも豚赤痢の病原性におけるヘモリジン、鞭毛、リポオリゴ糖、細菌性走化性及び運動性の役割が既に報告されていた。他の研究者達は、*B. hyodysenteriae* の病原性についての推定される役割とともに様々な病原性に関連した生活環境因子 (例えば、外膜タンパク、NADH オキシダーゼ、鉄代謝関連タンパク) を同定している。*B. hyodysenteriae* WA1 株の環状プラスミド 35,940 bp の存在は、Bellgard らによって確認された。興味深いことに、La らは、最近の研究でこのプラスミドが *B. hyodysenteriae* の病原性に関連している証拠を発見した。彼らは、WA1 株のプラスミドが、細胞壁リポオリゴ糖の O 抗原骨格でラムノースの組み込み機能が推察されている、ラムノース生合成経路の一部を構成する酵素をコードする遺伝子 (*rft* genes) を含むことを証明した。さらに、他の糖転移酵素はこのプラスミドによってコード化されていることが示されており、これはリポオリゴ糖への他の糖類の組み込みに関与しているであろう。

### 3. 豚赤痢伝播に関与する環境因子

豚赤痢は、病原性が複雑で不明な点が多い多因子性の疾病であるが、いくつかの要因はその発生状況に関連している。要するに、本疾病の発症は豚の週齢、ストレス、胃酸分泌、感染因子の濃度、飼料及び *B. hyodysenteriae* 株自体の病原性によって左右さ

れるのかも知れない。この章では発病及び伝播に関連する主要な環境因子、すなわち病原体の生残性、農場における要因、媒介動物の役割、飼料成分の関連性及び腸内細菌叢と病原体の相互作用について詳細に記述した (図 1)。

#### 3.1 環境中の病原体の生存率

*B. hyodysenteriae* は嫌気性の細菌であるが、有機物質の存在や環境中の温度に依存して比較的長期間にわたり農場の環境のなかで生残することができる。豚舎内の環境では *B. hyodysenteriae* は比較的抵抗し、土の豚房では 10℃ で 10 日間生残することができる。糞便中では 78 日間に延長し、純粋な豚糞便では 112 日間も生存できる。Chia と Taylor は血便中では 0-10℃ で 48 日間生残することを明らかにしたが、25℃ では 7 日間しか生残せず、37℃ では 24 時間よりも短い時間しか生存しなかった。他のスピロヘーター門と比較して、その環境中での生残能力は短い。例えば、豚の腸管スピロヘーターである *B. pilosicoli* は土壌中では 119 日間、豚糞便中及び豚糞便を 10% 混合した土壌中では 210 日間も生残する。

#### 3.2 バイオセキュリティ及び農場内の因子

病原性に関連した要因以外にも、他の因子もまた本症の感染成立や持続に重要な役割を担っている。本項では、豚赤痢の取り扱い及びバイオセキュリティの見解について解説する。

農場の生産方式は、この病気を制御し、排除する上で最も期待できる決定的な要素である。分娩から最終肥育までの一貫経営農場 *farrow to finish* (分娩から離乳、分娩から肥育までの農場を含む) では、病原体は特定の感染豚 (既に感染して、免疫が成立した後に、糞中に病原体を排菌し続ける) で維持される。この種の生産方式では、近接した施設や連続した動物の流れが、非感染動物への感染の伝播を容易にする。感染した特定の *farrow to finish* 豚舎では、感受性豚への感染の伝播は、臨床的に感染した豚あるいは不顕性感染で排菌している豚の糞便に接触することから始まる。豚群の免疫レベルや病気のコントロールのために取られている対応策 (抗生物質とワクチン投与) に関連して、動物はより深刻な影響を受ける場合もあり、それほど影響を受けない場合もある。そして、呼吸器疾患対応の治療を中止した時には、豚赤痢の症状次第で病気は肥育から出荷までの期間中に影響を与えるだろう。対照的に、各生産部門がお互いに物理的に離れている肥育方式で育成された動物においては病原体の伝播阻害はよ

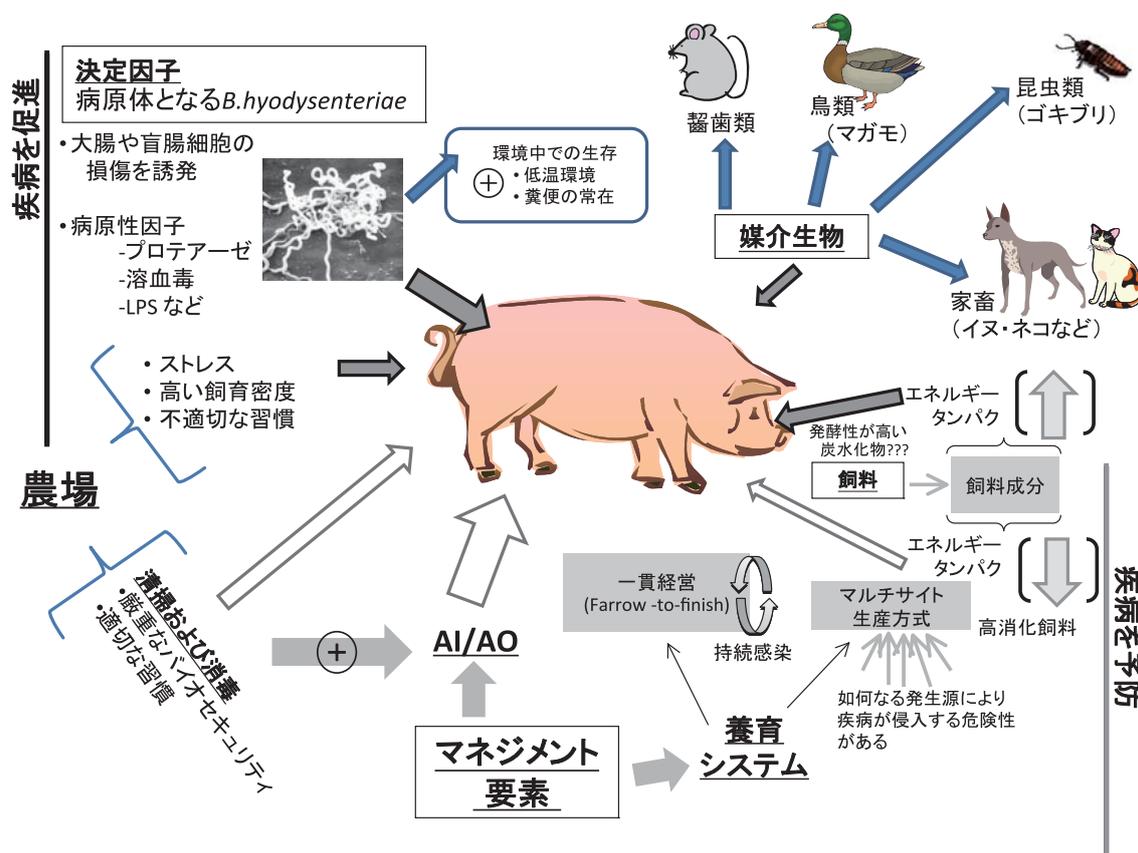


図1 豚赤痢の感染や伝播に影響する因子

本症の原因は、低温下や糞便中でより長く生残する病原体である *B. hyodysenteriae* が証明されている。病気の伝播、発病及び持続を促進する因子は、媒介生物の存在、高エネルギー高タンパク飼料及び悪質な飼育管理方式であり、高発酵性飼料による影響は不明である。対照的に、消毒や清掃を伴った all-in/all-out (AI/AO) 方式、厳密なバイオセキュリティや消化性の良い飼料は発症予防につながる。生産方式はこの疾病の制御と排除において重要な決定的な因子である。生産から出荷を一貫した farrow to finish 養豚は病原体侵入の可能性が低い反面、マルチサイト生産方式よりも病原体が存続する可能性が高い。

り容易になる。しかしながら、この育成方式では、育成から出荷段階において由来の異なる豚が混在することになる。結果として、もし異なる感染状態（感染または非感染）の農場由来の豚が混ざった場合は、これらの段階でのリスクは継続している。それ故に、生産のパラメーターだけではなく、健康の度合いが豚の買い取りにおいて考慮されるべきである。同じ導入元から他へ、毎年、生産者を変更することは、病気の発現に対して防衛的であるように見える。

All-in/all-out (AI/AO) システムの導入は、生産ステージ間そして連続した飼育ロットからの感染伝播を容易に断ち切る。AI/AO システムの構築には、豚の出荷と入荷の間で豚舎が空舎の時期に洗浄とともに適切な消毒が必要である。いくつかの研究により豚赤痢のコントロールには AI/AO システムが効果的であると報告された。例えば、スウェーデンでは成長促進剤の禁止後に、豚赤痢対策用の抗生物質投与の増加が報告された。しかし、スウェーデンの養豚現場に AI/AO システムを導入し、多くの

小規模飼育ユニットを閉鎖して残った豚群規模を大きくすることで、この状況は逆転した。また、養鶏場におけるスピロヘーター検査では、AI/AO 管理は *Brachyspira* spp. の PCR 陽性率を 1/4 に減少させた。AI/AO 方式では十分な清掃と消毒の手順を適用することが大切である。一般的に使用される消毒剤に対して *B. hyodysenteriae* は感受性があることから、農場の環境中に存在するスピロヘーターを除去するには消毒剤を適切に応用することが効果的である。豚房や通路を完全に消毒するだけでなく、糞便と接触し、病原体が付着している可能性がある器具や機材も必ず消毒するべきである。*B. hyodysenteriae* が長く生残することができる排水溝については特に注意を払う必要がある。そのため、堆肥処理設備は、適切な排水、乾燥、そして石灰散布などによる清浄設備に切り替えなければならない。排水設備には 0.15 kg/L の水酸化カルシウムや 2.0 kg/m<sup>2</sup> の酸化カルシウムを適応したプロトコールが効果的であったと報告されている。

バイオセキュリティ対策もまた疾病伝播の予防と

して重要である。野生動物の侵入を防ぐダブルフェンスの設置、車両については農場ゲートでのタイヤ消毒、飼育者や訪問者については豚舎入り口での長靴消毒のようなものが一般的な対策である。農場の設計は、感染農場からの病原体を蔓延させる可能性がある車両の出入りを制限し、飼料の配送や死亡豚の収集が容易にできるように配置するべきである。同様に、飼育者や訪問者が農場専用のつなぎや長靴に着替えることを必須とする施設は実際に推奨されている。さらに、新たに購入した豚は、少なくとも3週間は隔離した施設で検疫しなければいけない。この手順は強く推奨され、不顕性感染豚の場合は、輸送ストレスによって臨床症状が現れる。Robertson らによるリスク因子の研究では、ここで述べたいくつかの対策、ダブルフェンス、飼料配送または農場訪問者への対策が豚赤痢の予防につながると報告している。

最終的に、豚の取り扱いに関わる要因はすべて豚赤痢発症の引き金であり、さらにそれを促進させる誘因となる。無症状の豚であってもストレスの多い環境、例えば新しい豚房への移動、異なった導入源からの豚の混在飼育、餌の減量や種類変更が原因で下痢症状を呈する可能性がある。同時に、適切な飼育密度と温度もまた考慮すべき要因である。

### 3.3 ベクター（媒介生物）

*Brachyspira* 属は広い宿主域をもつ腸内スピロヘーターのひとつである。養豚場で感染源となるものには野生動物や他の動物が含まれる。

野生の齧歯類は *Brachyspira* spp. の潜在的な媒介動物である。多くの研究でドブネズミやイエネズミのいずれもが *B. hyodysenteriae* 感染に感受性であり、ネズミから豚へ伝播する可能性が示されている。それに加えて PFGE（パルスフィールドゲル電気泳動）による分離株の遺伝子解析では、感染豚から分離された株と同じ農場のイエネズミやドブネズミから分離された株との間に関連性を認めている。

他に、重要な保菌動物として鳥類が挙げられる。数多くの研究が *B. hyodysenteriae* 及びその他のスピロヘーターが鳥類から分離されることに注目し、鳥類が産業動物やヒトへの感染源であることを証明するために実施された。それらの研究をまとめると、腸内スピロヘーターが共通して野生水禽（中でも主にマガモ）から検出されるという結論を強く支持している。スピロヘーターが糞便から頻繁に排泄される場合、隣接した農場間での疾病の伝播や病原体の農場内への侵入や拡散に重要な役割を果たしている

と考えられている。*B. hyodysenteriae* が鳥類から頻繁に分離されているにも関わらず、豚以外の動物種における本菌の臨床的意義については不明である。Jansson らによると、マガモでは体内での病原体の増殖が臨床症状の原因とはならず、ある程度の宿主適応が起きていると報告している。また、鳥類から分離された *B. hyodysenteriae* を試験的に豚へ攻撃したところ、感染が成立しなかったことは言及する価値がある。

いくつかの昆虫類は腸管感染症の重要病原体を伝播させる可能性があり、農場への拡散や生残に関わるとともに豚舎のバイオセキュリティや清浄化プロトコルに脅威を与えている。媒介昆虫は *Brachyspira* spp. を保有し、病原体の保菌生物や豚への感染源となる。*B. hyodysenteriae* はゴキブリやハエから分離されていた。Blunt と McOrist の研究では、豚赤痢発症農場で採取した14匹のゴキブリ (*Blatta orientalis*) の腸管は *B. hyodysenteriae* 陽性であることを確認した。さらに、このゴキブリの感染実験から接種後最低3日間は *B. hyodysenteriae* 陽性であることが示された。

野生イノシシもまた、潜在的な感染源であるかもしれない。Philips らは野生化した豚からスピロヘーターを分離した。反面、スウェーデンで捕獲された野生イノシシのサンプルからは *B. hyodysenteriae* や他の腸内スピロヘーター類は分離されなかった。野生動物の他に、農場内の家畜、主に犬が *Brachyspira* spp. の保菌動物であることが、何人もの研究者から示されている。

豚赤痢は豚における *B. hyodysenteriae* による宿主特異的な疾病であるにも関わらず、鳥類を含めた他の動物も豚への感染源となる重要性が示された。このような媒介生物は疾病のコントロール、そして何よりも撲滅プログラムを進行させるうえで考慮すべき問題である。

### 3.4 飼料や腸内細菌叢の役割

豚の飼料は腸内におけるスピロヘーターの増殖や粘膜出血性下痢の発症に影響を与える最も重要な要因の一つとして提起されてきた。特に、飼料成分や突然の飼料変更は豚赤痢発生の増加に関連してきた。

豚赤痢発生における飼料成分の影響は、主としてその内容物の消化率に関係しており、それは大腸内の細菌叢の構成や平衡への影響に関連しているのかも知れない。*B. hyodysenteriae* は大腸内の嫌気性微生物と共生することで病原性を発現することから、腸内の細菌叢の構成は、盲腸や結腸での広範囲な上

皮細胞表面の炎症や壊死の誘導にも関係している。さらに結腸内細菌叢の変化は *B. hyodysenteriae* の増殖を亢進したり、抑制したりする。その抑制は、スピロヘーターの増殖促進効果を有する共生細菌叢が抑制されることによって直接的または間接的に起こる。スピロヘーターの増殖におけるこの様な影響は、*B. hyodysenteriae* に暴露された後の深刻な豚赤痢の発病、または豚赤痢の臨床症状に対する完璧な予防や少なくともその低減に反映してくるかも知れない。しかし、どの様な飼料成分が豚赤痢を惹起または予防させるのか、そのメカニズムは未だ解明されていない。

豚飼料への大豆成分の添加は、豚赤痢の発症において非常に重要なファクターとなる。実際、試験的に大量の大豆を与えた豚は赤痢症状を呈した。さらに飼料成分の中で大豆成分を高い割合で含むものは小腸及び大腸性下痢の発症に関連していることが知られている。豚赤痢発症の正確なメカニズムは未だ不明であるが、飼料中の高い大豆成分の割合に関連した結腸及び直腸における“タンパク質/炭水化物成分比”の増加が、盲腸内細菌叢の変化の上で重要な役割を担っているのではないかと考えられている。

対照的に、高消化性飼料は大腸内における発酵活性を減少させる。この事実は、*B. hyodysenteriae* の増殖抑制と、結果的に豚赤痢発症の予防に関連しているかも知れない。高消化性飼料を供与された豚での臨床症状の低減は、豚赤痢発症豚と比較して、大腸における発酵の減少によるものと示唆されている。しかし、必ずしも高消化性飼料を給餌されていた豚で豚赤痢に対する防御が成立していたとは限らない。逆を言えば、結腸や直腸における高消化性飼料とは正反対の効果を生む高度に発酵した炭水化物を飼料に添加することで豚赤痢に対する防御が成立できる。しかし、前述の処方、乾燥したチコリの根成分やスイート・ルピナスがベースとなっており、チコリの根の成分中のイヌリンによる防御効果の可能性が推定されている。固有の腸内細菌叢によって発酵されたイヌリンは、揮発生脂肪酸 (VFA) とガスを産生する。それによって、盲腸、上行結腸及び下行結腸における腸管内 pH を低下させる。腸管における pH 低下は *B. hyodysenteriae* の増殖を抑制するかも知れない。残されるメカニズムは、イヌリン添加による結腸及び直腸におけるタンパク質/炭水化物比の減少と、その結果としてのタンパク質発酵の減少を伴った代謝活性の制御であろう。これによって乳酸及び酪酸産生細菌の増殖と、豚赤痢の病原性発現において *B. hyodysenteriae* と共生することができ

るタンパク分解細菌の減少が引き起こされる。

しかしながら、これらの結果は飼料成分を改良することでの豚赤痢予防について再現性が低いことを示している。生材料とそれらを含む飼料成分での複雑な影響を受けながら、構成される腸内細菌叢やその他の不明な因子によって、感染における最終的な転帰が導き出される。一方で、理論的に防御作用を持つ生材料を日常的に豚飼料の構成成分として飼料中に加えることは、あまりにも高額すぎるかも知れない。この病気の発病における飼料の役割を明確にし、予防するための経済的で価値のある飼料成分の構成を見つけ出すには多くの研究が必要である。

## 4. 豚赤痢との戦い

### 4.1 抗生物質による治療

豚赤痢の治療法は抗生物質の投与である。この治療を目的としてプロイロムチリン (チアムリンとバルネムリン) が欧州連合 (EU) で使用されてきた。チアムリンとバルネムリンは、自然界で産生されているジテルペン抗生物質プロイロムチリンの半合成抗生物質で、嫌気性細菌に絶大な効果を示し、もっぱら動物用として用いられ、その殆どが豚で使用されている。マクロライド系抗生物質 (チロシン、最近ではチルバロシン) やそれによく似たリンコマイシン (リンコサミド) もまた一般的な豚赤痢治療剤とされてきた (表1)。しかしながら、これら薬剤の一つあるいはそれ以上に対する感受性が低下した *B. hyodysenteriae* 株の出現や、遺伝的に異なった多剤耐性株の存在がいくつかの国で確認されてきた。この事実は豚赤痢の治療とコントロールを複雑にし、抗生物質による治療を必要とする獣医師や養豚家への警告となる。豚赤痢に対して長期的な有効性を確保するためには、現場での適切な検査や診断に基づく厳密な指示のもとで抗生物質を使用する必要がある。

### 4.2 ワクチン

豚赤痢を制御するためのワクチン開発に多大な労力が費やされてきた。Joen らは、亜急性の豚赤痢から回復した豚は、その後の *B. hyodysenteriae* の再感染に対し抵抗性を示すことを報告した。これは感染によって防御免疫反応が誘導されたことを示している。しかしながら、現在までの試みでは成功例は限定されている。全菌体を含む死菌ワクチンや経口投与する弱毒株が試験ワクチンとされた。死菌ワクチンは、異なった血清型株に対して十分な交差防御

表 1 豚赤痢の治療や予防に使用される主な抗生物質

薬物	治療用量 <sup>a</sup>	予防用量	感受性低下に関連する点変異	野外型MICカットオフ値 <sup>b</sup>	臨床MICブレイクポイント <sup>c</sup>
チアムリン	筋注：10 mg/kg(体重あたり) 1-3日間 経口：8 mg/kg(体重あたり) 5-7日間 飲水にて 飼料混合：100 ppm7-10日間	飼料混合： 30-40 ppm	23S rRNA遺伝子position 2058および2032 L3リボゾームタンパク 遺伝子148	>0.25 µg/mL	>2 µg/mL
バルネムリン	飼料混合：3-4 mg/kg(体重あたり) 1-4週間	飼料混合： 25 ppm	23S rRNA遺伝子position 2058および2032 L3リボゾームタンパク 遺伝子149	>0.125 µg/mL	>5 µg/mL
チロシン	筋注：10 mg/kg(体重あたり) 3-5日間 経口：5-10 mg/kg(体重あたり) 5-7日間 飲水にて	—	23S rRNA遺伝子position 2058	>16 µg/mL	>32 µg/mL
チルバロシン	飼料混合：4.25 mg/kg(体重あたり) 10-14日間	飼料混合： 2.125 mg (体重あたり)	23S rRNA遺伝子position 2058および2059	>1 µg/mL	>32 µg/mL
リンコマイシン	経口：8 mg/kg(体重あたり) 1-10日間 飲水にて 飼料混合：100 ppm臨床症状が消失するまで。 その後40 ppmで持続	飼料混合： 44 ppm	23S rRNA遺伝子position 2058,2059および2032	>1 µg/mL	>36 µg/mL

kg:キログラム; mg:ミリグラム; µg:マイクログラム; mL:ミリリットル; ppm: parts per million;

<sup>a</sup>様々な市販製品を元にまとめた。詳細な情報に関しては製品ラベルを参照;<sup>b</sup>これらのカットオフ値は*B. hyodysenteriae*群からの抗生物質耐性変化を単独でモニターした;<sup>c</sup>このデータは薬物の薬動学・薬力学および臨床との相関関係を元に解析した臨床治療効果である。

免疫を与えることができないが、ある程度のレベルの防御能を誘導する。そのため、自家ワクチンや多価ワクチンの使用が求められるだろう。さらに、スピロヘーターの培養が比較的高価であり面倒なことが、大規模製造を困難にしている。一方、弱毒あるいは遺伝子組換え弱毒生ワクチンではその増殖能が減弱していることから免疫刺激の低下を引き起こしている。これらの代替ワクチンとして、発現ベクターで*B. hyodysenteriae*の組換えタンパクを発現させたサブユニットワクチン開発へのアプローチが検討されている。この組換えワクチンの抗原として、外膜タンパク質、鞭毛タンパク質や鉄獲得タンパク質が試みられてきたものの、殆どの組換えワクチンは豚に十分な免疫を付与することに失敗している。

#### 4.3 飼料の調整

本稿で前述したように、豚の飼料は大腸における腸内細菌叢のバランスを保つ上で最も重要な因子の一つであり、豚赤痢の臨床症状発現やその悪化に関与する*B. hyodysenteriae*の増殖に強い影響を与えるものである。このことは、飼料中の成分を調整することや特別な飼料添加物を使用することによって、豚赤痢をコントロールすることが可能であることを示唆している。Sibaらは、加工した白米や動物性タンパク質をベースとした消化率の高い飼料を与えた豚が豚赤痢を完璧に防御し、一方でルピナスやコムギを供与した豚では豚赤痢の発症を認めたことを報告した。また、大腸での発酵性炭水化物の微生物分解は豚赤痢を発症させやすくすることから、水溶性の非デンプン性多糖類や難消化性デンプン成分の低い他の飼料でも同様な結果が得られている。しか

し、高度に発酵した炭水化物を添加（プレバイオティックス飼料）することによっても豚赤痢に対する防御効果が生じることが示されている。

プレバイオティックスは難消化性の食物成分であり、上部消化管においては哺乳類の酵素による消化を回避し、そのままの状態です結腸まで到達し、ある特定の有用な腸内細菌叢により代謝・発酵される。このような腸内細菌叢による選択的発酵は、腸内細菌叢をより健康的にし、腸管感染症に対する感受性も低下させているかも知れない。プレバイオティックスの飼料添加は、腸内細菌叢のコントロールを可能とし、最終的な目的とする健康の改善、そして豚赤痢の予防となるだろう。さらに、前述した高濃度のイヌリン成分は、豚の感染実験で豚赤痢発症を減弱することが報告されている。しかしながら、イヌリン添加による豚赤痢発病リスクの軽減効果は、高濃度（80 g/kg）でのみ認められ、それ以下の濃度では認められないため、高価な飼料となってしまう。その他、豚赤痢症状を軽減させた飼料添加物としてはリノール酸があり、免疫調節や大腸の炎症低減効果が認められていた。

#### 4.4 プロバイオティックス

前述のように、飼料による腸内細菌叢の変化は豚赤痢の発症を抑制することが知られている。つまり、有用細菌の飼料への添加が*B. hyodysenteriae*の増殖から豚を守ることができると考えられる。興味深いことに、最近の報告では抗*Brachyspira*活性を示す微生物群が同定された。それらは、*Lactobacilli* (*L. amylovorus*, *L. farciminis*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*), enterococci (*E. faecium*), bacilli (*B. subtilis*)

及び *bifidobacteria* (*B. thermophilum*) である。これらの拮抗作用は未だ十分に解明されていないが、直接的な競合（病原体の置き換え）またはバクテリオシンや短鎖脂肪酸の様な非特異的な抗菌物質の産生によるものかも知れない。これらの菌株による抗 *Brachyspira* 活性は、養豚現場でのプロバイオティクス飼料添加物として期待されている。しかし、これら細菌の拮抗作用が *in vivo* において豚赤痢に対する効果を発揮できるかどうかは臨床試験で評価することが必要である。

#### 4.5 自然界の抗菌性物質

過去十数年の間、動物の感染症予防において抗生物質の代替となる物質に関する研究が積極的に行われてきた。特に注目されているのは、多様な植物、食物抽出物及びそれらの成分であり、それらは豚感染症の様々な病原体に対して実験室内で高い抑制効果を示したことが報告されている。しかし、これら抗菌性物質に対する *B. hyodysenteriae* の感受性については殆ど知られていないが、シトラスの種の抽出物が *B. hyodysenteriae* を抑制することが既に報告され、最近の著者らの研究ではこの病原微生物に対してシトラスの実の抽出物にも効果があることを証明した。これらの結果は、自然界の抗菌性物質の飼料添加物としての利用が豚赤痢制御のアプローチとして期待できることを示している。今後、有害な副作用が無く有効であることを実証するために、野外条件下の臨床試験による詳細な調査が必要であろう。

### 5. 結論及び将来への展望

豚赤痢は、有効なワクチンが無く、一般的な抗生物質への感受性が低下した *B. hyodysenteriae* の危険性をコントロールするのが難しいことから、今なお豚を飼育する多くの国々において重要な地域性の伝染病となっている。

豚赤痢の被害は重大であるにも関わらず、原因菌の特性や病気の伝播方式に関して、その多くが未だ不明のままである。また、*B. hyodysenteriae* の遺伝子操作に関する分子ツールが乏しかったことが、この菌における病原因子の同定を妨げていた。“genomic era（遺伝子時代の到来）”において異種遺伝子と巨大分子の機能を推定する研究の推進は、*B. hyodysenteriae* が宿主で増殖するための重要で新しい病原性因子やその調節機構を同定することを可能にするであろう。2009年の *B. hyodysenteriae* ゲノムに関する最初の報告は、この新しい時代の幕を

切って落とした。*B. hyodysenteriae* のような難問に確実に光をあて、熱望されている分子解析像を描くための開始信号として役立てなければならない。

豚赤痢は伝播様式が複雑で、そこに様々な要因が絡んだ感染性疾患であると考えられている。*B. hyodysenteriae* は主として非感染豚群の中に臨床的には無症状の感染豚を導入することで生じる直接接触によって伝染していくと従来は考えられていた。ところが、近年の報告（糞便中における病原体の長期生残性、イノシシ・家畜・齧歯類・鳥類及び昆虫類からの *B. hyodysenteriae* 及び他の *Brachyspira* 種の存在）から農場間における間接的な伝播の可能性が示唆された。さらに、生産方式、農場管理、豚飼料といった内在的な要因の違いは病気の発生や伝播に直接的に関連することから、これらについては豚赤痢対策を構築する上で十分に考慮しなければならない。

豚赤痢への対策はこれまで抗生物質投与をベースとしてきた。しかし、畜産動物の飼料添加物として抗生物質の使用禁止、さらに投薬された抗生物質に対する *B. hyodysenteriae* の感受性低下は、豚赤痢の治療と予防における代替案の検討へと導いた。革新的な治療戦略によって、クオラムセンシングやバイオフィーム形成を抑制する薬剤を含め、細菌の病原性を直接標的にして阻害する最新の抗菌性合成物質の発見や開発に着目されるであろう。自然界由来（例えば植物由来の抗菌物質）あるいは様々な細胞標的に活性をもつ抗菌性合成物質もまたこれまでの抗生物質の代替品として期待される。*B. hyodysenteriae* の病原性の特徴を感染宿主の免疫反応に関する最新の情報をゲノム解析によって獲得することは、この病気を完全に防御できるワクチンの開発を進める上で必須であろう。最後に、予防的な対策もまたこの病気において重要な因子と考えるべきであり、これについては、豚飼料のコントロール、動物飼料へのプロバイオティクスやプレバイオティクスの添加による腸内細菌叢の調節、農場の管理手法の改善も含まれるであろう。

誌面の都合上、参考文献は割愛させて頂きました。また、図表は翻訳して、一部記載を変更して掲載いたしました。

## 学会参加記

## 第 15 回国際免疫学会 (15th International Congress of Immunology)

場所：イタリア・ミラノ

期間：2013 年 8 月 22 日～8 月 27 日

竹山夏実

3年に1回開催される国際免疫学会は、「免疫学」に関連する研究成果が一同に介する大規模な学会です。1期前である第14回国際免疫学会は、日本免疫学会が主体となり、神戸のポートアイランドを会場として行われたことを記憶に留めている方もいらっしゃるかもしれません。第15回目の開催となる本年の学会は、世界各国の観光客ひしめく芸術と歴史の地、ミラノで開催されました。本学会のロゴには、レオナルド・ダ・ヴィンチの記したウィトルウィウスの人体図が使われており、この図の意図と学会の主旨を調和させ、且つ、開催国イタリアをアピールする要素を上手く取り込んでいたように思います。イタリアと聞いて想像する真夏の太陽も、スイスとの国境間近ということもあってか肌を刺すような強さはなく、毎日のように夜半ともなると、大地に響く雷鳴と共に、街並みに広がる山吹色の瓦屋根や石畳の色合いを落ち着かせる雨が降る季節でした。

学会はミラノ歴史地区から北西に位置した、ヨー

ロッパ最大級と称する、ミラノ会議場 (Milano Congressi: 通称 MiCo) の南ウイングにて行われました (写真1)。会期は初日の開会式・レセプションに加え、23日～27日の5日間が発表の主要日でした。土日を含む全ての日程に渡り、『ドゥオーモやスカラ座が見たいのなら、夜のライトアップを楽しんでおいで』とでも言わんばかりに、朝9時から夜7時30分までの緻密なプログラムが組まれており、参加者を免疫学へといざなう主催者側の意気込みが感じられました。学会終了後の報告では、本学会への参加者は5300名を超え、ポスターとして発表された演題数は実に3474題 (要旨集登録分) と、学会の規模の大きさが認識できます。スケジュール構成として、朝の2時間程度を使い、“perspectives in immunology”、“plenary lecture” と称して各専門分野のエキスパートがレビュートークを行いました。日本の研究者からも、大阪大学免疫学フロンティアセンターの岸本先生「IL-6: new era comes for the treatment of inflammatory autoimmune diseases」、



写真1 MiCoの外観。ミラノ中心部の歴史的建造物と比べると、大変近代的な外観であった。



写真2 会場内の風景

掲載されるポスターは1日600枚以上。コアタイムには、所狭しと並べられたブースの間で議論が繰り広げられた(左)。最も広いGold roomの内部。3つのスクリーンでプレゼンテーションが同時投影された(右)。

審良先生「Mitochondrial transport by microtubule acetylation is essential to NLRP3-inflammasome activation」、坂口先生「Control of immune responses by regulatory T cells」といった講演を拝聴することができました。その後会場を分け、シンポジウム、ポスターセッションを間に挟んで、午後には登録演題の中より口頭発表に選ばれた演題によるワークショップが開催されました(写真2)。

多岐にわたるシンポジウムやワークショップが同時並行で進行しており、実際に聴講できたものは一部に限られますが、30に区分されたシンポジウム

題目(表1)より、本学会の傾向を推し量ることができます。全体の特色としては基礎免疫学の色合いが濃く、モデル動物・培養系を用いた研究結果が大部分を占めていました。免疫担当細胞の遊走・活性化・分化など相互作用の分子メカニズムは今も研究が熱く、ケミカルメディエーターやレセプターは毎年新たなものが発見されています。分野としては大きく4つに分かれ、表1に青字で示した免疫細胞の種類や制御機構に関連するシンポジウムが、全体の約半分に該当しました。緑で示したものが、疾病と免疫の関係に着目した、自己免疫疾患や癌(腫瘍)

S.1 Pathways in inflammatory diseases	S.16 Antigen processing and presentation
S.2 Therapy of autoimmune and autoinflammatory diseases	S.17 Complement and soluble mediators
S.3 Microbial triggers for inflammation	S.18 Bacterial infections
S.4 Leukocyte signaling	S.19 Immune surveillance and tumor immunity
S.5 Myeloid cells	S.20 T and B cell subsets
S.6 Lymphocyte development	S.21 NK cells
S.7 Cancer immunotherapy	S.22 Costimulatory and inhibitory molecules
S.8 Innate immune sensors	S.23 Vaccination
S.9 Genetic and epigenetic control	S.24 Protozoal, fungal and helminth infections
S.10 T and B cell repertoires	S.25 Innate lymphocytes and mucosal immunity
S.11 Viral infections	S.26 Microbiome and microbe adaptation
S.12 Immunodeficiencies	S.27 Immune memory
S.13 Autoimmune mechanisms	S.28 Imaging and cell interactions
S.14 Gene and cell therapy	S.29 Allergy
S.15 Cell trafficking	S.30 Tolerance and transplantation

表1 学会におけるシンポジウムの細目表。1日に6つのシンポジウムが開催された。青字は免疫細胞・分子メカニズムに関わるもの、緑字は免疫関連疾病に関係するもの、赤字は感染症関連、紫字はフローラと宿主免疫制御の相互作用に着目したもの。

など自己の異常により発生する疾病に関するシンポジウムでした。癌や後天性免疫不全症候群にはかなりの研究者がいるらしく、発表は大ホールにて行われていました。赤で示したものが、微生物を原因とする疾病に関するシンポジウムでした。そして紫で示したものが、割合としては少なかったのですが、特に研究内容からも私が興味を持って聴講した、フローラと宿主免疫制御の相互作用に着目したシンポジウムでした。これらのセッションでも、ヒトでの現象というよりむしろ、モデル動物（遺伝子組換え動物）の研究成果を主体とした発表が多かったように思います。

この学会の中で印象に残った3つのキーワードについて、発表内容を交えながら以下にご紹介いたします。

### NLRP3 inflammasome

NLRP3 inflammasome は炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$  や IL-18 の分泌型への変換を担う、カスペーゼ1の活性化に必要な細胞質内タンパク質複合体です。inflammasome の形成は Danger associated molecular patterns (DAMPs) と総称される、細胞外 ATP、dsDNA、細菌性毒素、尿酸結晶、さらにはアジュバントなど様々な外来性物質によって誘導されることが知られています。DAMPs によって引き起こされる多くの炎症反応は、微生物の防御に有効ですが、一方で疾病に結びつくという負の側面も挙げられています。刺激因子の種類によっては、過剰な inflammasome 形成が不適切かつ持続した炎症を惹起し、動脈硬化、痛風、2型糖尿病、アルツハイマー病などの各種疾患の発症に関わります。NLRP3 inflammasome は pattern recognition receptors (PRR) として損傷を受けた細胞内で活性化されます。近年、DAMPs による細胞のアポトーシスでは、ミトコンドリアにおける NAD<sup>+</sup> の上昇によりミトコンドリア DNA が酸化し、inflammasome を活性化することが明らかにされてきました。本学会では、アセチル化された $\alpha$  チューブリンの蓄積により inflammasome の形成が効率良く誘導されることや (S. Akira ; Plenary Lecture 01-1)、細胞内でリソソームが破壊することによって生じるシグナルも DAMPs として認識さ

れ、inflammasome が活性化される (E. Latz ; Workshop introduction 1.15.01) ことが報告されていきました。inflammasome の形成または活性の制御機構を解明することは、病態機構の理解を深めることに繋がるため、これからも研究の進展が期待されます。

### 常在細菌

ノーベル賞受賞者の J. Lederberg の言葉で、腸内フローラを筆頭に常在細菌叢とは “Signify the ecological community of commensal, symbiotic, and pathogenic microorganisms that literally share our body space and have been all but ignored as determinants of health and disease” と言われています。1個体に共存する常在細菌の総数は、宿主を構成する細胞の10倍とも言われており、ゲノム解析技術の飛躍により細菌叢の構成が容易に解析ができるようになりました。J. Lederberg の言葉どおり、常在細菌は我々の免疫・恒常性に大きな影響を与えていることは、今や定説となっています。特に腸管常在細菌は、リンパ節形成や抗炎症に対して重要な意義を持つことが、無菌マウスやノトバイオートマウスを用いた多くの成果により明らかにされています。さらに、メタゲノムや全ゲノム解析法の進歩により、細菌叢研究は、「腸管」から「呼吸器」「口腔」「皮膚」へと広がりを見せています。皮膚に常在する細菌叢は、皮膚の状態（乾燥・皮脂の程度）により異なり、また、同一個体においても、測定時点による構成細菌の変動が著しいことが特徴です。腸管と同様、皮膚に常在する細菌叢にも免疫を制御する作用があり、無菌マウスと SPF マウスにリーシュマニア原虫を感染させた場合、無菌マウスの方が皮膚の炎症が抑制される傾向が認められました (Y. Belkaid; Symposium 26.01)。SPF マウスでは、皮膚に局所する IL-17A<sup>+</sup>T 細胞の数が無菌マウスと比べると有意に多く、IL-1 産生により炎症の程度が増強されたと裏付けています。これらの基礎研究は、将来的に細菌叢コントロールによる宿主免疫調節に繋がってゆくかもしれません。

## アジュバント

1926年に水酸化アルミニウムがヒト用ワクチンのアジュバントとして採用されるようになり、1世紀が経過しようとする現在、スクアレン（オイルアジュバント）やMPL（TLR4 agonist）など新規物質の上市も進められていますが、効果や安全性において水酸化アルミニウムに取って代わるものは、未だ見つけられていません。自然免疫による外来物質の免疫作用機序が明らかにされ、これらのメカニズムを応用したアジュバントの研究は、発表枠は少ないながらも注目を集めていました。アジュバントたる要素は3点、「免疫惹起能」「免疫極性（Th1/Th2細胞のバランスなど）」「デリバリー」にあり、組み合わせる抗原、ワクチンの投与経路によりそれぞれ最適化したアジュバントを探する必要があります（O. Perez; Workshop 6.09.04）。特に、粘膜を介したワクチンは、局所免疫を誘導できる利点はあるものの、十分に抗原が認識されない場合が多いため、ワクチン効果を増強できるアジュバントが探索されています。2009年度までに論文として報告された粘膜ワクチン・アジュバントの上位を占めているものは、細菌毒素（31%）、VLPやISCOM（Immune stimulating complex）といった粒形構造のもの（15%）、ウイルスベクターやバクテリアベクターを用いた組換えワクチン（それぞれ11%、10%）、CpGやlipid Aといった細菌構成要素（9%）となっており、ケミカルを含め、様々なPRRに結合する物質がアジュ

バントとして研究が続けられています。細菌毒素を経鼻など粘膜アジュバントとする考えは、毒素が誘発する神経麻痺の副作用により敬遠されています。単一の物質による効果に制限されず、異なるPRRに作用するアジュバントを組み合わせ、より安全・効果的な次世代アジュバントを求めていく必要がありそうです。

シンポジウム・ワークショップいずれの研究成果においても強く感じるのは、5年ほど前と比較すると、「網羅的解析による結果」が頻繁に登場するようになったということです。メタゲノムによる細菌叢解析、遺伝子発現比較やmicroRNAの定量、エピジェネティクス等は、解析機器や情報処理技術の進化により膨大な量のデータを短時間で取得することが可能になりました。「実験に使えるツールをつくる」「*in vivo*、*in vitro*で現象を再現する」といった、20世紀後半に発展した基礎生物学が1段階変わろうとしています。これからはピペットやフラスコを手を持つだけでなく、得られた膨大なデータを解析し、適切な統計処理によって有意性を見いだすことも、重要なスキルとして問われる時代にもなってきたと痛感します。異分野と歩みより、お互いが得意とするところを融合して、多面的に臨む研究が評価されてくるものと思われます。次の10年に生物学にどのような変遷が見られるか、一介の傍観者としてではなく、その渦中で10年を過ごせるよう、新年において目標を新たにしたいと思います。



—— 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快いリズムに整え、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584号) 平成25年12月25日印刷 平成26年1月1日発行(第60巻第1号)  
 発行所 一般財団法人 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 岩田 晃  
 編集室 委員/山下 龍(委員長)、大嶋 篤、堤 信幸  
 事務/企画学術部  
 印刷所 株式会社 精興社  
 (無断転載を禁ず)