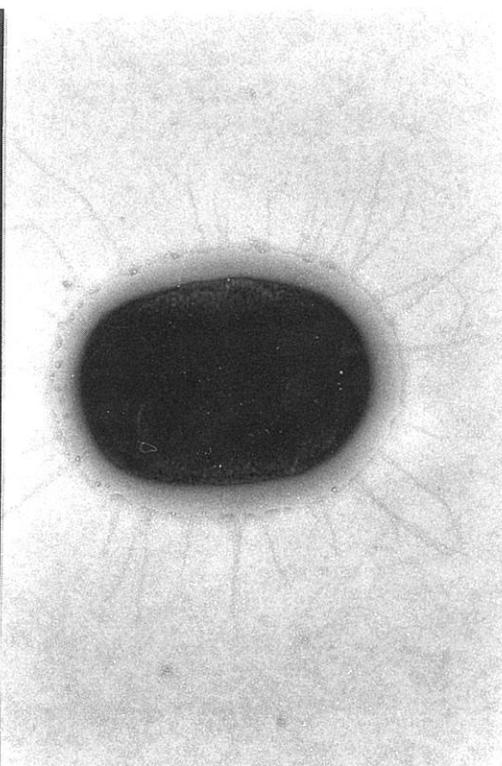
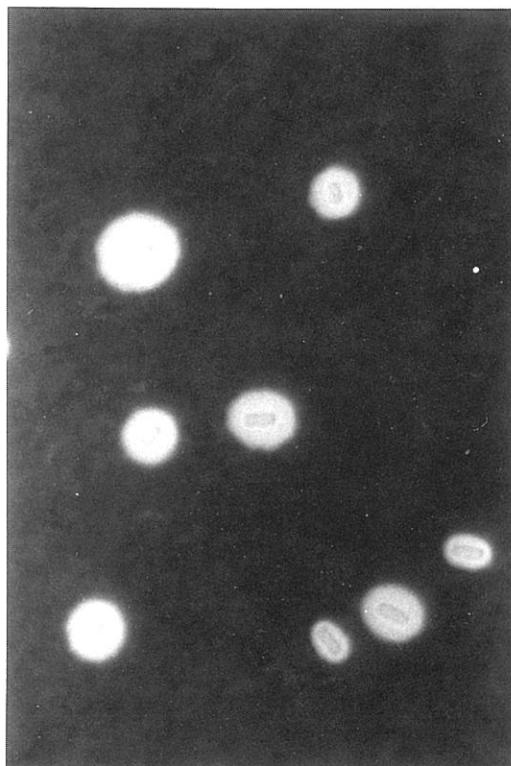


北海道支部会報

日本細菌学会北海道支部



目次

表紙写真の説明	2
歴代支部長名	3
第62回日本細菌学会北海道支部学術総会を終えて	中島 良徳 4
第63回支部学術総会をひきうけて	馬場 久衛 4
意見	
文部省科学研究費についての私見と提言	磯貝 恵美子 5
研究紹介	
1 ボツリヌス菌の產生する毒素の話	横沢 紀子 11
2 黄色ブドウ球菌のマクロライド抗生物質に対する新規耐性機序	遠藤 菊太郎 13
3 私たちの研究室の紹介	江口 正志 14
支部活動記録「学術集会・評議員会・幹事会」	
平成6年度会計決算報告	18
平成7年度会計予算	19
評議員会・幹事会	20
支部役員名簿	21
賛助会員名簿	22
編集後記	25

[表紙写真の説明]

Klebsiella pneumoniae はヒトの呼吸器感染症の opportunistic pathogen の一つとして注目されているが、近年、呼吸器以外でも、敗血症、尿路感染症などの患者からも高頻度に分離されており、本菌の臨床的意義が注目されている。獣医学領域においては、本菌はウシの乳房炎、ウマの子宮内膜炎などを起こす。これらは難治性、予後不良となるケースが多く、生産者にとって大きな経済的損失となる。

本菌の特徴は、多糖体よりなる厚い莢膜で覆われていることである。特に莢膜型 1 の株は菌体の 2~6 倍の厚い莢膜を保有し(写真左、墨汁染色、 $\times 1,200$)、電子顕微鏡下においても、それが明瞭に認められる(写真右、ネガティブ染色、 $\times 18,000$)。

[歴代支部長名]

1. 昭和22~31	中 村 豊	北大・医・細菌学・教授、道衛研・所長
2. 32~33	根 井 外喜男	北大・低温研・医学部門・教授
3. 34~35	山 田 守 英	北大・医・細菌学・教授
4. 36~37	平 戸 勝 七	北大・獣医・家畜衛生学・教授
5. 38~39	植 竹 久 雄	札医大・微生物学・教授
6. 39~42	高 橋 義 夫	北大・結核研・予防部門・教授
7. 43~44	三 浦 四 郎	北大・獣医・家畜伝染病学・教授
8. 45~46	飯 田 廣 夫	道衛研・副所長
9. 47~48	大 原 達	北大・結核研・細菌部門・教授
10. 49~50	林 喬 義	札医大・微生物学・教授
11. 51~52	熊 谷 満	道衛研・疫学部長
12. 53~54	鈴 木 武	北大・歯・口腔細菌学・教授
13. 55~56	梁 川 良	北大・獣医・家畜衛生学・教授
14. 57~58	黒 田 収 子	北薬大・微生物学・教授
15. 58 (残任)	山 本 健 一	北大・免研・血清学部門・教授
16. 59~60	飯 田 廣 夫	北大・医・細菌学・教授
17. 61	伊佐山 康 郎	家畜衛試・北海道支場・室長
18. 62~63	小 熊 恵 二	札医大・微生物学・教授
19. 64~平成 2	宮 川 栄 一	家畜衛試・北海道支場・室長
20. 平成 3 ~ 6	皆 川 知 紀	北大・医・細菌学・教授
21. 7 ~ 8	平 棟 孝 志	酪農大・獣医伝染病学・教授

第62回日本細菌学会北海道支部学術総会を終えて

北海道薬科大学微生物学教室

中 島 良 德

支部総会に参加された皆様、当大学から見おろした石狩湾の眺望はお気に召していただけたでしょうか。

第62回支部総会は前回の開催地酪農学園大学(平棟孝志会長)の後を受けて北海道薬科大学(小樽市)で開催されました。一般演題が29題も集まり、会場も2つに分けての講演となりました。とりわけ若手の支部会員の方々が、北海道支部会の活性化には会員各人がそれぞれの研究分野で寄与すべきであると自覚をされての結果であったと頗もしく思っております。それに若手会員の方々の質疑と熱心な討論—これも会の活性化のためには欠かせない要因ではないかと考えております。

又昼食時には和気藹々のもと皆川先生のご発案で、北海道医療大学馬場久衛先生を次回の学術総会長にとのご推挙があり、全員一致で承認されました。

当日の特別講演には千葉大学薬学部 澤井哲夫教授をお招きし「薬剤耐性機構の分子進化」について、 β -ラクタム抗生物質を例にとり、その効果改善(薬剤選択圧)が、耐性機構の主要因である β -ラクタマーゼをどの様に量的・質的に変化させて来たか(分子進化)、また今後変化させるであろうか、の予測までを含めて熱のこもった講演をいただきました。

ここに支部総会を無事終了することが出来ました。

今後ともこの支部会が益々盛んになることを期待すると同時に、総会をお世話させていただいた者の一人として責任の重さを改めて痛感した次第です。又、最後のイベントである懇親会は、会場の近く、張碓町“セラセゾン”に移し行いました。参加の皆様には少々ご負担をお願いいたしましたが、ワインを飲み干しながらの論議と歓談が研究者仲間の絆を一層強めたのではないかでしょうか。なかなかの盛りあがりでした。

終わりに支部学術総会運営の機会を与えて下さり有益な助言を戴きました皆川知紀・平棟孝志両先生をはじめ、評議員の方々に、世話人一同を代表して厚くお礼申し上げます。また特別講演を快くお引き受け下さった澤井哲夫先生、ご多忙の中、積極的に演題を応募して下さった方々、並びに座長の労をとて下さった方々に心よりお礼申し上げます。

第63回支部学術総会をひきうけて

北海道医療大学歯学部口腔細菌学教室

馬 場 久 衛

この度第63回日本細菌学会北海道支部学術総会を北海道医療大学歯学部口腔細菌学教室でお世話をさせて頂くことになりました。

私たちの北海道医療大学の所在は、札幌よりJR学園都市線で約1時間のところにあります。多少交通に時間がかかりますが、大学のまん前に北海道医療大学駅があります。眼前には石狩平野が広々と拡がり、付近は田圃以外何物もないまったくの田園地帯ですので、しばし都会の喧噪を忘れて研究の発表、討議などに真に適したところかと存じます。

大学があります石狩郡当別町は明治4年(1871)5月仙台藩の支藩の岩手山藩主伊達邦直主従により開拓の鉄が入れられたところです。爾来昼なお暗い原始林を切り開き、幾多の困難を不屈の闘魂と強く深い郷土愛、堅い団結の力によって、これを克服して築き上げた町です(Tobetsu Town Guideより)。

現在、これらの足跡が当別伊達記念館(元町)や開拓郷土館(末広町)などに展示されております。その他、道民の森(青山三番川)やスエーデン交流センター(ガラス工芸、木工芸、獅子内)なども所在するところです。

北海道医療大学は歯学部、薬学部および看護福祉学部の3学部があります。本年4月に看護福祉学部に北海道大学医学部より大里外眞郎教授が御就任され、本総会で「ウイルスによる感染と発癌」と題して、特別講演をして頂く予定であります。是非、多数の方々のご出席をお待ちしております。

文部省科学研究費についての私見と提言

北海道医療大学歯学部助手
磯貝 恵美子

ここ約10年間、申請書を書き続けて、今年やっと採択通知が来た。あまりに長く不採択の状況が継続すると文句をいう元気もなくなる。今年は少し元気が回復したので文部省科学研究費について私見を述べてみたい。

申請を出すかぎりにおいて、自分が何をしたいか、どのような結果が期待できるか、また、その研究テーマが科学としてどのような位置の仕事なのか、なぜそれだけの研究費が必要なのか、わかりやすく丁寧に書くことは基本中の基本であり、その努力はしてきたと思う。科学研究費が採択されるような申請書の書き方のノウハウができていないとか、研究内容が悪いといわれればしかたがないが、私個人はそうは思っていない。そもそも、その分野でactiveな仕事をしていればそれなりの申請書ができるのはあたりまえである。問題は申請テーマ、研究計画の良否、これまでの実践の評価が適正に行われているかどうかであろう。いいかえれば、科学研究費配分の不均衡は審査側の問題としてとりあげられるべきと考えている。今まで獣医領域に申請し、科学研究費があたらなかった。今回あたった最大の理由は申請分野を医学、細菌領域に変えたことに起因していると思う。そういう意味では獣医領域は私にとってブラックリストのひとつとなった。なお、かつて申請した内容の研究はきちんと欧米の雑誌にのせているし、毎年、英文雑誌にfirst authorで3—7本の論文は書いている。以下、なぜ科学研究費がとれなかつたかを自分なりに考察してみる。

図1 科学研究費の申請件数と採択件数(1994年度)

データは平成7年度科学技術政策調査報告書より

● 申請件数

■ 採択件数

特別推進研究

申請件数 116

国際的に高い評価を得ている研究をさらに推進するために、多額の研究費を重点的に交付。

1人もしくは少人数の研究。額は5000万円～3億円。期間は3～5年。採択件数は、10件／年。

重点領域研究

申請件数 7488

学術的、社会的要請の強い研究領域を選び、その領域を飛躍させることが目的。多人数からなる研究班を組織して申請する。額の規定はないが、現状は700万円～2.6億円。期間は3年内。平成6年度の採択数は2713件。

総合研究 A

申請件数 2339

異なる研究機関に所属する複数の研究者による共同研究に交付。額の規定はないが、現状は430万円～2740万円。期間は3年内。平成6年度の採択数は604件。

総合研究 B

申請件数 384

異なる研究期間に所属する複数の研究者が共同研究をするための企画調査費。額の規定はないが、現状は221万円～420万円。期間は1年。平成6年度の採択数は91件。

一般研究 A, B, C

最も多くの研究者が申請する種目。個人もしくは同じ研究機関の共同研究に交付。Aが1000万円以上5000万円未満、Bが300万円以上1000万円未満、Cが300万円未満。期間はAが4年内、BとCが3年内、平成6年度の採択数は、Aが597件、Bが3185件、Cが約1万件。なお、Cの中には「萌芽的な研究」576件が含まれている。

大学研究者にとっては周知の事実ではあるが、平成7年度の公募要領および参考資料をもとに、もう一度、「文部省科学研究費補助会」の全体像をまとめておく。

● 39
■ 2713

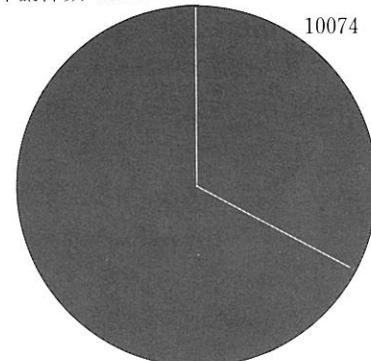
● 2713
■ 604

● 91
■ 597

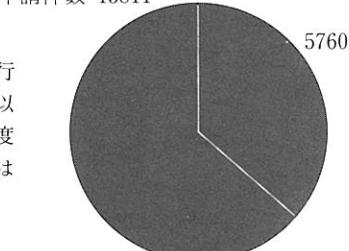
● 1459
■ 3185

● 8695
■ 3185

一般研究 C
申請件数 30647



奨励研究 A
申請件数 15811



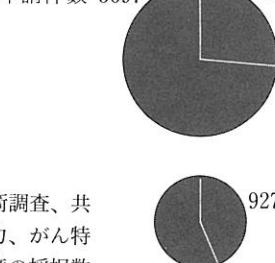
奨励研究 B
申請件数 2402



試験研究 A, B
申請件数 200



試験研究 B
申請件数 5697

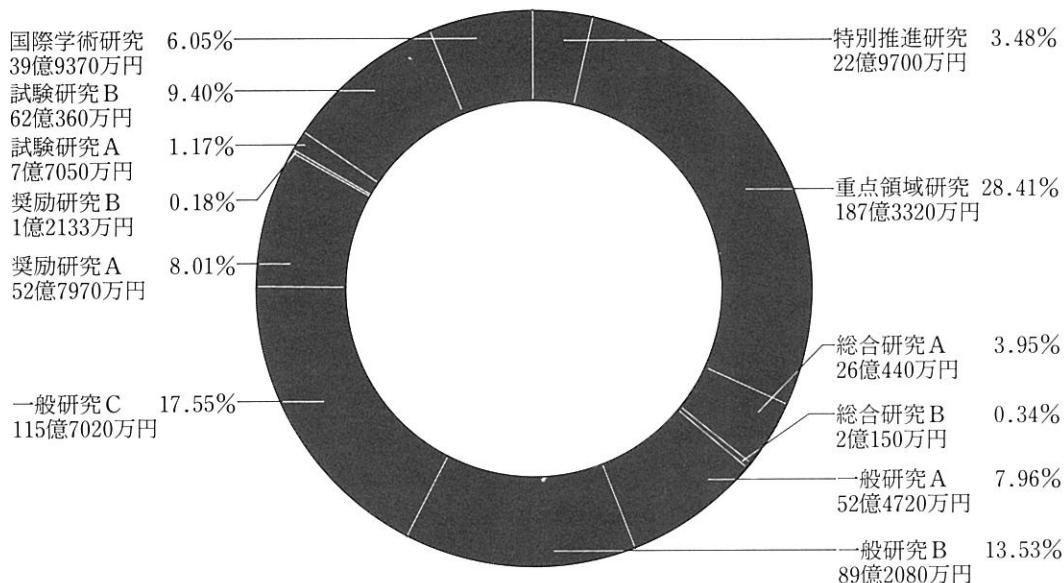


国際学術研究
申請件数 2130

国際協力による学術調査、共同研究、大学間協力、がん特別調査。平成6年度の採択数は927件。

以上が「科学技術政策調査報告書」で、学術図書の出版などを促進する「研究成果促進費」(平成6年度の採択数651件、総額19.6億円)と、日本学術振興会特別研究員の行う研究課題費である「特別研究員奨励費」(平成6年度の採択数2105件、総額19.5億円)を合わせて、「科学技術政策調査報告書」と呼んでいる。

図2 科学研究費種目別配分額(1994年度)



1. 科学研究費の申請件数と採択件数

まずは現状を把握することから始めよう。図1（日経サイエンス：文部省科学研究費のゆくえ、1995年5月号）は1994年度科学研究費の申請件数と採択件数を示したものである。種目としては一般研究Cが最も申請件数が多く、採択件数も多い。採択率は種目によっても異なるが約1/3前後が採択されている。単純にいえば誰もが3年に一度採択されてもよいはずである。また、適正な評価によって採択がきまっているれば、採択された人は採択されなかった人に比べて国際的にも評価の高い論文を数多く報告しているはずである。にもかかわらず、連続何年も採択されているにもかかわらず、原著論文がなしであったり、御用雑誌のみであったりの人もいる。同様に、不採択記録更新中の人でも国際的にも評価の高い原著論文を多数報告している。

図2は科学研究費種目別配分額を示したものである。しばしば、大口の研究費を連続でとるわりには仕事がでていない事実があることは周知のことである。特に旧帝大系を中心に高額配分がある。もちろん、金額に見あった研究を行っている研究者も数多くいる。しかし、その研究が、X00万円の研究ですか？と問いただしたくなるものもある。

それでは各大学がどれだけ論文を海外に発表したか見てみよう。表1は1993年の1月から6月の半年間に医学の学術的データベースである MEDLINE に蓄積された生命科学文献の中で筆頭著者の所属先住所が日本にある7607件の海外発表論文を抽出した資料である（'96大学ランクイン、週刊朝日編）。さらに、表2に医学、歯学、薬学の論文生産係数ランキング（各機関の研究者ひとりあたりの論文数）を紹介する。なお、ここで言う研究者とは大学院博士課程のひとから教授までである。一言で言うならこれだけなのですか？というのが私の印象である。採択されない側からみれば、人材、設備、運転資金の三拍子がそろった条件でコストパフォーマンスに見あったものを要求したい。なぜなら、そこには私の税金も投入されているのだから。

表1 医学の論文の海外発表数ランキング

大 学 名		数	大 学 名	数	
1	大阪大・医学部	244	37	浜松医科大学	47
2	京都大・医学部	233	〃	富山医科薬科大・医学部	47
3	九州大・医学部	226	39	鳥取大・医学部	43
4	東京大・医学部	218	〃	北里大・医学部	43
5	東北大・医学部	172	41	三重大・医学部	42
6	名古屋大・医学部	138	42	旭川医科大	40
7	慶應義塾大・医学部	130	43	愛媛大・医学部	38
8	東京医科歯科大・医学部	102	44	山形大・医学部	37
9	熊本大・医学部	96	〃	山口大・医学部	37
10	金沢大・医学部	91	46	大分医科大	35
11	関西医科大	89	〃	东海大・医学部	35
12	京都府立医科大	84	48	福岡大・医学部	34
13	北海道大・医学部	83	〃	産業医科大	34
14	神戸大・医学部	78	〃	兵庫医科大	34
15	大阪市立大・医学部	77	51	宮崎医大	33
〃	新潟大・医学部	77	〃	和歌山県立医科大	33
17	信州大・医学部	74	〃	奈良県立医科大	33
18	群馬大・医学部	73	54	福井医科大	32
19	岐阜大・医学部	71	〃	佐賀医科大	32
20	札幌医科大	70	〃	秋田大・医学部	32
21	東京女子医科大	68	〃	帝京大・医学部	32
22	自治医科大	67	58	昭和大・医学部	31
23	島根医科大	61	59	埼玉医科大	30
24	頃山大・医学部	60	60	香川医科大	29
25	長崎大・医学部	57	61	防衛医科大学校	28
〃	順天堂大・医学部	57	〃	弘前大・医学部	28
27	広島大・医学部	56	63	金沢医科大	27
28	横浜市立大・医学部	53	64	山梨医科大	26
28	筑波大・医学専門学群	53	65	高知医科大	25
30	東京慈恵会医科大	52	66	琉球大・医学部	25
31	徳島大・医学部	51	〃	近畿大・医学部	22
〃	千葉大・医学部	51	〃	日本大・医学部	22
33	名古屋市立大・医学部	50			
34	滋賀医科大	48			
〃	鹿児島大・医学部	48			
〃	久留米大・医学部	48			

表2. 論文生産係数ランキング

(1) 医学		(2) 歯学	
	火 学 名		人 学 名
	係数		係数
1	九州大・医学部	0.47	1 大阪大・歯学部
2	島根医科大学	0.38	2 徳島大・歯学部
3	東北大・医学部	0.33	3 広島大・歯学部
4	大阪大・医学部	0.28	4 昭和大・歯学部
5	岐阜大・医学部	0.27	5 亜山大・歯学部
6	群馬大・医学部	0.27	6 東北大・歯学部
7	信州大・医学部	0.25	7 岩手医科大・歯学部
8	京都大・医学部	0.25	8 九州大・歯学部
9	名古屋大・医学部	0.24	9 松本歯科大
10	京都府立医科大	0.23	10 新潟大・歯学部
11	新潟大・医学部	0.23	
12	慶應義塾大・医学部	0.23	
13	熊本大・医学部	0.22	
14	東京大・医学部	0.21	
15	東京医科歯科大・医学部	0.20	1 岡山大・薬学部
16	滋賀医科大学	0.20	2 九州大・薬学部
17	福井医科大学	0.20	3 京都大・薬学部
18	北海道大・医学部	0.20	4 岐阜薬科大
19	金沢大・医学部	0.20	5 大阪薬科大
20	徳島大・医学部	0.19	6 千葉大・薬学部
21	富山医科歯科大・医学部	0.18	7 北海道大・薬学部
22	札幌医科大学	0.18	8 熊本大・薬学部
23	鹿児島大・医学部	0.17	9 北陸大・薬学部
24	千葉大・医学部	0.17	10 徳島大・薬学部
25	大阪市立大・医学部	0.17	11 長崎大・薬学部
26	広島大・医学部	0.15	12 金沢大・薬学部
27	防衛医科大学校	0.15	13 名古屋市立大・薬学部
28	佐賀医科大学	0.15	14 東京大・薬学部
29	神戸大・医学部	0.15	15 富山医科歯科大・薬学部
30	名古屋市立大・医学部	0.15	16 名城大・薬学部
31	愛媛大・医学部	0.15	17 星葉科大
32	浜松医科大学	0.15	18 大阪大・薬学部
33	滋賀医科大学	0.15	19 東京薬科大

* 篠波大・大阪医大は全研究者数が清明しないため除外した

(論文数が 21 の大学) 大阪医科大学、東邦大学・医学部、藤田保健衛生大学・医学部

2. 規則にしたがって審査されているか？

科学研究費を審査するのは人である。どの様な人が審査をおこなっているのか。これは分野によって異なっている。参考までに医学細菌領域：細菌学会では審査委員は正当な方法で選ばれ、公表されている。獣医領域：獣医学会では審査委員がどのようにして決められたのか詳細は不明であり、審査委員は公表されていない。さらに、それにもかかわらず審査委員が誰かはひとの知るところとなり、学会などで聞き耳をたてていると今回は科学研究費のこと採択してくださいありますかとございましたなどとなる。他の領域もふくめ、いかに審査をするかは現在問題となっているところだが、私なりに不採択となる理由を審査側にポイントをおいて考えてみた（表3）。

表3. 内容が優れていても不採択となる場合の理由—規則どうりに審査されない場合のパターン

パ タ ー ン	備 考
ブランド志向	* 大学の評価が研究者の評価と混同 * 旧帝大系かそうでないか。 * 国立大か私大か
ボスの存在	* 配分を左右できるボスの存在とそれを生じさせる土壤 * 非合法的談合組織 * 身内および系列意識 * ボス間での賃貸借関係 * ボスのラベルと実力レベルはかならずしも一致しない
所属学部の束縛	* 異分野からの申請に対する拒否反応
審査委員の選択基準があいまい	
審査委員無公表	
審査委員が無能	

申請者側から不採択の理由も考えてみた。わかりやすいように、業績があっても連続不採択となる場合と業績がなくても採択される場合の対比とした（表4）。自分を殺して採択のために努力するのもよしか、独自路線を歩み続けるのをよしとするか、あるいは審査領域をかえるか、審査システムを改善の方向にむけるかは研究者個人の判断にゆだねられている。

表4. 不採択の理由—個人編

	不 採 択	採 択
審査委員との人間関係	ない (対立関係はなお悪い)	ある (身内と思われていればOK!)
うしろだて	ない	ある
内容のパターン	冒険をともなう超独創的な研究 ほんとうに定説を覆しうるもの その領域で無名の病気 手法が古典的	先端的に見える型にはまつた研究 よい論文を modify 有名な病気 はやりの手法
流行	独自の路線	流行のキーワードをちりばめる
印象	地味	派手
その他		

4. 科学研究費の審査についての提言

審査については改善の余地が多くある。以下、思いつくままに列挙する。ポイントとしては審査そのものの改善と採択されたものが価値あるものであったかの評価のふたつにしばられる。

- 1) 審査委員の公的選挙および公表
- 2) 審査委員に国外の評価を導入
- 3) 採択されたものについての追跡調査：数年のうちに論文となっているか。投入金額に見あつっているかの調査。その審査委員のときの採択研究の論文公表率は？など。
- 4) 公開シンポジウム（すでに行われている分野もある）
- 5) 実績評価：申請書に自己評価欄をつくる。過去X年間の原著論文数（英文、和文）、インパクトスアクター総計、ファーストオーサーの比率など。
- 6) 自己申告による萌芽的研究わくの拡大
- 7) 実績はなくても超独創的研究をすくいあげる方法：こだわり度など
- 8) 申請者のモラル：自分で書く（ゴーストライターはつかわない）、自分のできることを書く、審査委員に採択のお願いをしない（インサイダー取り引きの防止）
- 9) 審査時には申請者の研究内容、研究実績のみとする。客観評価ができないと判断（追跡調査などによる）された審査委員の責任を明確にする。

5. 長期的科学研究費不採択状況における個人対策

現実は甘くない。日本の体質として現状維持は継続するだろう。この間、不採択の状況をなげき、研究費がないのを理由に論文をかかなければ無能のレッテルをはられ抹殺されるのが落ちである。また、不採択の状況に縁のないと考えている旧帝大系の若手の方々（採択はあたりまえとよく聞くが…）も明日は我が身となる可能性をもっていることを知ってほしい。島流しになった時でも戦える自分をつくりあげてほしい。また、自分さえよければよいというのではなく人はその社会のなかで生きているのだと言うことを忘れないでほしい。島流し状況化の個人対策のハウツーを以下に列挙する。

- 1) ショットガン作戦：文部省の科学研究費だけが研究費ではない。へたな鉄砲、數うちゃあたる。民間からのバックアップを得る—アイデアなどがあれば売りこもう。
- 2) 縦の体制よりは横の体制をつくる：友人の輪を広げる。もちろん、国外にも。
- 3) 高額の機械は買わない（買えない）—借りる。
- 4) 無から有を生じさせる一時には、生ゴミも論文になる。
- 5) とりあえず、論文をたくさん書いて実績をつけよう。
- 6) 家計に無頓着ではいけない—いざという時は給料やボーナスをつぎこもう。財テクなどの才能はいかすべきである（社会状況の認識にも役立つ）。
- 7) だまっていても理解されない。色々なところに文句を言おう。

7)については最近、気がついたことである。遅かったと反省している。私個人はまだまだ力量不足であるが、これからも逃げずにがんばるしかない。

[研究紹介]

ボツリヌス菌の產生する毒素の話

札幌医科大学微生物学講座

横沢 紀子

ボツリヌス毒素は破傷風毒素と並んで最も致死活性の高い毒素と言われています。ナチスドイツやオウム真理教が細菌兵器としてその利用を考えたと言うボツリヌス神経毒素についてお話ししたいと思います。

ボツリヌス毒素は神経と筋肉の接合部に働きアセチルコリンの放出を阻害して弛緩性の麻痺をおこします。毒素は抗原性の異なる7つ型(A—G)が知られていますが、何れの毒素も5万の軽鎖と10万の重鎖よりなる分子量15万の蛋白質です。毒素の重鎖はシナプス前膜の受容体への結合と、毒素分子の細胞内への進入に働き、軽鎖がシナプス内で毒性を発現するとのモデルに基づいて研究が進められてきました。最近このモデルの後半の部分の機構が明らかにされました。毒素の軽鎖に亜鉛依存性蛋白質分解酵素活性が予測される配列が見出され、シナプスに存在する特定の蛋白質を特異的に分解することが明らかにされました。ボツリヌスA型およびE型毒素はシナプス前膜に結合しているSNAP-25を、破傷風毒素とボツリヌスB、D、F型およびG型毒素はシナプス小胞膜を貫通しているVAMP / synaptobrevinを、C型毒素は前膜の膜貫通蛋白質syntaxinを標的とする事が明らかにされました。さらにそれぞれの毒素による標的蛋白質の切断に基づいて伝達物質放出の阻害が起こることが示されました。これらの標的蛋白質は、近年神経系に特異的に存在する蛋白質として遺伝子が相次いで単離されその構造とシナプス内の局在が明らかにされ、その機能が解明されようとする失先に毒素の標的蛋白質であることが示され、神経伝達物質の放出に直接にかかわっていることが証明されることになりました。

静止状態のシナプス内ではシナプス小胞がシナプス前膜に docking した状態で待機しておりますが、ここに刺激が到達するとシナプス前膜の脱分極に伴う Ca^{2+} の流入が引き金となって、シナプス小胞膜とシナプス前膜の fusion がおこり、小胞内の伝達物質がシナプス間際に放出されると考えられています。docking と fusion はシナプス小胞とシナプス前膜に結合している蛋白質が細胞質の蛋白質と ATP の存在のもとに、複合体 (docking / fusion complex) を形成することによって行われることが、複合体の分離によって証明されました。複合体には SNAP-25、syntaxin と synaptobrevin が含まれ、毒素はシナプス小胞とシナプス前膜に存在する docking と fusion を行う蛋白質を特異的に切断して伝達物質の放出を阻害することが明らかにされました。

それぞれの毒素は標的蛋白質の異なったペプチド結合を切断し、標的蛋白質中に数個ある同じペプチド結合の唯一箇所のみを切断して、これまでに報告された亜鉛結合蛋白質分解酵素には見られない高い基質特異性を示しています。ボツリヌス毒素および破傷風毒素の配列が明らかにされた時、互いに共通の祖先から生じた遺伝子があり、活性部位である毒素の軽鎖の中央の Zn 結合モチーフと、N末端の部分の 2 箇所が非常に良く保存されており、この N 末端の部分が標的蛋白質を認識すると考えられました。一方、synaptobrevin、SNAP-25 および syntaxin の間に 9 個のアミノ酸からなる共通のモチーフが見出され、この共通モチーフのペプチドが毒素の標的蛋白質の

切断を阻害することが示され、毒素は共通モチーフと切断ペプチドを含む部分の2箇所で標的蛋白質を認識していると説明されています。このモチーフはそれぞれの分子内に複数コピー存在し、毒素による切断部位は常にモチーフのC末端側にあるという共通性がみられます。しかし、モチーフと切断部位の間の長さはそれぞれの毒素によって異なっているという特徴があります。この共通モチーフは疎水性のアミノ酸と陰性の荷電を持つアミノ酸(Glu、Asp)が隣あって縦に並ぶ様な α -ヘリックス構造をとり、この α -ヘリックスを介してsynaptobrevin、SNAP-25、syntaxinが相互作用してdocking / fusion複合体が作られることが明らかにされつつあります。docking / fusion複合体を作っている状態では毒素は標的蛋白質を切断できない可能性が考えられますが、標的蛋白質がどのような状態の時に切断されるのか、あるいは切断されないのかまだ明らかにされていません。

synaptobrevin、syntaxinおよびSNAP-25の相同蛋白質が酵母の細胞内で小胞輸送に関する蛋白質として同定されており、さらに、synaptobrevinとsyntaxinは哺乳類の非神経細胞にそれぞれの相同蛋白質cellubrevinと4種のsyntaxinが見つけられ、毒素による分解が検討されました。cellubrevinは破傷風毒素や、ボツリヌスD、F、およびG型毒素によって分解され、非神経細胞の4種syntaxinのうち2種がボツリヌスC型毒素によって分解される事が報告されました。毒素は神経細胞における伝達物質の放出機構の研究ばかりでなく、非神経細胞での細胞内小胞輸送に関するdockingとfusion反応の機構を調べる手段の一つとしても利用されていく事でしょう。

ボツリヌス神経毒素の軽鎖の作用機構とは対照的に、重鎖の作用すなわち、受容体への結合と細胞内への進入機構の解明はこれから問題として残されています。

表1. ボツリヌス毒素と破傷風毒素のシナプス内標的蛋白質とその切断部位

神経毒素	標的蛋白質	切断部位	細胞内局在
ボツリヌス毒素			
A型	SNAP-25	197Gln-178Arg	シナプス前膜
B型	VAMP / synaptobrevin	76Gln-79Phe	シナプス小胞
C型	syntaxin	253Lys-254Ala	シナプス前膜
D型	VAMP / synaptobrevin	59Lys-60Leu	シナプス小胞
E型	SNAP-25	180Arg-181Ala	シナプス前膜
F型	VAMP / synaptobrevin	58Gln-59Lys	シナプス小胞
G型	VAMP / synaptobrevin	84Ala-85Ala	シナプス小胞
破傷風毒素	VAMP / synaptobrevin	76Gln-77Phe	シナプス小胞

黄色ぶどう球菌のマクロライド抗生物質に対する新規耐性機序

北海道薬科大学微生物学教室

遠 藤 菊太郎

はじめに：当研究室は、中島良徳教授のもと、本学出身の助手3名が主にマクロライド系薬剤（マクロライド）の耐性機構に関する研究に取り組んでいる。中でも臨床分離のマクロライド耐性黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）の生化学的耐性機構並びに遺伝学的解明を行っている。更には得られた知見を基に薬学の立場からこれら耐性菌に有効な薬剤の開発につなげたいと考えている。

マクロライド耐性機構は、菌種を限定しなければ、3大別される。1) 薬剤に対する透過性の変化、2) 薬剤の不活化、3) 薬剤の作用点であるリボソームの質的変化、である。今回著者は、*S. aureus* 株の耐性機構はリボソームの新規質的変化に基づくこと並びに当該耐性株に有効なマクロライドが得られる可能性をも明らかにすることが出来たので、以下に述べる。

マクロライド抗生物質の構造と作用：マクロライドは、1～3個の糖が結合した大環状ラクトン構造を持ち、グラム陽性菌と一部のグラム陰性桿菌に抗菌活性を示す。マクロライドの作用機構は、当該薬剤がリボソーム50S 亜粒子に結合することにより、ペプチジル tRNA の転位反応、あるいはペプチド転移反応を阻害する。即ちタンパク質合成阻害であることが明らかにされている。

マクロライド耐性 *S. aureus*：臨床分離のマクロライド耐性 *S. aureus* は、耐性の表現様式で2大別される。1) マクロライド、リンコサマイドやストレプトグラミンB型抗生物質（これら薬剤は作用類似の作用機構を有すること及び交叉耐性を示すことから、総称して MLS と略称される）に対し、常時高度耐性を示す構成型耐性菌群。2) 低濃度のエリスロマイシン等に触れて初めて MLS に高度耐性となる誘導型耐性菌群である。著者は、1961～1980年にわが国で臨床分離された *S. aureus* 約8,200株の中から、マクロライドに構成型耐性を示すものの一部のマクロライド及びリンコサマイドやストレプトグラミンBには感受性を示す菌群に着目した。即ち14員環マクロライドのエリスロマイシン、オレアンドマイシン、16員環マクロライドのスピラマイシン、ジョサマイシン、ミデカマイシン、ミオカマイシン、ロザミシンに MIC 値が50μg/ml 以上の耐性、一方、タイロシン、ロキタマイシン、マイシナミシン、リンコマイシン、ミカマイシンBには MIC 値が3.1～6.3μg/ml の感受性を示すものを見出した。S704株を初めとするこれらの菌群は、既知耐性菌群のいづれとも異なる耐性の表現型を示した（以下 PM 耐性と略称）。

PM耐性菌由来リボソームの薬剤感受性：PM 耐性株は細胞レベル並びに無細胞レベルいづれも MLS の不活化は認められなかった。そこで、マクロライドの一次作用点であるリボソームの感受性を検討した。PM 耐性を詳細且つ定量的に把握するため、S704株由来 PM 耐性遺伝子を NCTC8325（受容株）に形質導入し、導入株8325MMT7を得た。(1)8325MMT7の細胞レベルの MLS に対する薬剤感受性は菌体の発育速度における50%阻害濃度 (ID₅₀値)、及び(2)同株由来リボソームのそれは *E. coli* Q13由来 S100と組み合わせることにより、無細胞タンパク質 (poly(A) 依存 polylysine) 合成系を作成、同合成系における50%アミノ酸取り込み阻害濃度 (ID₅₀値) とで比較した。

その結果 PM 耐性由来リボソームでの各薬剤即ち(2)の ID₅₀値は、細胞レベル即ち(1)のそれと対応した。従って、これら薬剤に対するリボソームの低感受性が細胞レベルの耐性に反映していることが明かとなった。

PM 耐性50S リボソーム亜粒子とマクロライドとの親和性：MLS はリボソームの50S 亜粒子と 1 : 1 で結合する。そこで PM 耐性由来リボソームとマクロライドとの親和性を、即ち、マクロライド-リボソーム複合体のみかけの解離定数をエリスロマイシン、ジョサマイシン、ロキタマイシンについて検討した。その結果、エリスロマイシン、ジョサマイシンの場合、PM 耐性由来70S リボソームは、感受性由来リボソームに比べ約175倍程度親和性が低下していた。これに対しロキタマイシンの場合、親和性は約16倍低下したのみであった。類似の結果が50S 亜粒子についても得られたことから、50S 亜粒子の質的変化が PM 耐性機構の要因であるとの確証を得た。

PM 耐性由来50S 亜粒子：50S 亜粒子の質的変化の詳細を調べるため PM 耐性由来23SrRNA の塩基組成およびその定量をした結果、ジメチルアデノシンは検出されなかった。即ち23SrRNA の特定アデニンのジメチル化による既知 MLS 耐性菌とは異なっていた。しかし、PM 耐性由来の50S 亜粒子画分タンパク質は大腸菌リボソーム L2タンパク質に相当するバンド (33kDa) が変化していた。大腸菌 L2タンパク質はペプチジルトランスフェラーゼ領域に存在し、マクロライドの作用部位もこの領域であることを考え併せると、PM 耐性菌群は、この L2相当タンパク質の質的変異によってこの領域のコンホメーションが変化したため、部分的なマクロライドに耐性となつたと推論した。

PM 耐性菌に有効な薬剤の構造特性：PM 耐性菌に抗菌活性を示すマクロライドの化学構造は、どの部分が関与するか多变量解析した。即ち、14、16員環マクロライドを13種の構造フラグメントに分け、その原子団の質量数を説明変数、8325MMT7の発育における ID₅₀の逆数を目的変数とし重回帰分析した。その結果、構造フラグメントの PM 耐性株に対する抗菌活性寄与率は16員環ラクトン環 C14位の-CH₂-mycinose が66.2%、ラクトン環 5 位に結合する糖の 3 " 位が26.3% であった。このことは C14位、3 " 位における16員環マクロライド誘導体を合成することにより、PM 耐性菌に有効な物質が開発される可能性を示唆している。

私たちの研究室の紹介

農林水産省家畜衛生試験場北海道支場第1研究室長

江 口 正 志

私たちの職場は「農林水産省家畜衛生試験場北海道支場」です、と言って多くの方はピンとこないのではと危惧します。そこで先ず私たちの職場を簡単に紹介します。

私が勤めるこの職場は家畜衛生試験場の3つある支場のひとつで、1949年に設立されました。家畜衛生試験場の本体は「つくば」にあり、100年以上も前(1891年)に設置された「獣疫研究室」をその起源とし、その後変遷を重ね現在に至っています。

家畜衛生試験場は「①家畜・家禽・蜜蜂の衛生に関する試験および調査、技術の講習」、「②家

畜・家禽・蜜蜂に関する疾病の予防、消毒及び治療の方法の研究、「③家畜・家禽・蜜蜂専用の血清類及び薬品の製造と配布」を目的として設置された研究所です。当然のことながら北海道支場もこれらの設置目的の範囲内で業務を分掌しているわけです。特に支場としての設置目的は明記されていないものの、研究室の業務は規定に示されており、それによれば私が所属する第1研究室は、「家畜の疾病（牛の繁殖障害及びウイルスによる家畜の疾病を除く）の地域的調査及び試験研究を行うこと、」とされています。これまで第1研究室には細菌性疾病的研究者が集い、関係者の間では細菌（病）研究室ということで承知されていると思っています。

さて、私たちの研究室の紹介をしたいと思います。私たちの研究室は田中聖という新婚ほやはやの若い男性研究補助員の他に、私と西森主任研究官という3名の小さな研究室です。当研究室紹介のキーワードを考えてみると、菌種としては *Mycoplasma*、*Mycobacterium*、*Taylorella* であり、疾病名としては乳房炎、牛のマイコプラズマ感染症、抗酸菌症、馬伝染性子宮炎といったところです。

現在実施している研究の具体的な課題名をあげると(1)分子疫学的手法による乳房炎起因細菌の酪農環境内動態の解明、(2)PCR法による馬伝染性子宮炎起因菌の検出、(3) *Mycobacterium avium* における遺伝子挿入配列の分布、の3課題です。これら以外にもマイコプラズマによる乳房炎の研究、野外対応などを行っています。

課題別に背景を説明しますと、北海道では90万頭の乳牛が飼われていて、その数は全国の45%前後を占めます。乳牛では乳房炎による被害が最も多く、50%の乳牛が、分房（牛には4つの独立した分房があります）でみると25%が乳房炎に罹患していると推定されています。北海道NO SAIによれば乳房炎による損失額は1992年で約375億円もあり、この額は乳牛の粗生産額の12%を占めると推定されています。乳房炎は酪農が抱えている最も大きくて重要な問題であり、道内の獣医系の大学の研究者や共済などに所属する獣医師などがいろいろな方面から研究・調査を進めています。

私たちの研究室では世界的には問題になっているものの、日本では実態が不明なマイコプラズマ性乳房炎について、日本における病原学的役割の調査・研究を行っています。これまでに *M. arginini*、*M. bovis*、*M. bovigenitalium* による乳房炎を確認し、さらに日本ではこれまで確認されていなかったマイコプラズマ性乳房炎の集団発生 (*M. bovis* 及び *M. bovigenitalium* による) を明らかにし、その被害の大きさを含め、関係者に警鐘を鳴らしているところです。マイコプラズマによる乳房炎も含め一般に乳房炎は「畜舎疫」（院内感染に類似した考え）であり「人原病」（こういう言葉は存在しませんが、乳房炎の発生には搾乳従事者の行為、意識が大きく関与しているという意味の私の造語です）であるという視点から、搾乳従事者を含めた酪農環境全般における乳房炎起因菌の正確・精緻な動態を把握するために遺伝子型別による疫学的研究を実施しています。

馬伝染性子宮炎は1978年にイギリスで、日本では1980年に初めて確認された伝染性の強い新しい生殖器感染症です。この病気は、その激しい病性のわりには最近まで発見されなかった奇妙な疾病です。発見がこんなに遅れたのは、清浄地では当初激しい子宮内膜炎、腫瘍などがみられるものの次第に感染馬の多くが無症状で推移することと関係があるのかも知れません。本病に罹患すると受胎率の低下も起こります。北海道日高地方は日本の軽種馬の大生産地であり、生産地に

いる軽種馬の生産的行為といえば唯一繁殖しかないわけですから、受胎率の低下は軽種馬産業に大きく影響します。軽種馬の平均的受胎率は85%前後ですが、本病罹患によって受胎率が40%程度まで低下した例もあります。私たちの研究室では本病の診断に関する研究、特に間接血球凝集反応の開発改良に取り組んできました。本病罹患は当初300頭近く摘発されましたがその後漸減し、昨年摘発された感染馬は10頭前後でした。繁殖供用馬全頭の細菌検査が毎年実施されていますが、依然として少数ながら毎年罹患馬が摘発されることから、細菌学的培養検査以外の方法による検査として現在PCR法による摘発の可能性について検討しています。

Mycobacterium avium は人の非定型抗酸菌症及び豚の抗酸菌症の主な原因菌として知られています。また、牛の慢性難治性下痢（ヨーネ病）の原因菌で従来 “*M. paratuberculosis*” と云われていたものも亜種としてこの種の中に含まれています。1989年に IS900 という遺伝子挿入配列がこの亜種に発見されて以来、私たちもヨーネ病の早期診断を目的として IS900 を利用した本菌の高感度迅速検出法に関する研究を行なっています。更に *M. avium* における遺伝子挿入配列の種類、分布、機能、臨床応用などに関する研究を進めており、IS901 という挿入配列を持つ *M. avium* の宿主特性を明らかにしつつあります。

以上、私たちの研究室について紹介してきましたが、何分にも少人数の部屋ですのでカバー出来る範囲は限られています。最後になりましたが細菌学会に所属する皆様のご協力、ご指導をお願いしたいと思います。

[支 部 活 動 記 錄]

平成 6 年度日本細菌学会北海道支部学術集会

平成 6 年 8 月 16 日 第134回集談会（北海道大学医学部第一会議室）

「HIV env 遺伝子とトロピズム」

座長 立野正敏 先生（札幌市立病院）

演者 Cecilia Cheng-Meyer PhD

Cancer Research Institute

University of California, San Francisco

「HTLV-1 による自己免疫状態の誘導」

座長 皆川知紀 先生（北大・医・細菌）

演者 岩倉洋一郎 先生（東京大学医科学研究所）

10月29日 第62回日本細菌学会北海道支部学術総会（北海道薬科大学）

特別講演

「薬剤耐性機構の分子進化」

座長 中島良徳 先生（北海道薬科大学・微生物）

演者 澤井哲夫 先生（千葉大学・薬学部）

一般演題29題

平成 7 年 1 月 27 日 第135回集談会（北海道大学医学部第一会議室）

「ある海洋細菌のいたずら」

座長 平棟孝志 先生（酪農学園大・獣医）

演者 絵面良男 先生（北大・水産学部）

[平成 6 年度評議員会・幹事会]

平成 7 年 1 月 27 日 評議員会・幹事会（北海道大学医学部第一会議室）

- 議題： 1) 支部長・役員交代
- 2) 平成 6 年度行事報告および会計・決算報告
- 3) 平成 7 年度予算案
- 4) その他

[日本細菌学会北海道支部平成7年度役員名簿]

支 部 長	平 棟 孝 志(酪農大・獣医・伝染病)	
庶 務	菊 池 直哉(酪農大・獣医・伝染病)	
会 計	高 橋 樹 史(酪農大・獣医・伝染病)	
評 議 員	相 川 孝 史(道立衛生研究所)	東 匠 伸(旭川医大・細菌)
	井 上 勝 弘(東京農業大・生化)	磯 貝 浩(札幌医大・医・実験動物)
	絵 面 良 男(北大・水産・微生物)	江 口 正 志(家畜衛生試験場)
	小 野 悅 郎(北大・免研)	木 村 喬 久(北大名誉教授・水産学)
	熊 谷 満(北海道栄養短大)	熊 本 悅 郎(札幌医大・医・泌尿器)
	小 林 邦 彦(北大・医・臨床検査)	齊 藤 玲(北大・医療短大)
	佐 藤 儀 平(北海道 RI センター)	品 川 森 一(帯広大・獣医・公衆衛生)
	清 水 亀平次(帯広大名誉教授)	白 幡 敏 一(帯広大・獣医・微生物)
	砂 川 紘 之(道立衛生研究所)	富 澤 功(市立札幌病院・南が丘病院)
	中 島 良 德(北海道薬科大学・微生物)	馬 場 久 衛(北海道医療大・歯・細菌)
	藤 井 暢 弘(札幌医大・医・微生物)	前 川 静 枝(札幌医大・医・微生物)
	皆 川 知 紀(北大・医・微生物)	宮 川 栄 一(酪農大・酪農・微生物)
	梁 川 良(北大名誉教授・獣医学)	森 洋 樹(北海道医療大・薬・微生物)
	吉 岡 一(北海道療育園)	吉 田 哲 憲(北大・医・形成外科)
	渡 辺 繼 男(北大・歯・細菌)	
幹 事	磯 貝 恵美子(北海道医療大・歯・衛生)	遠 藤 菊太郎(北海道薬科大学・微生物)
	鎌 口 有 秀(北海道医療大・歯・細菌)	菊 池 裕 子(北大・歯・細菌)
	木 村 卓 郎(北大・免研・血清)	小華和 征志(北大・医・細菌)
	武 士 甲 一(道立衛生研究所)	西 森 敬(家畜衛生試験場)
	藤 田 晃 三(豊平保健所)	横 沢 紀 子(札幌医大・医・微生物)
会計監事	橋 本 信 夫(北大・獣医・公衆衛生)	松 宮 英 視(天使短大)

日本細菌学会（北海道支部関係）理 事 皆 川 知 紀

評議員	東 匠 伸、中 島 良 德
	平 棟 孝 志、藤 井 暢 弘
	藤 田 晃 三、皆 川 知 紀
名誉会員	植 竹 久 雄、林 喬 義
	梁 川 良
一般会員	102名

[編 集 後 記]

北海道支部会報第4号をお届けします。例年より発行が遅れ申し訳ありません。昨年の総会長の中島先生、今秋お世話いただく馬場先生に感想あるいは抱負を述べてもらいました。さらに医学、歯学、薬学、獣医学分野の研究紹介、意見など横沢、磯貝、遠藤、江口先生に寄稿をお願いしました。お忙しい中、執筆いただいた諸先生にお礼申し上げます。他の分野の研究紹介は次号に掲載したいと思います。

第3代の支部長をつとめられた山田守英先生が6月27日に、また第7代支部長の三浦四郎先生が6月30日に逝去されました。支部会発展のためにご尽力いただいた両先生のご功績に感謝し謹んでご冥福をお祈りします。

7月中旬、大阪市に2日ほど出張し、千歳空港に降りた途端、「天然の冷房」を実感しました。北海道の爽快な夏、昼間は研究に専念し、夜は冷えたビールで英気を養うとしましょう。

(平棟 記)