

## 目からうろこのバイ菌学講座

# バイ菌学のエピソード (4)

## 日本人の微生物学者たちの偉業

国立医薬品食品衛生研究所 元副所長 三瀬 勝利

### 1. 微生物学を扱う研究は日本の伝統

この所、嬉しいことに日本人のノーベル賞受賞が多くなっています。特に医学生理学賞では、2年連続でノーベル賞受賞者が出ています。即ち、2015年には北里大学特別栄誉教授大村智博士が『線虫感染症の新しい治療法の発見』で、2016年には東京工業大学栄誉教授大隅良典博士が『オートファジーの仕組みの解明』で受賞されています。いずれもが微生物を研究材料とされた素晴らしいお仕事です。

大村教授は抗生物質の開発者として世界的に高名で、カビや放線菌から沢山の有用な抗生物質を発見され、人や家畜の衛生に多大の貢献をされてきました。ノーベル賞の受賞対象となった研究は、大村教授が採取された放線菌から、寄生虫に有効なマクロライド系抗生物質エバーメクチンを発見されたことが契機になっています。そこから、誘導体イベルメクチンを合成し、抗寄生虫薬として臨床に応用されました。イベルメクチンは寄生虫や節足動物には強力な致死作用を発揮しますが、人や哺乳動物にはほとんど毒性を発揮しません。病原微生物に対する毒性とヒトや哺乳類に対する毒性の差が大きいほど、即ち言い換えると、『選択毒性』が大きい化合物ほど、感染症治療の上で副作用の弱い優れた薬と言えます。イベルメクチンは素晴らしい抗寄生虫

薬として名高く、河川盲目症やフィラリア症など、顧みられない熱帯病の治療に絶大な効果を上げています。

河川盲目症はオンカセルカ症とも呼ばれ、河川域で生息するブヨに刺されることで発症します。患者はかゆみ、発疹、浮腫などの症状を起こし、ブヨが持ち込んだ幼虫がヒトの眼球の中に侵入し、失明を起こさせることが大問題でした。WHOの推計によると、サハラ砂漠以南のアフリカや中南米などの熱帯地域の35か国で、患者数1,800万人、失明者27万人に達する病気でした。イベルメクチンの大規模使用によって、河川盲目症は大幅に制圧され、2002年までに60万人が失明を免れたそうです。

大隅教授が研究されたオートファジー (Autophagy) の意味は『自ら (Auto) を食べる (Phagy)』という意味です。細胞自身が自らの細胞質成分を食べて再利用する機能で、細胞内のリサイクルシステムとも呼ばれています。酵母やカビからヒトに至る真核生物細胞に共通してみられる現象で、オートファジー自体は、約半世紀前にノーベル賞受賞者でもあるクリスチャン・ド・デューブによって発見されていましたが、その機構の詳細は不明でした。

大隅博士は酵母を使った顕微鏡観察などを

通じて、細胞中に見られる液胞がオートファジーに重要な役割を負うこと；オートファジーに関係する大半の遺伝子とその役割を発見・解明され、この面で決定的に重要な役割を演ぜられました。ノーベル賞は複数の人が同時に受賞することが多いのですが、2016年のノーベル医学生理学賞は大隅博士の単独受賞でした。このことは大隅博士の業績の大きさを証明しています。オートファジーの不調はパーキンソン病などの神経変性疾患にも関係すると言われていいますので、医学上も極めて重要な関連性を持っていると考えられます。

## 2. 学祖・北里柴三郎博士と高弟・志賀潔博士のエピソード

大村智特別荣誉教授が所属されている北里研究所北里大学の基礎は、日本の微生物学・免疫学の学祖とも言うべき北里柴三郎博士が打ち立てられたものであることは、広く知られています。ご存じのように、北里博士やその高弟・志賀潔博士に関しては、多くの書物が出版されています。その中には、修正したり、付け加えた方が良いと思われるエピソードもあります。筆者が微生物分野に入ってきた半世紀以上前には、北里博士や志賀博士を直接知る方も多数ご健在でした。特に志賀博士が総長をされていた京城帝国大学（戦前、日本の統治下にあった朝鮮の京城（現在のソウル）にあった帝国大学）に赴任されていた先生から伺った北里・志賀両博士に関するエピソードなどは、僭越ながら、医学史の上からも書き残しておいた方が良いと思われるので、ここで簡単に紹介しておきます。

北里博士は有名なロベルト・コッホの高弟で、ノーベル賞級の3大業績があると言われ

ています。その一つは血清療法の開発と理論化で、その二は嫌気性菌（破傷風菌）の発見、第三はペスト菌の発見です。最後のペスト菌の発見は、北里博士の論文の中で染色の誤り（ペスト菌はグラム陰性菌ですが、陽性とされている）が指摘されたこともあり、外国の微生物学の教科書では、ペスト菌の発見者は北里博士ではなく、エルザンになっています。現在はそちらの意見が有力になっていますが、血清療法の開発と嫌気性菌の発見は揺るぐことのない北里博士の偉大な業績です。現実に血清療法は多くの人を救いましたが、その理論は主に北里博士から出たと言われています。残念なことに、ノーベル賞が選考された当時は、欧米ではジフテリアが猛威を振るっていました。このため、ベーリングが中心になり開発したジフテリアの血清療法の方に衆目が集まり、受賞者はベーリングだけとなり、北里博士は受賞者から漏れてしまいました。現在は感染症だけに留まらず、癌の治療などにも抗体医薬品（〇〇マブと名付けられている）が開発・汎用されていますが、抗体医薬は形を変えた血清療法の応用編とも言えるでしょう。その医学上の役割は、今後はますます大きくなっていくでしょう。

北里博士は研究者として優れた方でしたが、教育者としても優れ、北島多一、志賀潔、秦佐八郎、宮島幹之助、高野六郎などの優れた科学者を育成されました。妥協を許さぬ大変に勇猛果敢な方で<sup>1,2)</sup>、怒鳴り声が凄まじい所から『雷親父』という綽名が謹呈されていたそうです。ある弟子が大きなエラーをしたため、北里博士は憤怒の形相をされたので、弟子は必死に逃げ回ったのですが、北里博士も諦めず追いかけてこられました。この追いかけてこられたところは、弟子が袋小路に追い込まれ、ストップせざるを得ませんでした。覚悟を決めて、弟

子は追い回してきた雷親父の方に顔を向けた所、暴力は振るわれず、『この大馬鹿者が』と割れ鐘のような怒声を浴びせかけられ、後は何事もなかったかのように、すたすたと去って行かれたという逸話を聞いたことがあります。

高弟の志賀潔博士が赤痢菌を発見されたのは1897年のことでしたが、志賀博士は当時30歳にも満たない若者でした。北里博士の指導がなければ発見は難しかったはずですが、論文には北里博士は自分の名前をつけず、志賀博士の単独名で発表させました。理由は連名にすると、世間は、赤痢菌の発見は志賀の仕事ではなく、北里の仕事ととらえるだろうというものでした<sup>3)</sup>。北里博士の度量の大きさが伺われます。志賀博士はこの恩義を終生忘れられず、旅先でも『北里先生には足を向けて眠れない』と、北里家の方を確認して眠りにつかれたそうです。もっとも、篠田達明氏の著書<sup>1)</sup>などが指摘しているように、北里博士の女性関係は美しいとは言えず、北里家に足を向けて寝ないことが、必ずしも北里博士その人に足を向けて寝ないことにはならなかったようです。

後年、志賀博士は京城帝国大学教授から京城帝国大学総長に就任されますが、研究に対する情熱が止み難く、総長の仕事の合間をぬって、細菌を増やして遠心機を回す仕事をされていたそうです。ただし、如何に優れた科学者でも、多忙な総長の仕事の合間では、良い研究は出来るはずはありません。志賀博士ご自身でも、京城帝国大学時代は科学者として不毛の時代であったと書かれています<sup>3)</sup>。また同じ本で、京城帝国大学からは、最初は北里先生自身が教授として招聘されたが、研究所の仕事などで動けないので、北里博士の代

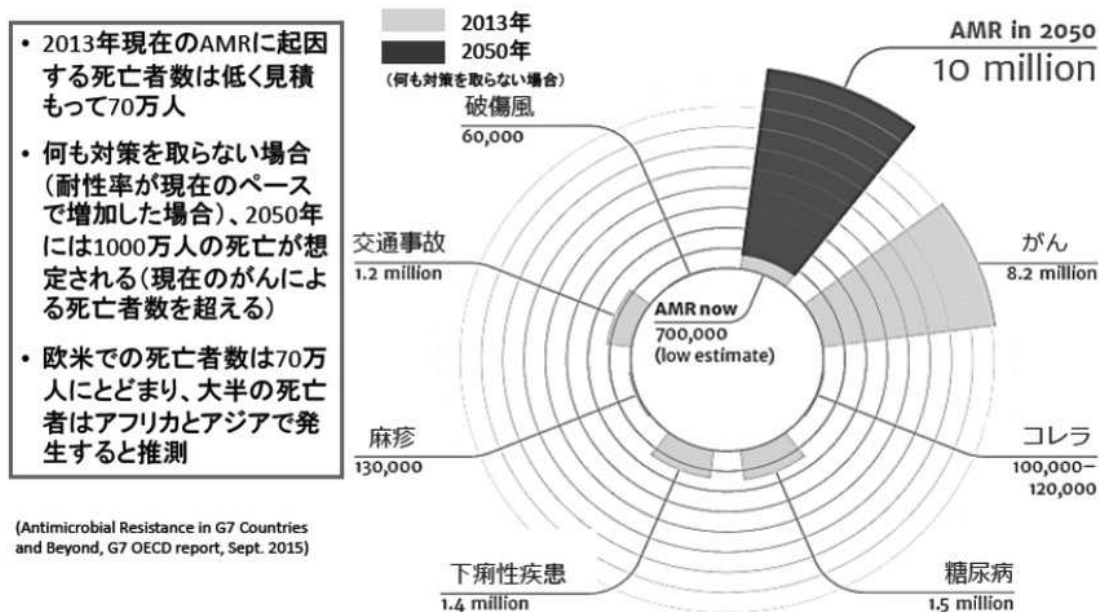
理で志賀博士が行かれたように書かれています。しかし、私がある先生から伺った話では、最初は京城帝国大学から志賀博士の先輩である北島多一博士の割愛が求められたが、北里博士は『北島は出せない。志賀でどうだ』と京城帝国大学側に返答し、その線で落ち着いたということのようです。

### 3. 2050年には世界中で耐性菌による死亡者は1000万人にも上る！

直近の2年の間に、日本の微生物分野では連続してノーベル医学生理学受賞者を出すという慶事がありました。私個人は学問上いろいろお世話になった二人の恩師と幽明境を異にする悲しい出来事がありました。恩師の一人は薬剤耐性プラスミド(Rプラスミド)の発見者である中谷林太郎先生のご逝去であり、もう一人はカビ学の権威・倉田浩先生のご逝去です。

中谷先生のお仕事、即ち薬剤耐性機構の解明については、既に昨年の本誌<sup>4)</sup>に紹介していますので、ここでは多くは繰り返しません。ここで強調しておきたいことは、中谷先生を含む日本人科学者が抗生物質の耐性機構の解明でも大きな業績を残されてきたことと、抗生物質が効かなくなってきた薬剤耐性菌問題は、年を追うごとに深刻化しているということです。後者に関してはイギリスの研究機関からの報告では、このままの状態が続けば、2050年には抗生物質が効かない薬剤耐性菌による世界の1年間の死亡者総数は1000万人を超えるだろうという恐ろしい予想が出されています(図1)。現在の世界での癌による死亡者総数850万人を上回る、恐るべき数になります。こうなると、とても抗生物質を使った安全な外科手術もできなくなります。抗生物質や消毒薬を乱用し、薬剤耐性菌の生産に励んできた『つけ』が出てきています。

## 薬剤耐性(AMR)に起因する死亡者数の推定



出典: Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for health and wealth of nations, the O'Neill Commission, UK, December 2014

厚生労働省健康局結核感染症課: 薬剤耐性 (AMR) の現状及び AMR 対策アクションプランより

図 1. 薬剤耐性 (AMR) に起因する死亡者数の推定<sup>5)</sup>

我々は抗生物質を限りある貴重な資源として使用しなければなりません。このことは本欄で繰り返し主張してきたことですが、再度、ここで強調しておきたいと考えます。

倉田浩先生 (図 2) は長年に渡って、国立衛



図 2. 倉田浩博士 (写真提供: 法月廣子先生)

生試験所 (現国立医薬品食品衛生研究所) 衛生微生物部長として、医薬品や食品に関わる衛生行政分野でも大活躍されてきた方です。カビ大王というべき真菌学の大家で、我が国における厳格なアフラトキシン規制値の設定などにも関与されました。また、日本食品微生物学会の設立やマイコトキシン研究会の発展などに、中心人物としても絶大な貢献をされました。

倉田先生は講演や会議のご挨拶などで、聴衆を笑わすのがお得意でした。今でも印象に残っているお話は『私の妻は、新婚当時は可愛くて、可愛くて食べてしまいそうだった程です。今はあの時、何故食べてしまわなかったのかと悔やまれてなりません』という際どいものです。愛妻家であられた先生の奥様に対する照れ隠しの愛情表現であったはずです。先生はまた、英語

が上手く、お洒落でダンディーでした。高齢になられても高級外車を乗り回すスピード狂でもあり、弟子たちは冷や冷やしていました。それでも、事故を起こされたという話は聞いておりません。この世には奇跡というものが存在するようです。

優秀な弟子達（一戸正勝教授（東京家政大学）、小沼博隆教授（東海大学）、高鳥浩介部長（国立医薬品食品衛生研究所）；いずれも元）は研究者としては、倉田先生の緻密な面を引き継いでおられますが、お洒落の面は全く影響を受けておられず、特に高鳥さんに至っては、倉田先生の対極にあります。真偽のほどは不明ですが、高鳥さんが新宿署のあたりをうろついているときに、職務質問で東南アジアからの密航者と間違えられ、危うく逮捕されそうになったという伝説があります。カビ

のにおいが染みついた相当に酷い服装だったのでしょう。

#### 参考文献

- 1) 篠田達明：闘う医魂、小説 北里柴三郎、文春文庫、1997年
- 2) 山崎光夫：ドンネルの男（上、下）、東洋経済新報社、2003年
- 3) 志賀潔：或る細菌学者の回想、日本図書センター、1997年
- 4) 三瀬勝利；バイ菌学のエピソード（2）、理性を行使して、したたかに生きる細菌、かびと生活、9（1）、25-28、2016年
- 5) 厚生労働省健康局結核感染症課：薬剤耐性（AMR）の現状及び薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン、2016年

## 目からうろこのバイ菌学講座

## バイ菌学のエピソード (5)

## 閑話休題

国立医薬品食品衛生研究所 元副所長 三瀬 勝利

すでに本誌の別の個所でも取り上げられているように、2017年6月30日にNPO法人カビ相談センターの創立10周年記念講演会が盛大に行われました(図1)。講演会の場所は東京大学弥生講堂の一条ホールでした。ホールは満員の聴衆であふれ、カビ相談センターの躍進が明らかで、とても嬉しく思いました。私も長年の高鳥浩介代表との腐れ縁で「ばい菌とカビ」と題する講演を行いました。内容は取り立ててここで紹介するに値しないので省略しますが、座長を務めて頂いた小西良子麻布大学教授、2017年10月から岩手大学獣医学科の教授に転ぜられる寺嶋淳国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部長、それに熊谷進東京大学名誉教授(前食品安全委員会委員長)などと久しぶりにお話する

機会ができ、有意義な時間が持てました。熊谷教授はストレスのかかる食品安全委員会の委員から解放された安堵感からか、お腹が出てきていたのが印象に残りました。

講演会の前後から、体調は良好なものの、間欠的に血便が見られるようになりました。最初は私のナイーブな胃腸が、高鳥代表の毒気に当たり、一時的に変調をきたしたと判断しておりましたが、周囲の勧めもあり、入院して消化器の検査を受けました。結果は悪性のものと判明し、外科手術を受け、化学療法を継続中です。年齢も80歳に近づくと、二人に一人がかかる病気に罹る可能性は高いと覚悟しておりましたが、あまり嬉しくはありませんでした。斯様な次第で今回の文章は軽めのものになることをお許しください。『いつも軽めの文章だ』と言われそうですが。



図1.盛況だったカビ相談センター10周年記念講演会

### 1. 世界の政治問題化した薬剤耐性菌問題

これまでの文章で、乱用によって、カビなどから生産される抗菌薬が効かない薬剤耐性菌が蔓延し、医療に深刻な影響を与えてきている現状を紹介してきました。前回の本誌で紹介したように、キャメロン首相(当時)が立ち上げた英国の研究者グループは、このまま対策が取られなければ、2050年には耐性菌による世界の年間死亡数は1000万人に達するだろうという愕

然とする予想を立てています（2014年）。続いて1年後の2015年、オバマ米国大統領は耐性菌に対応した国家行動計画を発表し、感染予防対策費として、日本円にして約1400億円の予算を盛り込みました。また、2016年に安倍首相が主催した伊勢志摩サミットでも、世界の耐性菌対策が議題になり、各国が連携して解決に努力することが確認されています。要するに、耐性菌対策は世界の大きな政治問題にまで発展してきているのです。

このような動きを反映しているのでしょうか、2017年3月にWHO（世界保健機構）が特に警戒が必要な12種の多剤耐性細菌のリストを発表しています（表1）。リストは「最も危険度の高いもの」、「高区分の警戒を要するもの」、及び「中区分の警戒を要するもの」の3段階に分割されています。それぞれに3種、6種、3種の菌種がリスト・アップされています。これらは治療に有効な抗菌薬が非常に少ない、耐性菌だらけの細菌です。一度こうした細菌に感染・発症してしまうと、当然のことながら治療は難航します。

表1の「最も危険度の高いもの」の中で、緑膿菌やエンテロバクターとともに、アシネトバクターが入っていることに意外な感じを持たれる方も多いでしょう。アシネトバクターには約10種類の種が含まれますが、グラム陰性桿菌で、鞭毛は持っていません。代表的な種はアシネトバクター・バウマニーです。我が国でも緑膿菌に次いで臨床材料からよく分離されるようです<sup>1)</sup>。病原性は弱いのですが、大半の抗菌薬が効かず、特に欧米では院内感染の原因菌として重視されています。健常人でも創傷感染などを起こすと深刻な事態が起こります。

## 2. 多剤耐性の拡散におけるRプラスミドと可動遺伝子の重要性

表 1. WHO が公開した特に警戒を要する薬剤耐性菌のリスト（2017年3月公表）

- |                                    |
|------------------------------------|
| 1. 最も危険度の高いもの（3種）                  |
| 緑膿菌、エンテロバクター、アシネトバクター              |
| 2. 「高」区分の警戒を要するもの（6種）              |
| ピロリ菌、サルモネラ、カンピロバクター、淋菌、黄色ブドウ球菌、腸球菌 |
| 3. 「中」区分の警戒を要するもの（3種）              |
| 肺炎球菌、インフルエンザ菌、赤痢菌                  |

これらの菌には効く抗菌薬が少なくなっている

薬剤耐性菌の誕生と蔓延には、突然変異による耐性化のほかに、接合、形質転換、および形質導入によるカビなどから由来した薬剤耐性遺伝子の獲得があります。中でも接合は耐性遺伝子の拡散に非常に大きな役割を負っています。特に薬剤耐性遺伝子を持つ接合性プラスミド（Rプラスミド）は多剤耐性菌を蔓延させることに大変に良からぬ影響を与えていることはこれまでも幾度となく述べてきたとおりです。代表的な薬剤耐性プラスミドNR1の構造を示しておきます（図2）<sup>2)</sup>。このRプラスミドは中谷林太郎先生が国立予防衛生研究所（現国立感染症研究所）時代に患者由来の赤痢菌から分離され、そ

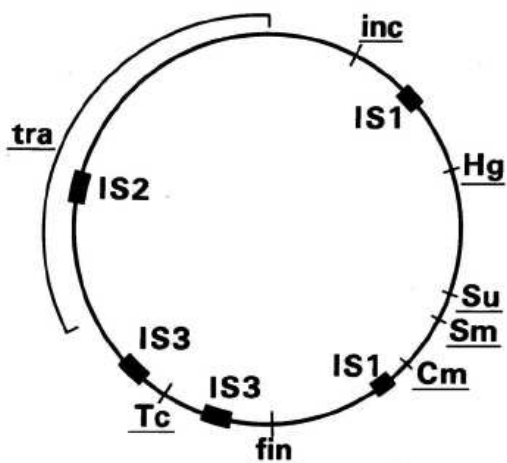


図 2. NR1 プラスミドの構造

の耐性遺伝子などが世界中で遺伝子組み換え実験などで使用されています。研究室によっては 222 や R100 などと別の名前と呼ばれていますが、元は NR1 と同じものです。

NR1 プラスミドは約 10 万に近い塩基対を持ったかなり大きなプラスミドです。他の多くのプラスミドがそうであるように、円形の構造をしています。接合伝達に関する遺伝子群 (tra) やいろいろな耐性遺伝子を持っています。図 2 の CmSmSuTcHg はそれぞれ、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、サルファ剤、テトラサイクリン、水銀耐性を示しています。この事実は NR1 プラスミドが接合によって、抗生物質が効く感受性菌に移されれば、感受性菌は一挙にクロラムフェニコールなどの抗生物質が効かない多剤耐性菌になってしまうことを示しています。

図 2 の IS1、IS2、IS3 についても解説したほうがよいでしょう。IS は insertion sequence のことで、挿入配列と呼ばれています。IS は単独でもいろいろな場所に飛び込んでいきますが、図 2 に示されているように NR1 には 2 個の IS1 と IS3 が存在します。こうした場合、例えば、IS3 の場合には二つの IS3 に囲まれた Tc 耐性遺伝子を含む領域がいろいろな遺伝子上に転座します。IS1 の場合はもっと広く、CmSmSuTcHg を含む領域が転座します。IS もまた、薬剤耐性遺伝子も蔓延に大きな役割を果たしてきました。この面での先駆的な研究は群馬大学の近藤栄子さんたちによってなされています<sup>3)</sup>。

### 3. 組み換え DNA 技術のパイオニア・アーバー教授

腸内細菌の多剤耐性が細胞質遺伝子、即ち、R プラスミドに担われていることを世界で最初

に証明されたのは中谷先生たちの大きな功績です<sup>2)</sup>。ラッキーであったことは、スイスのワーナー・アーバー教授たちによって、細菌の染色体遺伝子と細胞質遺伝子を区別できるエレガントな実験手法が確立されていたことによります。中谷先生たちはアーバー法を使って多剤耐性 R プラスミドを発見されたこととなります。こうした経緯もあり、私は 1972 年から 1974 年にかけて 2 年間、アーバー先生が主宰されるバーゼル大学の研究室に留学することができました。本当に楽しい、有意義な 2 年間でした。

アーバー教授は 20 世紀を代表する偉大な分子生物学者です。アーバー教授の研究は微生物分野の多分野に及んでいますが、何とんでも大きな業績は制限酵素の発見とその応用研究です。制限酵素は遺伝子の特定の個所を切るハサミの役割を持つ酵素ですが、この酵素の利用によって組み換え DNA 技術が可能になりました。当然のことながら、アーバー教授はノーベル医学生理学賞を受賞されています(1978年)。ジョンズ・ホプキンス大学のハミルトン・スミス教授とダニエル・ネイサンス教授との三教授の共同受賞ですが、何よりもこの分野で先鞭をつけられたという点で、アーバー教授の業績は大きいと思います。

アーバー研究室での私の研究は最初に与えられたテーマの制限酵素関係の研究がうまくいかず、少々困惑しましたが、幸い NR1 プラスミドの転座因子 (IS3 に囲まれた Tc 耐性遺伝子など) が増殖中のファージゲノム上に飛び込むことを見出し、論文を書くことができました。また、帰国後、別のファージでも同じことが起こすことを示すことができました<sup>4,5)</sup>。独創的な研究ではありませんが、アーバー先生や中谷先生と共同研究ができた成果として私には忘れられない思い出です。



アーバー先生（図3）は科学者には珍しい筋肉隆々としたスポーツマンです。40歳前後でウェッターホルンの北壁を踏破されたという伝説が残っています。マッターホルンの北壁ほど峻厳な北壁ではないでしょうが、それにしても大変な方です。先生は誰に対しても親切で、誠実に対応される方です。偉大な科学者は個性的で厳しい方が多いのですが、生来の性格でしょうが、極めて常識的で、怒りの感情を表明されたことはありません。こうした先生の指導を受けたことは幸運でした。理想的なリーダーであり、後にバーゼル大学学長やバチカン科学アカデミーの議長など数々の要職を務められています。先生は大きな会議の議長などを務められるときには、会を和ますためにわざとトチラレルことがあります。最近、ネットでバチカン科学アカデミー総会の模様が放映されていましたが、議長のアーバー先生はここでもトチラレ。先生らしいと懐かしく昔のことを思い出しました。

アーバー研究室には1974年から私と交代して、後に基礎生物学研究所の部長になった飯田滋さんが数年間、転座遺伝子などの研究で多くの優れた論文を発表しました。こうしたこともあって、先生は大変な親日家になられ、日本にも3度来日されています。図3の写真は1992年の秋に、ご夫妻で来日された時のものです。京都の秋は修学旅行シーズンでもあり、多くの中学生や高校生たちに囲まれ、先生はサインをねだられ、いやな顔もされず多くのサインを書かれていました。当時アーバー先生からサインをいただいた学生たちのうちで、何人かが科学分野に進んでくれたのではないかと考えています。



図3. 銀閣寺でのアーバー教授夫妻

#### 参考文献

- 1) 吉田真一、柳雄介、吉開康信：戸田新細菌学（改訂34班）、p 273、2013、南山堂
- 2) Nakaya R, Nakamura A, & Murata Y: Resistance transfer agents in *Shigella*. *Biochem Biophys Res Commun*, 3, 654-659, 1960.
- 3) Kondo E & Mitsuhashi S: Drug resistance in enteric bacteria. IV. Active transducing phage P1CM produced by the combination of the R factor with bacteriophage P1. *J. Bacteriol.* 88, 1266-1276, 1964.
- 4) Mise K & Arber W: Plaque-forming transducing bacteriophage P1 derivatives and their behavior in lysogenic condition. *Virology*, 69, 191-206, 1976.
- 5) Mise K & Nakaya R: Transduction of R plasmids by bacteriophage P1 and P22. Distinction between generalized and specialized transduction. *Mol Gen Genet*, 157, 131-138, 1977.

## バイ菌学のエピソード (6) がん患者になって実感した薬剤耐性菌の恐怖

国立医薬品食品衛生研究所 元副所長 三瀬 勝利

がん治療のための遺伝子診断や医療機器の発達には素晴らしいものがある

最初から個人的なことを書いて恐縮ですが、先々号でも少し触れたように、筆者は2017年7月に大腸がん（正確には上部直腸がん）と診断されました。その年の初めのころから、時折血便が見られたのですが、「痔だろう」と軽視していたのが敗因で、がんは一部のリンパ腺にも進出していました。幸い、肺や他の臓器には転移していませんでしたが、肝臓には血流を介して10個もの転移がんが見つかりました。完全なステージ4の状態、さすがにおめでたい筆者も動揺し、2018年の夏は無事には越せないだろうと覚悟しました。毎年、大腸がんの簡易検査をしていたのですが、2016年に限ってパスしていました。おまけに出版を予定していた新書本<sup>1)</sup>（2018年6月に発売されました）の原稿の中で、偉そうに「血便が見られるときは腸管出血性大腸菌の感染だけでなく、消化器系のがんの可能性がある、直ちに医師の診断を仰いだ方がよい」と書いていました。自分で書いて、自分は実行しないのですから、我ながら立派なものです。天罰を受けたのかもしれない。

筆者のがんの摘出手術は2回に分けて行われました。最初は、7月に原発巣である上部直腸がんの全摘手術が行われ、無事成功しました。術後感染の予防薬として、梅沢浜夫博士達が開

発されたカナマイシンが使われたことが記憶に残っています。幸い、この時は術後感染も起こらず、すぐに体力が回復したこともあって、8月中旬から4回に分けて抗がん剤療法を受け、その結果を待って、肝臓に転移したがんの摘出手術を行うことになりました。「10個ものがんが転移していることもあり、また未検出のがんや新しいがんの転移もありうることから、手術に先んじて抗がん剤療法を行いたい」と手術を担当された医師から聞かされました。幸い、筆者のがんはそれほど悪性ではなかったようで（本人は、がんの性格も患者の性格を反映して、それほど悪性でなかったと信じています）、抗がん剤は効果があり、がん細胞は弱っていたそうです。このため、11月初旬に肝臓がんの摘出手術を受けることが出来、全摘に成功しました。この手術で肝臓の約半分は摘出されましたが、肝臓には強い再生能力がありますので、半分を除去しても生存には問題がありませんでした。

筆者のがんの摘出手術を担当してくださった虎の門病院の医師達は、日本で有数の消化器系がんの名医でした。また、従来の常識では10個もの転移がんの摘出は不可能であったはずですが、この面での医学の進歩は急速なものがあ、手術直後には「少なくとも3年後の東京オリンピックは見られますよ」と言われました。生来が楽観的で呑気な人間ですから、自分に都合が

よいことは信ずることにはしています。実は2017年8月の段階で、担当の医師たちは投与した抗がん剤が筆者の肝臓がんの効果があるだろうということも、肝臓がんの全摘手術も可能であることを予想されていたそうです。それは、大腸から摘出したがん細胞の遺伝子検査などから、どのタイプの抗がん剤の組み合わせが有効であるかなども、かなり正確に割り出しておられました。肝臓に転移したばかりのがんは原発巣のがんの性質を保持していますので、それを調べれば集積されたデータから、有効な抗がん剤の組み合わせを割り出せるのだそうです。それにしても、がん関係の遺伝子診断や医療機器の進歩には長足なものがあると感じました。かつては、がんは【死に至る病】でしたが、必ずしも、そうではなくなりつつあることを痛感しています。

### 外科手術の成否は、術後感染症を制御できるかどうかにもよる

11月初旬に受けた肝臓がんの摘出手術も無事終わり、順調にいけば3週間後ぐらいには無事に退院できそうでした。しかし、筆者は80歳の「ご老体」であり、好きで抱えているわけではありませんが、糖尿病と高血圧症も抱えています。おまけに肝臓は半分も摘出しています。医師の方々はきめ細かい配慮をしてくれましたが、生体防御能は弱体化しており、お決まりの術後感染症が避けられず、退院が10日近くも延長になりました。また、筆者の間抜けな行動もあり、退院後も耐性菌感染で高熱を発し、2度ほど入退院を繰り返しました。様態が収まり、退院したのは、何と2018年3月17日のことです。2018年の3月の初めには、義理堅くインフルエンザにも感染したこともあって、退院後も体調はなかなか改善せず、本誌の連載も1回休みとなりました。

術後感染で筆者を苦しめたのは、多くの抗菌薬が効かない多剤耐性菌です。いろいろな強力な（それ故に副作用も強い）複数の抗菌薬が投与されましたが、多剤耐性菌の方はいくらでもはくれません。抗菌薬の主流派であるカビ由来のβ-ラクタム系抗菌薬は無効で、抗菌薬を破壊することで耐性の原因の一つになっているβ-ラクタマーゼ阻害薬も併用されましたが、効果はなかったようです。治療が長期化したのは、手ごわい多剤耐性菌に感染したことによっています。本誌を含め、いろいろなところで「多剤耐性菌の恐怖」を書き連ねてきましたが、自分が近い将来、多剤耐性菌で痛めつけられるとは予想もしていませんでした。病気になって初めて、多剤耐性菌の恐怖を実感しました。長く苦しい闘病生活でした。

現在、外科手術が成功するかどうかは、もちろん医師の手腕によるところが大きいです。術後感染症をどれだけ抑えられるかにもよるといわれています。数か月に及ぶICUや重症患者用の外科病室での生活を通じて、どれだけ多くの人たちが細菌や真菌による耐性菌感染で苦しめられているかを実感しました。数か月の入院治療を受けながら、「耐性菌を退治するには、これから2ヶ月はかかりそうですね」と担当の医師から言われた患者さんもいます。筆者が入院していたフロアで、抗菌薬が効かず、幽明界を異にすることになったと思われる患者さんもおられました。後者のケースでは、フロア全体が暗い影に覆われたような雰囲気になり、それとなくわかるのです。

筆者が多剤耐性菌感染で苦しんできた理由は、年齢や手術の厳しさなど、いろいろな原因が考えられますが、筆者が30数年に渡って薬剤耐性菌の試験、検査、研究に携わってきたことも大きな理由と考えています。この間に実験室内

感染などによって、耐性菌を取り込み、筆者の体内にかかえている共生細菌は耐性菌が優位になったと思われます。取り扱う対象が病原微生物の場合は、感染しないように慎重に取り扱いますが、非病原性の耐性菌の場合は、取り扱いはどうしても雑になります。

20世紀の半ばまでの感染症の患者の殆んどは、外部から侵入してきた病原微生物の感染によって発症していました。いわゆる「外因感染」です。一方、近年の術後患者などの易感染者の発症は、自分の胃腸や口腔、皮膚などで保持している微生物感染によって発症しています。即ち「内因感染」者の増大が大問題になっています。筆者の術後感染が長期化した原因は、筆者が若い時代に実験室で感染し、抱えていた多剤耐性菌の感染によっていると推定されます。その上に、詳細は次項で述べますが、筆者は過去に何十回も、多剤耐性大腸菌を自分の意志で大量に飲んでいました。それが更に筆者の腸内フローラを耐性菌だらけにしていたと思われます。細菌には「接合」、「形質導入」、「形質転換」といった遺伝子受け渡し機構があり、筆者の腸内で多剤耐性遺伝子が、種々の細菌に移された可能性があります。

### 大腸菌の培養液の味は最悪である

筆者が何十回も多剤耐性の*E. coli*（非病原性菌でしたが）を飲んでいたのは、好きで飲んでいたからではありません。第一に美味ではありませんし、元は大腸の住人らしく、*E. coli*の培養液にはウンチの共通する臭いがします。要約すれば、あれほどひどい飲み物はめったにありません。しかし、必要に迫られ、飲まざるを得なかったのです。「何事も経験することは良いことだ」と言われますが、皆様が大腸菌を御飲みになることは、お勧めいたしません。

先々号でも紹介しましたが<sup>2)</sup>、筆者は1972年から2年間、制限酵素の発見者であるワーナー・アーバー教授の下に留学していました。制限酵素の発見と応用こそが、遺伝子診断や組み換えDNA技術の発展に多大の寄与を為したことは、周知の事実です<sup>3)</sup>。また、生物由来の医薬品や医療機器の発展にも多大の貢献をしています。こうした事実もあり、筆者は帰国後の研究テーマの一つとして、病原細菌からの新しい制限酵素の探索研究を選んでみました。病原細菌などの制限酵素の探索などは誰も手を付けていなかったもので、*C. difficile*菌、病原性大腸菌、赤痢菌などから、新しい制限酵素を見つけることが出来ました。しかし、*C. difficile*菌などを大量培養して制限酵素を精製するのは、感染のリスクも大きく、企業化には全く不向きです。幸い、多剤耐性プラスミドと非病原性大腸菌を使うことで、*C. difficile*菌などが持つ制限酵素遺伝子を大腸菌に移し、大腸菌で安全に制限酵素を製造する方法を思いつき、幾つかの論文を発表することが出来ました。

組み換えDNA技術が開発され、それが全世界に広まった1970年代の前半には、タカラバイオ、ニッポンジーン、New England Biolabsなどの新会社が設立され、種々の制限酵素が製造・販売されるようになりました。これらの会社の関係者の方々は筆者らの論文を読み、病原菌由来の制限酵素産生菌を求めて、筆者の研究室に来られました。筆者にとっても、我々が発見した制限酵素が医学・生物学の研究に資することは嬉しいことなので、喜んで産生菌をお渡ししました。

そうした場合、我々が作成した制限酵素を産生する多剤耐性の非病原性大腸菌を、予め液体培地で培養しておき、依頼者の眼前で固形培地に接種して、その培地をお渡ししていました。

すると、多くの依頼者は不安そうな顔をして、恐る恐る「この制限酵素はチフス菌由来だそうです、菌株は完全に安全でしょうか。我々は小心者ですので、念のためにお伺いしますが、感染事故が起こると大変ですから、失礼を顧みずお聞きする次第です」と、口をモゴモゴさせながら聞かれます。

どうも、筆者の容姿は間抜けに見え、行動もおぼつかないので、依頼者は受け取った菌株に元株のチフス菌が混入しているのではないかと疑われ、そうした質問をされるようです。そこで、筆者も「もちろん、安全です。何なら、私がモルモットになって、お渡しした菌の培養液を飲んで見せましょうか」といって、依頼者の眼前で、トイレの臭いがする大腸菌の培養液を飲んで見せると、大変に安心されます。しかし、筆者の悪友によると、「三瀬は安全性試験の実験動物として全く不向きである。彼に本物のチフス菌やボツリヌス毒素を飲ませても平気の平左で、ピンピンしているはずだ。あんな実験では、菌株の安全性の保障にはならない」と言っております。

依頼者の企業の方は、悪友とは違って直な方が多いので、安心して筆者が分与した菌株を使用して制限酵素の精製に励まれます。我々がチフス菌や病原性大腸菌から発見した制限酵素が7-8種類、現在もタカラバイオなどから製造販売されています。StyI、EcoO109I、PshAIなどといったものがそれらにあたります。

このように、何十回も多剤耐性の大腸菌を飲んできたために、筆者の腸内フローラには耐性菌が増加した可能性が大です。勿論、飲んだ大腸菌の大部分は胃酸で殺菌されますが、 $10^{11}$ 個以上もの耐性菌を飲んでいれば、胃酸で殺菌されないで小腸に無事にたどり着く耐性菌も相当数いたはずで、当時は大腸菌を飲んで病気を

起こさなかったもので、全く安心していましたが、この行為によって、筆者の腸内フローラは遺伝子受け渡し機構などによって、多種類の多剤耐性菌が優位になり、数十年後に災難をもたらしたものだと思っています。

ここで皆様に考えて頂きたいことは、抗菌薬を乱用すれば、自分の腸内フローラなどで、耐性菌が優位になる可能性が高いということです。特にインフルエンザやウイルス性の風邪に罹った時に、抗菌薬を飲むことは治療効果が全然ないばかりか、耐性菌を増やすだけで、有害無益です。「インフルエンザや風邪に罹った後で、併発する細菌性肺炎の予防のために、抗菌薬を飲む」という弁明もありますが、65歳以下の日ごろ健康な人たちが、肺炎の予防に、抗菌薬を摂取することは有害無益であるという研究データもあります。細菌感染症に罹った場合は、抗菌薬を服用することはもちろん必要ですが、不要な抗菌薬の乱用は、自分の腸内フローラなどを耐性菌優位にする可能性があり、筆者のように手術を受けたり、外傷を負ったり、生活習慣病に罹り、易感染者に陥ると、内部感染で大変な事態が引き起こされるリスクが増大します。自分自身の将来のためにも、抗菌薬の乱用は慎むべきです。よく見聞きすることですが、医師や薬剤師にも相談せず、気楽に抗菌薬を購入・使用している人がいます。こうした行為はいろいろな意味で最悪です。厳に慎むべきです。

## 参考文献

- 1) 三瀬勝利、山内一也：ガンより怖い薬剤耐性菌、集英社新書、2018.
- 2) 三瀬勝利：バイ菌学のエピソード (5)、閑話休題、カビと生活、10 (2)、27-30、2017.
- 3) 石田寅夫；ノーベル賞からみた遺伝子の分子生物学入門、化学同人、1998.