

# パストゥール通信

2010年 新春号

## さらなる飛躍に向けて



理事長 片山 傳生  
研究所長 吉川 敏一

新年あけましておめでとうございます。

この一年が皆様にとりましても実りあるものになりますように……。

昨年4月からの新研究体制発足後、早くも一年になろうとしています。この一年を振り返りますと、財政難に直面し、華々しい研究成果が挙げられず、依然課題は残されたままとなりました。

しかし一方では、研究体制を抜本的に見直し、すべての研究費や人件費を競争的資金によってまかぬ、強靭な体制づくりを目指しました。これは自分の研究費は自分で稼ぐ、いわゆる実力主義の体制です。すばらしい研究成果を誇る研究者が、自ら勝ち取った資金で自由に研究ができる反面、研究費を稼げない時は研究の幅を狭めなければならない過酷な体制とも言えますが、一人ひとりの研究者を鍛え上げることにもなるでしょう。できるだけ早急に、この研究体制からさらに飛躍し、もっと潤沢な研究費を獲得して、大きな研究ができる体制に変えたいと計画しています。

また、研究の柱を従来からの内容に加え、新たに予防医学やアンチエイジング、食品、運動、癌治療などに広げるつもりでいます。それに伴い研究部門の増設も計画しています。

さらに、ユニークな試みとしては、医農工連携による有用農作物の生産指導の研究体制も計画しています。植物工場を利用した抗酸化、免疫能を有する食品の生産と、その食品の体内動態、作用機序の解明を目的とした研究で、これらは私たちの健康づくりに直結した重要な内容となります。

これらのように、私たちが健康で幸福に生きるために研究は数多くあります。本年もその一翼を担うべく、邁進する所存でございます。ご支援のほど、どうぞよろしくお願い申しあげます。

# 自然免疫による インフルエンザの予防

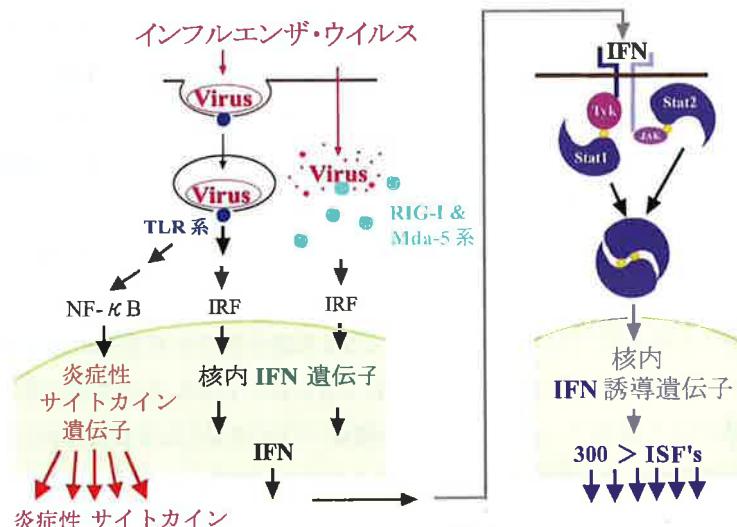
ルイ・バストゥール医学研究センター 分子免疫研究所 所長 藤田 哲也

## インフルエンザに対する免疫

新型インフルエンザに対しては、だれも獲得免疫はもっていない。これは、誰一人として初めから罹らないですむという人はいない、ということを意味する。新型インフルエンザ・ウイルスが体内に入ると、全員がこれに感染する。つまりウイルスを吸い込んだ全ての人の気道粘膜上皮細胞に新型インフルエンザ・ウイルスが取り付き、侵入を始めると

いうことだ(図1)。このとき、最初の侵入口となるのは、のどと鼻(鼻咽頭腔・咽頭・喉頭・上部気管)の粘膜細胞であり、ウイルス感染後24時間以内に、寒け、筋肉痛、頭痛、疲れた感じ、発熱などで病気が始まる。この症状の始まったとき、既にウイルスは粘膜上皮に侵入しており、細胞内で増殖の兆しをみせていると考えてよい。これは、ウイルスの侵入を感知した細胞内のTLRというタンパクが信号を送り、NF- $\kappa$ B(エヌエフ・カッパー・ビー)というタンパク分子にその情報をつた

●図1 人体細胞のウイルス認識とIFN軍団召集の分子機構

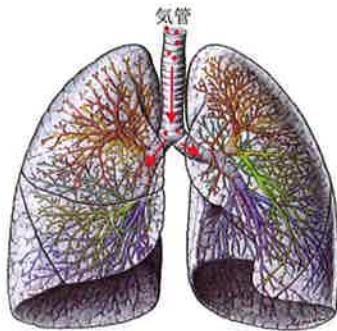


え、NF- $\kappa$ Bが細胞核内に入って速やかに炎症性サイトカインの遺伝子を呼び起こし、IL-1(アイエルーワン)とかIL-6とかTNF $\alpha$ などの水溶性の小型タンパク分子(炎症性サイトカイン)をつくりだし、それらを血中に放出することで起こってくる(図1左端)。熱や筋肉痛は、これら炎症性サイトカインが脳や筋肉などに働いて起こってくる生体防御反応なのである。同時に、もう一方では、第二のウイルス感知系(これにはTLR系の他にRIG-I系、Mda5系がある、図1中央)がIRFと呼ばれるタンパクにリン酸化というバトンを渡す。リン酸化のバトンを受けとったIRFタンパクは細胞核内に入って、インターフェロン遺伝子を覚醒させる。これが強力な初期ディフェンスの引き金を引くのである。この反応は実に速やかで、30分以内には立ち上がる。そして、作り出されたI型インターフェロン(IFN $\alpha$ と $\beta$ 、以下インターフェロンと呼ぶ)は細胞の外に放出され、周囲の細胞にキャッチされて、最終的には300種以上の強力な抗ウイルス・タンパク(IFS's)を数時間以内に、しかも大量に産生させることになるのである(図1右)。これが、私たちの体がウイルスに感染した際に、すばやく働く「自然免疫」とよばれる免疫機構なのだ。

### インフルエンザ対策では 初期制圧が決め手

このとき、インターフェロンがインフルエンザ撃退に成功し、インフルエンザを軽症に抑えうるかどうかは、この初期ディフェンス反応(自然免疫)が速やかに立ち上がり、ウイルスの増殖を初期からタイムリーに抑

●図2 気管→気管支→細気管支→肺へのウイルスの伝播

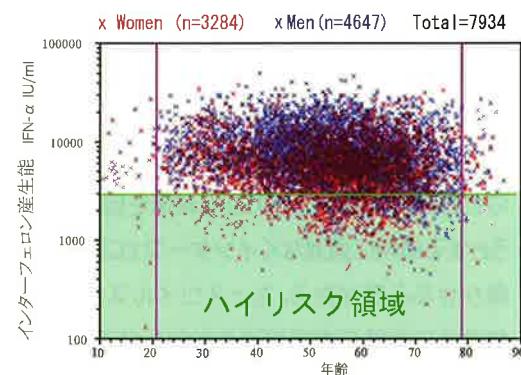


えることができるかどうかにかかっている。このタイミングがずれでウイルスの爆発的な増殖を許してしまうと、人間側の敗色が濃厚になる。こうなると、ウイルスが気管支や細気管支(図2、虹色)や肺など深部に広がる重症なインフルエンザに発展し、呼吸ができなくなるウイルス性肺炎になる恐れが高まる。また、サイトカインやウイルス自体が、さらに深部の組織や血液に入り込み、全身に広がると多臓器不全に陥る危険性もてくる。これを防ぐためにはウイルスが未だのどの粘膜に限局し、これから増殖を始めようとする時期に遅滞なくインターフェロンを働かせる必要がある。たとえウイルスが強病原性で病勢の進行が速やかなものでも、感染初期にはウイルスの数が未だ増えていない時期が必ずある。この時期に、自前のインターフェロンに加えて、外部から、局所に追加投与してウイルスを叩けばウイルスの爆発的な増殖は抑えられる。さらに、先に少量でもインターフェロンが働くと、次にウイルスが来たときには、より多くのインターフェロンが産生されるプライミング効果といわれる現象も加わる。

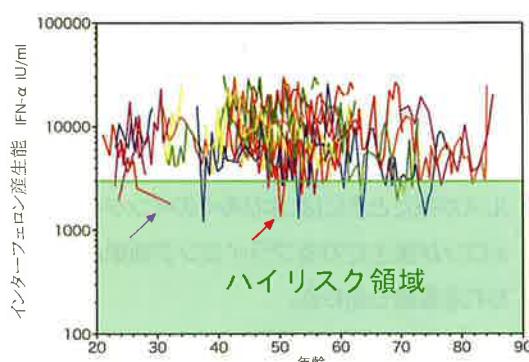
たとえ、弱毒性の新型インフルエンザで

も、インターフェロンが働かない人ではウイルスが野放し状態で増えて、高病原性のウイルスと同じように病気が急速に広がる可能性が高くなる。糖尿病、慢性の腎疾患、前白血病、隠れた癌をもつ人、慢性の心肺疾患、免疫抑制剤（ステロイドなども含む）を使っている人、高度の肥満、妊娠（後半期の）女性、幼児などがこのような悪性の経過を迎える恐れのある人たちである。この人たちが、（図3 緑色の領域）インターフェロン産生能の低値を示すハイリスク・グループを構成する。つまり、このような人たちでは、インフルエンザ感染に際して、速やかに產生されるべきインターフェロンが十分な量だけ

●図3 正常人の年齢別インターフェロン産生能の測定値



●図4 インターフェロン産生能の長期追跡データ



出ないか、あるいは產生のタイミングがすぎてウイルスの初期制圧に間に合わないか、のいずれかである。このような状態では、低病原性・高病原性にかかわらず、インフルエンザ・ウイルスの感染が重症に発展する可能性が極めて高い。このような場合もインターフェロンを、外から、速やかに補うことによって乗り切ることができる。

どのような人の場合でも、インフルエンザ感染に適切に対応するには以下に示す「自然免疫による予防」の三段階の対応法①②③を三つとも重ねて自然免疫を強化することが、ウイルスの完全制圧に直結する最善の方策となる。

①まず、普段から自然免疫力を高く保つような生活を実践することである。十分睡眠をとり、明るく、笑うことの多い生活、過大なストレスのない日常生活、バランスのとれた栄養の摂取、適当な運動などを心がけることが大切である。これらは一般的にも健康な生活の極意ともいえるもので、このようにして自然免疫力を養成することは、癌の予防にも極めて有効であるという余祿もある。

②自然免疫力が高く保たれているかどうかは、このマーカーである「インターフェロン産生能」を検査して定量的に知ることができる。岸田綱太郎博士が提唱されたように、最も手軽に「インターフェロン産生能」を高めるには、博士自身が顕著な効果のあることを発見されたオリジナル植物性乳酸菌(Lactobacillus BREvis ORIGINAL)を摂取することで「インター

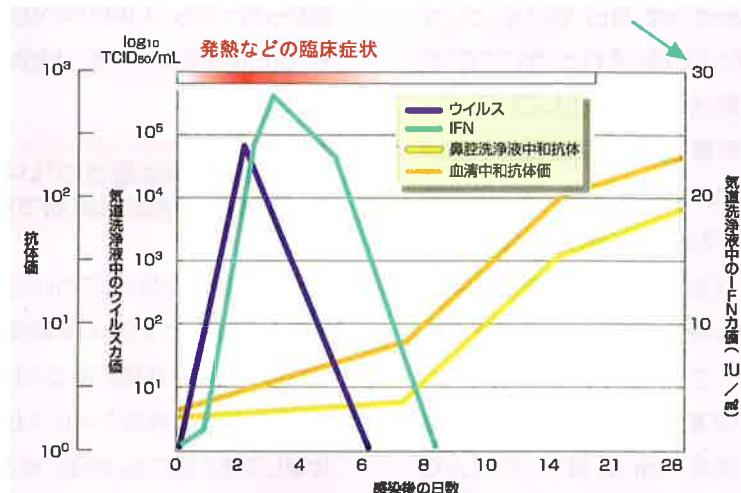
「フェロン産生能」を普段から強化しておくという手段が有効である。この植物性乳酸菌(ラブレ・オリジナル)は、日常摂取していても、普段はインターフェロンの産生を殆ど亢進させないが、いざ、インフルエンザ・ウイルスが来襲したとき(や癌細胞が出現したとき)には、全身の細胞のインターフェロン産生を活性化して多量のインターフェロンを出させウイルスを抑える効果を強化する作用のあることが証明されている。

③しかし、人間の基礎的自然免疫力は、人により、生活の時間帯や時間経過により、少なからず変動することがわかっている(図4)。従って、これら①と②の二つの手段に加えて、インフルエンザに罹ったことに気づいた時点、あるいは罹りそうになったと思われる時点で、ウイルス来襲の局所(のどの粘膜表面)に、生理的な濃度範囲の600 IU(国際単位)程度の(肝炎治療な

どと比べると1万分の1程度の微量の)インターフェロンを、援軍として追加してあげることが自然免疫力を強化補足する極めて有効な水際作戦の戦略になる。これを実現するのが、インターフェロンをのどの奥に噴射して気道粘膜のディフェンスを強化する“インフェロン予防法”である。

この“インフェロン予防法”が副作用なしで、インフルエンザ予防に有効に働くのは、二つの決定的な理由がある。その一つは、インターフェロンの至適濃度を使っていることである。生理的にインフルエンザ感染にさいして産生され、生体内で有効にウイルスを抑え込むことが観察されている濃度(文献1)を実現するよう調節されているのである。それは、図5(水色矢印)に示されているような至適濃度、つまり気道粘膜洗浄液の1 mlあたり30 IUになるような量である。この条件を呼吸器粘膜の表面粘液

●図5 インフルエンザの臨床症状の強さとウイルス量とIFNの関係



(Fields Virology:p1402)

の中で保証するためには、この約20倍量の600 IU をのどの奥に噴霧し、その後、自然に気道粘膜表面の粘液に溶け込んで広がり気管から気管支の方にも拡散するようにする必要がある。このためには、適量の噴霧後何度も強く深呼吸をするのがよい。有効性の第二の理由は、このようにインターフェロンが、ウイルスの存在する局所に集中することである。

### インターフェロンの作用と副作用 (毒性)

インターフェロンと聞いて直ぐに気になることは、医師に届けられるインターフェロン製剤の使用注意事項に記載されている副作用の多彩なことと重篤なものが多いことであろう。事実、よく経験されているのは、ウイルス肝炎の治療に用いられるインターフェロンの注射に伴うものであるが、そのときの使用量は5,000,000 IU を、皮下あるいは筋肉に注射する(つまり全身に回るような投与法を使う)というもので、これを1週間ないし12週間の間、毎日、続ける、というのが標準になっている。それと、今ここで“インフェロン予防法”で使おうとしているインターフェロンの量と適用場所の劇的な違いに注意していただきたい。第一に、ここで「インフェロン予防法」に使うインターフェロンの量は一回600 IU で、肝炎治療の1万分の1という微量である。しかし、実にこれは生理的に、ウイルスに対抗するために人間が作り出す範囲の有効量そのもの(図5では気道洗浄液1 ml 中、最大 30 IU)である。しかも、肝炎治療の際には全身に回る

投与法なので、総量は多く、副作用は全身に及ぶが、ここではウイルス防御に必要な局所だけに噴霧投与するため、1回の量は約600 IU で、その拡散する場所は、ウイルスが取り付いている粘膜表面に限定される。そのうえ、局所ではインフェロンが溶け込む粘液の容量によって 20 倍くらいに薄まると考えられる。このような薄い濃度であるので、副作用がまったく無いのは当然と考えられる。それでも、効果が期待されるのは、ウイルスが局在する場所だけに限定して投与されるためである。距離的に離れた臓器には、良くも悪くも、影響が及ばないのである。

これは、呼吸器感染の初期には、最も利口かつ有効なインターフェロンの使い方といえるであろう。したがって、幼児でも、妊娠中でも、なんらかの病気を持っていても、問題はない。事実、私たちは、これまで、ボランティアの協力をえて多様な濃度でのど内への噴霧テストを繰り返した結果、効果のあることは実感されたが、副作用らしいものは一切経験することはなかった。したがって、理論から言っても、人体投与の経験から言っても、副作用はまったく無いと結論できる。

### この予防法は悪性の「いわゆる風邪」の予防にも有効である

自然免疫は新型インフルエンザの予防だけに有効なのではない。季節型の普通のインフルエンザに効果のあるのは当然であるが、その他の多様なウイルスが気道粘膜を攻撃してきた際にも、同様に威力を発揮することが期待できる。たとえば、風邪症状を起

こしてくるどの種類のウイルスにも有効であると考えられる。対象ウイルスの好き嫌いがないのが自然免疫の特徴なのである。

咳、くしゃみ、鼻水、発熱などを起こしてくる呼吸器感染の症状は「風邪」と総称されている。犯される場所によって、鼻風邪、のど風邪、気管支炎、肺炎と呼ばれている。それぞれのタイプの風邪を起こしやすいウイルスがきまっている。鼻風邪を起こすのは100種類以上もあるライノウイルス(rhino- は鼻というギリシャ語)である。咽頭の風邪を起こすのはRSウイルスやコロナ・ウイルスである。RSウイルスは乳幼児に咽頭炎を起こすことが多いが、一般には軽症ですみ、何回も、違う変異RSウイルスに罹ることが多い。しかし、同じ咽頭の風邪を起こすウイルスでもコロナ・ウイルスは油断がならない。ある種の変異を起こしたコロナ・ウイルスは感染力が異常に強くなり、強毒性も獲得して、現在、最も恐れられている殺人ウイルスに変身する。これがSARS(Severe Acute Respiratory Syndrome、サーズ)と呼ばれるウイルス疾患である。風邪とよばれる症状を起こすウイルスは、このほかにもコクサッキー・ウイルス、単純ヘルペス・ウイルス、アデノウイルス、エコーウィルス、EBウイルス、など数多い。「たかが風邪ぐらい」とあなたってはいけない。免疫力が低下していると、のどから気管支、気管支から肺へと広がって(図2参照)肺炎になる可能性を常に秘めているのだ。

ただ、これら多くの「風邪ウイ

ルス」も、すべて①と②と③に述べた自然免疫の総合的強化による予防法によって、水際作戦で予防できる対象になりうることを覚えておいていただきたい。

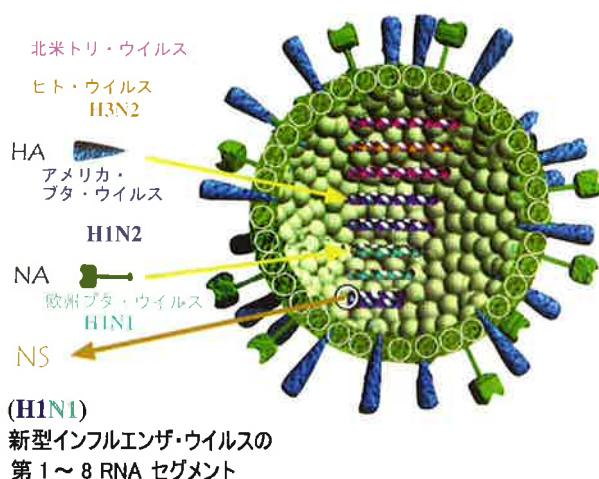
## ■Q & A

### Q 1 NSタンパクとインターフェロンについて

トリの強病原性インフルエンザ・ウイルスは、NSタンパクというものをつくりだし、インターフェロンを効かなくしてしまうのが強毒性の原因だと聞きましたが、これが本当ならば自然免疫が効かないわけでしょうから、①②③の効果もないのではありませんか。

A 1 この問題を理解するためにはNSタンパクの作用を正しく知っている必要があります。NSタンパクはインフルエンザ・ウイルスが気道上皮の細胞の中に入りて増殖を開始するとともにウイルスRNAの8番目のセグメントから作り出されるタンパク分子(図6)です。細胞表面の

●図6 NSタンパクは8番目セグメントから作られる

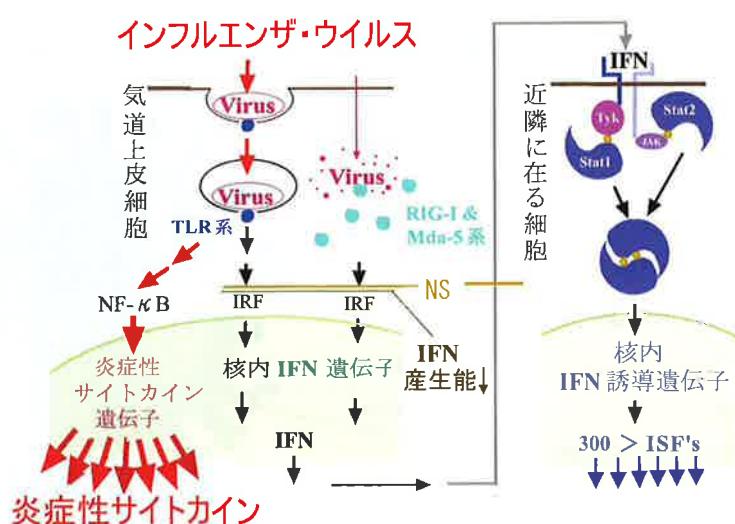


番兵分子であるレセプター・タンパクがウイルスの侵入を感じて、“ウイルスが来たぞ”という情報を細胞核内の遺伝子に伝えるわけですが、この伝令(RIG-I や IRF が伝令グループを構成しています)を働きなくしてしまう(図7の中央NSの阻害作用を参照)機能をもっています(文献2)。したがって、インターフェロンの合成がうまくできなくなるわけです。簡単に言うと、これは、ウイルスが NSという毒物を作り出し、「インターフェロン産生能」を抑制して患者側をハイリスクの状態に落とし入れる戦略とも言えます。このようなウイルスの戦略を打破して感染から身を守るには③の、局所(気道粘膜面)へのインターフェロン噴霧を早期に行うのが一番有効でしょう。NSが妨害するルートをバイパス(先回り)して無用化することになるからです。

ただし、現在では、NS産生によって毒性

を増したことが証明されたのはトリの強病原性インフルエンザ・ウイルスH5N1と90年前のスペイン風邪(文献2)のみで、新型インフルエンザや季節型インフルエンザにはまったく証明されたことはありません。今後、新型インフルエンザが強病原性トリ・インフルエンザと同じような変異を獲得し強毒性NSを産生するようになって再度パンデミックを起こしてきたときには、①と②の対応策のみでなく、③のように、速やかに局所(のど)へインターフェロン噴霧することによって初期ディフェンスを強化することが絶対に必要になるでしょう。幸いなことに、毒性の高い変異を起こしたNS遺伝子をもっているウイルスは現時点ではまったく出現していませんので、まずは全体をカバーする①+②+③の対応法がベストの対応法であると考えられます。

●図7 NSタンパクはIFN産生をブロックする  
→野放しでウイルスが増え炎症性サイトカインは暴走する



## Q2 サイトカイン・ストームの誤解について

重症インフルエンザ患者では免疫反応が強くなりすぎ、その結果、最終的にサイトカイン・ストームというものが起こり致命的になると聞きましたが、インターフェロンもサイトカインの一種のはずですから、インターフェロン産生能が高まると危険なのではありませんか。

A2 この質問には大きな誤解があります。「免疫」というのが病原体や毒性のある異物を排除しようとする生体反応である、という定義に従えば、この現象は免疫の高まった状態ではなく、強い急性の炎症が起つてきただけの現象と理解すべきです。これからすると、高まりすぎた免疫力というのが、誤った解釈です。インフルエンザでサイトカイン・ストームが起つてくる状態というのは、ウイルスを抑えるという合目的な反応から逸脱して、強い炎症性サイトカイン反応が激烈に起つていていることを意味します。

サイトカインというのは細胞外に分泌され、他の細胞の機能に影響を与える小型のタンパク分子、という定義ですのでインターフェロンも一括してサイトカインの中に含まれるのは間違いないのですが、ウイルスに対する機能から分類するとインターフェロンは他のサイトカインとはまったく別のグループに分かれます。つまり、抗ウイルス性なのです。インターフェロンはウイルス(どんな種類のウイルスも対象になります)の増殖や伝播を抑制しウイルス本体を破壊する機能を持つ300種以上の抗ウイルス・タン

パク(ISF)の合成を促進し、その作業を進める強力な機能をもちます(図1参照)。つまり、ウイルスに対抗する味方の総大将です。

一方、これ以外のサイトカインは極めて多数ありますが、炎症性サイトカインと呼ばれているものが多く、宿主の細胞に対しては一般に破壊的に、組織には炎症を起こし、炎症細胞を呼び寄せるように働くことが知られています。炎症細胞もまた局所でサイトカインを作ります。インターフェロンは、これら炎症性サイトカイン群の働きを抑制し、暴走しないようにコントロールしながら、抗ウイルス的に働かせているのです。

事実、遺伝子的にインターフェロンが出ないようにしたり、薬物でインターフェロンを押さえたり、強力なNSタンパクを作り出すウイルスに感染したりするとインフルエンザが重症化し、サイトカイン・ストームといわれるような炎症性サイトカインの大量分泌が起るのが知られています(文献2)。これはインターフェロン機能不全の状態なのです。つまり、図7に示すように、インターフェロン産生が阻害されたままウイルスが度外に増殖しサイトカイン産生の刺激だけが暴走している状況です。

インターフェロンは、仮に、高濃度で出現したとしても破壊的なストームは起しません、むしろサイトカイン・ストームを抑えます。考えてもみてください、肝炎治療には、毎回 5,000,000 IU のインターフェロンが注射されます。それでも、これは肝炎の治療という意味こそあれ、サイトカイン・ストームとは無縁です。インフルエンザのときに起つて出るインターフェロンは高々 30 ~ 数千 IU です。何百万単位ものインターフェロンが

生体内で自然に出現したという記録はありません。生体の反応としてインターフェロンが出すぎて障害をおこすことなど考えられません。むしろ、インターフェロンの機能が十分に発揮されない場合に、ウイルスの増殖が抑えられず、サイトカインだけが洪水のようにふえて暴れるというアナーキーが起ります。

ともかく、ウイルス感染が重症になった患者では感染初期にインターフェロンは十分に出ておらず、方向を見失った炎症性サイトカインが全身の臓器で宿主自身を攻撃する、という状態が出現しているのです。これを避けるのには、感染初期にタイムリーに、つまりウイルスが過度に増殖してしまわない内に、十分量のインターフェロンが局所に出現するようにすることが絶対に必要なのです。

### 「インフェロン予防法」

#### 忘れられかけていた インターフェロンの威力

鼻や口腔などへの少量インターフェロン噴射によるインフルエンザ対策を、「インフェロン予防法」と呼びます。この予防法は、実に手軽で副作用がなく、高病原性・低病原性をとわず全てのタイプのインフルエンザに対して、とても効果のあると思われる方法なのに、現在、感染症対策の中で、まったく無視されているという現状は、誠に残念なことです。しかし、これには歴史的な理由があります。

#### 「インフェロン予防法」の始まり

「インフェロン予防法」と同じアイデアで、ウイルス疾患を予防的に制圧しようという考えはインターフェロンが発見された直後から思いついていました。じつにこれは、最初に人工的にインターフェロンを作る試みがなされ、ともかく少量のインターフェロンを含む白血球培養液が得られたとき、最初に実行に移された治療への応用だったのです。

1967年、ソビエトのソロビエフはヒトの白血球を大量に使い、パラインフルエンザ・ウイルスを感染させ、その培養液から一般的なタンパク精製法を利用してインターフェロンの濃縮液を作りました。今から考えると確かに不純物の多い粗製の製剤であったのです（「現在の標準からみて100倍も汚い製剤だ」という人もあります）が、この500 IUを含む液0.5 mlを2,3回点鼻するテストを374人を対象に行い、プラセボ（偽薬）の384人に比べて風邪やA2 Moskow型インフルエンザに対し顕著な効果があった、という発表をしました（文献3）。

この製剤は1968年からソビエト厚生省の許可をえて、風邪やインフルエンザの薬として市販されました。が、製造に大変な手数がかかり極めて高価なものとなったので、風邪や軽症のインフルエンザなどに効くといわれても手軽に使えるような代物ではありませんでした。この方法はソビエトでもまもなく廃れ、外国にも広がらなかったのはこのような理由によります。これほど製造に手間のかかる、高価な“高貴薬”を風邪ごときに使う必要性を感じた人はいなかつたのです。

## 「インフェロン予防法」への誤解

インターフェロン研究のターゲットは、風邪などより、致死性の高い脳炎などを起こすウイルスの治療に移っていました。しかし、今度は全身に注射するので、インターフェロンの量が問題になってきました。ソロビエフの500 IUなどというのは問題にならず、数百万単位から数千万単位の注射が必要とされるようになりました。このような全身レベルの疾患に対するインターフェロン治療の実験に携わった人々は、ソロビエフの点鼻療法のような数百単位のインターフェロンは効かないと、決め付けるようになり、効果を挙げるためには高単位の投与が必要だという信仰のようなものができました。かれらは、ソロビエフに対し、点鼻でも高濃度、高単位のインターフェロンが必要なはずだ、効くというデータも信用できないと難癖をつけるようになったのです。

もともとインターフェロンは高価なもので、高単位が必要とあれば、たかが風邪や簡単なインフルエンザのようなものに使える薬ではありません、人々はそう思い、もっと重大な疾患である癌の治療にインターフェロンが著効を示すという先走った情報に惹かれて、研究は抗癌剤としてのインターフェロンに集中しました。1980年代の抗癌剤としてのインターフェロン研究の過熱ぶりは今でも話題になるほどであり、インターフェロンは癌に対する魔法の弾丸になるだろうという期待は際限なく膨らみました。この辺の状況はカンテルの「インターフェロン物語」(文献4)に詳しく記載されているとおりです。以来、さまざまな癌が治療された結果、腎臓癌や毛状細胞白血病や多発性骨髄

種など何種類かの癌には有効であることが結論されました。あらゆる癌に魔法の弾丸として役立つという夢は現実のものとならなかつたのです。

## ルイ・パストゥール医学研究センターでの研究

1967年のソロビエフの世界最初の試みに刺激されて、1970年岸田綱太郎博士は、ヒトの胎児性線維芽細胞の培養を用い、それにセンダイウイルスを感染させてインターフェロンを産生させ、培養液を精製して人体実験に使える量のインターフェロンを作り出すことに成功しました。それを点鼻法で医学生や医大職員のボランティア68人にあたえ、インフルエンザ来襲の前後2ヶ月間観察することにしたのです。季節性インフルエンザに対する日本最初のインターフェロンの臨床研究でした。1970年4月の京都新聞はその成功を報じています(文末に添付した新聞のコピーを参照)。

このとき使われたインターフェロンはソロビエフと同じく1000 IU程度のごく少量であり、それを週1~3回点鼻するという方法でした。(この方法を、現在、私たちは「インフェロン予防法」と呼んでいます。)この実験は、偶然の事態にも恵まれて興味ある結果を生みました。というのは実験を開始したちょうどその時(1970年冬)香港型インフルエンザH1N1が来襲したのです。その結果を、岸田博士は、タイミングよく1971年に出版された「インターフェロンの生物学」というモノグラフの中で発表しています(文献5)。このインフルエンザは、当時としては新型でしたから、誰も獲得免疫は

持つておらず、幸か不幸か、被験者の多くが罹患しました。罹患者のうちインフェロン処置を受けていた被験者たちはインフルエンザを軽く済ませることができ、典型的インフルエンザに罹ったもの（重症者）はゼロでした。一方、約半数のインターフェロンなしのプラセボ群の人達には、死亡者や後遺症が残るような例はなかったものの、典型的インフルエンザに罹ったもの（重症者）が17%も出ました。結果は「インフェロン予防法」の有効性を強く支持するものでした。しかも、罹患後の抗体価上昇からみて「インフェロン予防法」は、プラセボ群に比べて、症状は軽くするものの、一切、抗体産生（免疫の獲得）を抑えないとすることが判明したのです。インターフェロンは免疫の獲得を強化こそそれ抑制するものではないので、これは当然の結果だといえます。

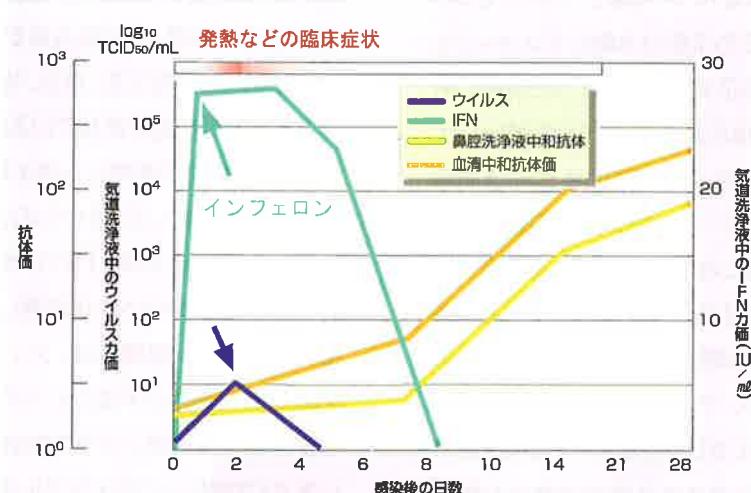
「インフェロン予防法」が効果を発揮する

メカニズムは図8に示すように、ウイルス感染の初期に自前のインターフェロンに加えて、外から局所に「インフェロン」を噴霧することによって、局所濃度を一挙に30 IUの有効レベルに引き上げ感染の直後からウイルスの繁殖を抑えることができるというもので

岸田博士らは、この後も研究を続け、1980年には、乳児院に収容されていた1歳から3歳までの子供たちに同様の少量インターフェロン点鼻法による「インフェロン予防法」で予防的治療効果があるかどうかを調べ、たしかに罹患する子供の数が減り、発熱の程度や発熱期間が著しく減少することを認めました（文献6）。その有効性は統計学的な検討の結果でも確認されています（本号の宇野賀津子“今再び”インフルエンザにインターフェロン”の項を参照）。

30年前の「インフェロン予防法」の研究

●図8 インフェロン予防法のメカニズムとその抗ウイルスの威力



は、ソロビエフに続く岸田グループの研究によっても、このように、確かにその有効性を証明されていたのですが、当時はヒト細胞からのインターフェロンの作成とその高度な精製には大変な労力と費用を必要とし、「風邪や流感ごとき軽症の感染症」に対し、広く国民の医療に使用するなどという見込みはまったくありませんでした。医療経済の面からいっても、この方向のインターフェロン利用の希望は、公益増進法人であるルイバストゥール医学研究センターのような経済効果追求から外れた例外的な場をのぞいて、世上から殆ど消えてしまったのも止むをえないことでした。インターフェロンの関心は、この後、費用や労力を惜しまず追求する価値の有る対象「癌の治療」に絞られていきました。しかしこれには大量のインターフェロンが必要だったのです。

このような状況の中、Weissmann博士や谷口唯継博士、永田重一博士らの研究によってバイオテクノロジーによるインターフェロンの量産が可能となりました。これは大きな福音でした。大量の、純粋なインターフェロンが使用できるようになったからです。この時点で、肝炎治療・肝癌予防のための大 量インターフェロン療法が軌道に乗り、インターフェロンを用いる肝癌予防はインターフェロン治療の主流となり、それ以外の「風邪の予防」などというマイナーな興味は事实上すっかり人々の心から消えてしまったのも無理からぬことでした。

## 今年になって世界的に復活した 「インフェロン予防法」の評価

1980年代以来、「インフェロン予防法」

が、その優れた効果と手軽さ、いかなるハイリスクの人に用いても副作用ゼロ、という絶対的利点にもかかわらず、学界でも、医療の現場でも、話題にされることがまったく無くなってしまったのは事実でした。しかし、この状況は今年になってから、大きく変わってきました。

2009年付けてアメリカの国立疾病制御センター(CDC、感染症研究の世界最大の研究センター)に所属する感染症研究のいくつかのグループ(文献7、8)やドイツやカナダの連合チーム(文献9)から数編のレポートが殆ど同時に出来、そのいずれもが「インフェロン予防法」で顕著な効果が確認されたと結論しています。

悪性インフルエンザとして名高いH5N1トリウイルスやスペイン風邪H1N1ウイルスを実験的に感染させた動物に対し、1000単位レベルの少量のインターフェロンを点鼻するだけで、顕著な予防ないし治療効果があったという内容です。しかも、ドイツとカナダの研究では、「インフェロン療法」と「タミフル」の治療効果を比較してみていますが、いずれの実験でも「インフェロン療法」のほうがずっと有効性が高かった、という結論に達しているのです。

本号の宇野博士のレポートでもわかるように、今年10月にリスボンで開かれた国際インターフェロン・サイトカイン学会でも、この話題が持ちきりであり、多くの人がインターフェロンの局所療法の有効性を再認識しつつあることが報じられています。これから、世界的にも「インフェロン予防法」は急速に広がっていくものと考えられます。私たちも、これまでの20年に及ぶ研究に基づい

## ◆自然免疫によるインフルエンザの予防

て、安全性を保障しながら、この優れた方法を、一般の方々に利用していただき、新型インフルエンザの流行を、たとえ悪性化しても、難なく乗り切っていけるよう、微力を尽くして、がんばっていきたいと考えています。ご支援を賜れば幸いです。

### ●文献

- 1)Richman D.D. et al. (1976): Three strains of influenza virus (H3N2): Interferon sensitivity in vitro and interferon production in volunteers. *J. Clin. Microbiol.*, 3, 223-226.
- 2)Billharz, R. et al. (2009): The NS1 protein of the 1918 pandemic influenza virus blocks host interferon and lipid metabolism pathways. *J. Virol.*, 83, 10557-10570.
- 3)Soloview VD (1967): Some results and prospects in the study of endogenous and exogenous interferon. In: Baron S, Rita G [eds.] *The Interferon*, Academic Press, p.223-243.
- 4)カリ・カンテル著、岸田綱太郎監訳:インターフェロン物語。ミネルヴァ書房、2000。
- 5)岸田綱太郎:インターフェロンの生物学。紀伊国屋書店、1971。
- 6)岸田綱太郎:インターフェロンの医学。講談社サイエンティフィク、1983。
- 7)Van Hoeven N et al. (2009): Pathogenesis of 1918 pandemic and H5N1 influenza virus infections in a guinea pig model: Antiviral potential of exogenous alpha interferon to reduce virus shedding. *J Virol.*, 83, 2851-2861.
- 8)Szretter KJ et al. (2009): Early control of H5N1 influenza virus replication by the type I interferon response in mice. *J Virol.*, 83, 5825-5834.
- 9)Kugel D et al. (2009): Intranasal administration of alpha interferon reduces seasonal influenza A virus morbidity in ferret. *J Virol.*, 83, 3843-3851.

### ●プロフィール

藤田 哲也 (ふじたせつや)  
ルイ・パストゥール医学研究センター  
分子免疫研究所 所長

略歴： 昭和6年生まれ。 昭和30年京都府立医科大学卒業、医学博士：昭和38年 米国パーデュ大学助教授(分子生物学)： 昭和42年 京都府立医科大学教授(病理学)： 昭和43年 米国カリフォルニア大学 San Diego 医学部(UCSD) Full Professor(脳科学)兼任： 昭和63年京都府立医科大学長：平成7年京都府立医科大学定年退職のちルイ・パストゥール医学研究センター所長を経て平成20年より現職。

受賞歴： 昭和52年 朝日賞(神経系細胞発生の研究)：平成3年 島津賞(蛍光顕微鏡法と共に焦点顕微鏡の開発)：平成8年 紫綬褒章、など。： 現在、日本病理学会名誉会員、日本癌学会名誉会員、日本組織細胞化学会名誉会員、京都府立医科大学名誉教授。代表的な著書として、「心を生んだ脳の38億年」岩波書店(1997年)。「脳の履歴書—幹細胞と私—」岩波書店(2002)。「脳科学のコスモロジー」医学書院(2009年)。「ブリューゲーの脳科学」産業図書(2009年)、など。



chapter

# 2

## 「今、再び」 インフルエンザに インターフェロン

基礎研究部 インターフェロン・生体防御研究室  
室長 宇野賀津子



2009年10月18日から21日、ポルトガルリスボンで行われた、国際インターフェロン・サイトカイン学会では、自然免疫の最新研究や、インターフェロン・サイトカイン療法、サイトカインと病態等の最新の臨床研究の報告も多数報告されていました。この20年、ほぼ毎年この学会に参加していますが、特にこの10年、自然免疫の研究の進展もあり、またサイトカイン・ケモカインを制御する治療法の進展で、学会も活気を帯びているように思います。

今回特に注目が集まったのは、新型インフルエンザ関連の報告でした。シンポジウムでも紹介されたのですが、豚新型インフルエンザや強毒性の鳥インフルエンザに対するインターフェロン(IFN)の点鼻投与に注目が集まりました。フェレット(イタチ科の動物でヒトのインフルエンザが感染するので、実験用動物として使われている)やマウスを用いた実験で、IFNの点鼻投与で効果があったことが報告されていました。また、Type III IFN群と言われる新しいタイプのIFN- $\lambda$ (作用はIFN- $\alpha$ 、 $\beta$ とよく似ている)もまた効果的であるとの、報告がなされました。さら

に実際一部人への臨床試験について、希望的な結果が報告されていました。特に、全身投与よりも点鼻投与の方が、効果があったとの報告に、多くの方が、感銘を受けていました。

でもルイ・パストゥール医学研究センターにて、IFN研究黎明期の研究を多少とも知る私には、「今、再び」の感がありました。C型肝炎の治療に比べると、1/100~1/10,000という比較的少量のIFNの活用の可能性が示されていました。今、その作用機構の解明も含めて、研究が進みつつあると思いました。

国際学会から帰って、あらためて関連の論文や資料を調べました。以前から故岸田先生がインフルエンザの流行期になると、IFNの点鼻投与の有効性についてお話をされていました。関係の研究は1980年前後に岸田先生の研究室から発表されました。そこで、今回改めて1970年代に、岸田先生達が行われた臨床研究の論文について、現代の視点から再検討してみました。いずれも感染そのものを阻止することはできないが、罹患期間の短縮、発熱の程度を軽

減する効果が認められるとのことでした。特に興味深い論文は、1982に発表された Isomura, S., Tchikawa, T., Miyazu, M., Naruse, H., Shibata, M., Imanishi, J., Matsuo, A., Kishida, T., Karaki, T.による

The preventive effect of human interferon-alpha on influenza infection; Modification of clinical manifestations of influenza in children in a closed community. Biken Journal vol.25,です。

●図1 1-3歳の子供を対象、A,Bの各部屋をIFN投与群とプラセボ群にわけ、2ヶ月間、連日2回IFNあるいはプラセボを投与した。横幅は罹患期間に対応、発熱の程度を高さで表現している。図からも明らかなように、A,B両室ともIFN点鼻群で、罹患期間および発熱の程度が低いケースが多いのがわかる。(Isomura, S., et al., The preventive effect of human interferon-alpha on influenza infection; Modification of clinical manifestations of influenza in children in a closed community. Biken Journal vol.25 より

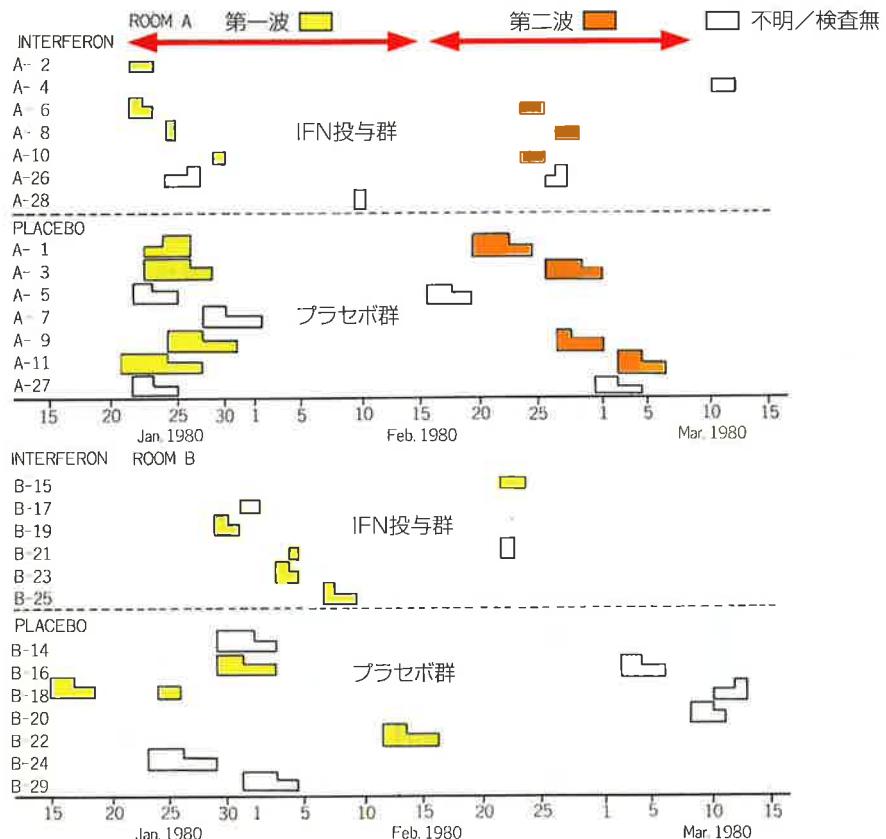


FIGURE 1. Outbreaks of febrile illness during the study period. Symbols indicate period and extents of fever.

For instance 37.5 C  
38.0 C  
indicates a body temperature of 37.5 C-38.0 C for 2 days, of above 38.0 C  
on day 3 and no fever thereafter.  
(day)

27名の健康な1-3歳の子供達を、IFN点鼻群とプラセボ群に分けて、乳児院で試みられた臨床研究で、2ヶ月間にわたり5千単位/mlのものを朝晩点鼻投与したという報告です。2ヶ月で総計約50万単位、総量でもC型肝炎治療の1回分投与量の1/10以下です。その結果は、表1として表されていました。今回私はこのデータをもとに論文から読み取れる範囲で、データベースを作り、再検討を試みました(図1)。

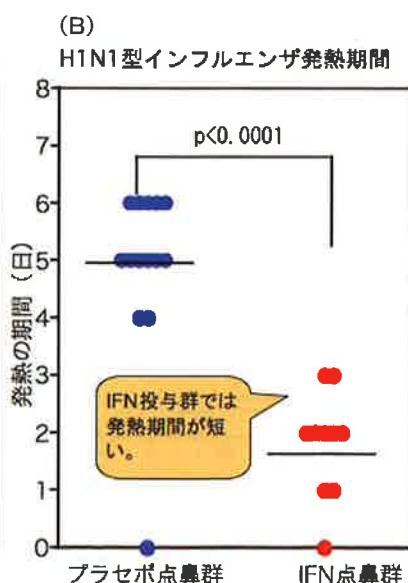
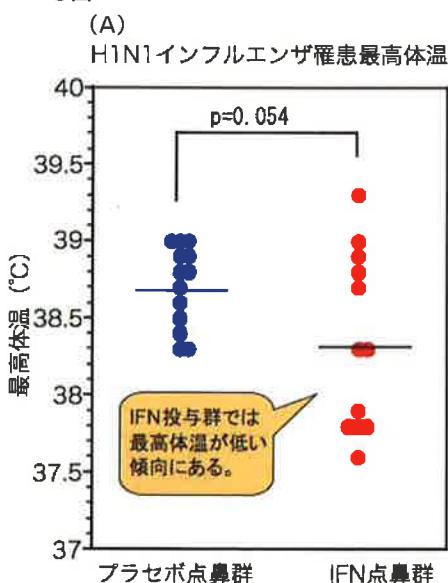
研究期間(1980年の冬)の間に、少なくとも2つのタイプのインフルエンザウイルスの感染があったようで、1月半ばから2月はじめにかけてのウイルスと、2月半ばからの感染はその抗体検査から別のタイプのインフルエンザウイルスであったと推測されます。最初の感染について解析したところ発熱の平均についてはプラセボ群38.7度、IFN投与群38.4度とIFN投与群で低い

傾向が認められました。特にIFN投与群では約1/3の人は38℃以下の発熱でみました(図2A)。また、罹患期間は図2Bに示すようにプラセボ群では平均5.1日、IFN投与群では平均1.8日と大きな差が認められています。

さらに2度目の罹患についても発熱については前者平均38.7度、平均後者38.1度とIFN投与群で有意に低い傾向が認められています。また発熱期間は、プラセボ群では平均4.0日、IFN投与群では1.8日と大きな差が認められました。

このように、IFN投与群で明らかに発熱の程度や罹患期間の短縮が認められました。一方、抗体価による検討では、両群の間に有意差は認められていませんでした。論文の著者達は、IFN投与により抗体価からも感染がなかったことが証明されないかと期待したようなのですが、結果はIFN投与群と

●図2



プラセボ群で抗体価に差がないという結果となりました。感染は軽かったのです。今のIFNの知識に照らし合わせれば、Type I IFNがアジュバンドとして働き、少量のウイルス感染でも、強い抗体産生を誘導することが明らかにされていますので、特に矛盾はありません。むしろこの結果は、インフルエンザの軽い罹患でも強い抗体ができるという、IFNの点鼻投与の好ましい副次的作用と考えることができます。でも当時は、すこし期待はずれだったようです。このことが、この論文の歯切れを悪くしているようにも感じました。

このように、IFNの点鼻投与の有用性とその可能性が、30年の経過を経て、今、再評価されつつあるのです。これらの結果は考えてみれば当然のことと、インフルエンザは気道感染であり、そのウイルス感染最前線へのIFNの直接投与は、より効率的で有用であると期待されて当然です。

本誌15ページに掲載されているのは1970年の京都新聞の記事ですが、なんと1970年に岸田先生はすでに臨床試験をされていたのです。インターフェロンのクローニングが1979-1980年ですから、まだ物としてのIFNの特性もおぼろげであった時代です。本来IFNは抗ウイルス薬として発見されたもので、IFNのウイルス感染予防への適用の研究は、研究初期から行われていたとは言え、ずいぶん昔なのは、驚いた次第です。

近年、東大の谷口先生のグループは、Type I IFNは、私達の身体は本当にわずかに測れない量ではあるが、常に産生されて

いる事を明らかにしました。わずかな量のType I IFNがないと、身体中の免疫系が動けなくなり、癌や感染にとても弱くなってしまいます。このことは、何らかの感染が起ったときに、すばやくIFNを作るために必要なシステムもあります。谷口先生等はこれを噴かしモデルと名付けられています。ちょうどエンジンを噴かしておけば、すぐに走り出せるというのと同じで、少量のIFNが先に存在すれば、次に感染が起ったときにより大量のIFNをすばやく産生できるというわけです。

今研究が進みつつある、低単位のIFNの点鼻投与や、経口投与による感染予防法は、自然免疫機構に基づいたIFNの本来の作用機構にのっとった、副作用のない、IFNの使用法であると考えます。IFNはウイルスのタイプに左右されず、抗ウイルス作用を示すことから、タミフルの様に耐性ウイルスについての心配もありません。スペイン風邪のような強毒性ウイルスは、様々な形で感染者のIFN産生を押さえる蛋白質を作り、感染した個体が、IFNが作れない様に働きかけ、ウイルスの増殖を図るので、強毒性ウイルスとしておそれられています。しかしながらこの場合でも、感染早期であればIFNの治療効果はあると推察されています。また、新型ウイルスに対しては、免疫記憶の必要なワクチンは全く無力であるが、IFNは新型、旧型ウイルスを問いません。新型インフルエンザ対策として、もっとIFNの活用が考えられていいとも思うのは、多くのインターフェロン研究者の思うところです。

# 乳酸菌によって 感染症は防げるか

基礎研究部 有用微生物研究室 室長 赤谷 薫

## はじめに

ヨーグルトや漬物などの発酵食品に含まれ消化管内にも常在する乳酸菌は、20世紀初頭にメチニコフにより提唱された長寿説以来、食と医の両面からさまざまに利用されてきました。なかでも、下痢や便秘の軽減といった整腸効果は体感されやすいので、古くから整腸薬として使われてきました。近年では、「十分な量を継続して摂取することにより、健康に有益な作用をする安全な微生物」は「プロバイオティクス」と呼ばれ、整腸作用にとどまらない多様な機能の研究が進んでいます。

ひとくちに乳酸菌と言っても分類学上の種は何百もあり、そのすべてがプロバイオティクスとして役に立つわけではありません。さらに、同じ種に属する菌であってもわずかな性質の違いで区別される「株」によってその効果は異なります。そのため、研究者や企業は、より利用価値のあるプロバイオティクス株を開発するために、現在も伝統的な発酵食品などから新たな乳酸菌株を分離して研究を続けています。プロバイオティク

スとして利用されている乳酸菌株の代表的なものは、乳酸桿菌のラクトバシラス (*Lactobacillus* (L.) 属) やビフィズス菌 (*Bifidobacterium* (B.) 属) に属しています。また、乳酸菌以外にも、酪酸菌や酵母などにプロバイオティクスとされる株があります。

人の消化管、とりわけ大腸には500～1000種の細菌が100兆個以上も生息していると推定されています。そのような腸管内に常在している菌は腸内フローラまたは腸管常在菌叢と呼ばれます。口から生きた乳酸菌を摂取しても、常在菌叢の仲間入りをすることは容易にはできません。これは、すでに住み着いている微生物はその勢力を保とうとする傾向があり、腸管組織も外からの微生物を有害無害にかかわらずとりあえず排除しようとするためです。そのため、乳酸菌の効果を期待するには継続して摂取しなければなりません。

現在、消費者庁(以前は厚生労働省)が許可する特定保健用食品(トクホ)では、乳酸菌を含む食品(主に発酵乳)には「おなかの調子を整える」といった整腸作用の表示だけが認められています。しかし、整腸作用以外にも、乳酸菌のプロバイオティクスとしての作

用はいろいろあります。今一番注目されているのは感染やアレルギー、がんなどに関する免疫機能に及ぼす影響で、これについては後で述べます。一部の乳酸菌株には、コレステロール低下作用や高血圧抑制作用も見られています。

本稿では、プロバイオティクス乳酸菌の摂取が病原細菌やウイルスによる感染に対してどう影響するのか、発症の防止や症状の軽減にはたして役に立つかについて、最近の知見を紹介したいと思います。

### 1. 乳酸菌の抗菌作用(図1)

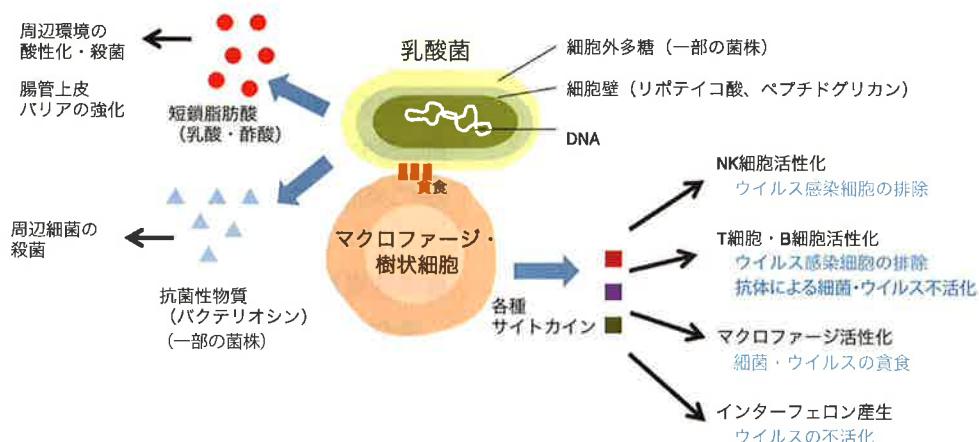
乳酸菌の抗菌、抗ウイルス作用は大きく分けて生菌が菌体外に出す物質によるものと、菌体成分によって免疫細胞を活性化することによるものがあります。

乳酸菌は糖類を発酵して、乳酸や酢酸(ビフィズス菌)などの短鎖脂肪酸を作ります。弱酸性状態での非解離型短鎖脂肪酸は多

くの腸内の有害菌に対して殺菌的に作用します。また短鎖脂肪酸がもたらす弱酸性環境は、有害菌よりもビフィズス菌などの腸内有益菌の増殖に適しており、有益菌が產生する酢酸や酪酸も病原菌の排除に役立ちます。一部の乳酸菌ではバクテリオシンと呼ばれる抗菌ペプチドを作ることが知られており、ロイテリ菌では別にロイテリンと呼ばれる低分子の抗菌物質を作ります。これらは他の細菌に対して殺菌作用を示すので、食品保存料への利用が期待されています。ただし、消化管内で効果を発揮しているかどうかは明確ではありません。

一方、消化管に入った乳酸菌体は、腸管上皮組織に存在するマクロファージや樹状細胞に貪食され、殺菌、消化されます。その過程で菌体の細胞壁成分や核酸を認識したこれらの細胞は、サイトカインと呼ばれる情報伝達分子を放出し、それぞれのサイトカインがさらに別の免疫細胞を活性化して、病原体に対する排除機能を高めます。そのなかには、ナチュラルキラー(NK)細胞の活性化

●図1 摂取された乳酸菌の作用



や、抗ウイルス物質のインターフェロンの産生促進など、迅速で非特異的な作用の自然免疫と、T細胞の分化やB細胞による抗体産生促進などの抗原特異的で強力な作用の獲得免疫を含みます。なお、菌体外物質を出すのは生きた菌だけですが、免疫機能に対する作用は死菌にもあります。

その他の機能として、図1には示していませんが、腸管上皮細胞へ乳酸菌が付着することによって病原微生物の細胞への付着や進入をブロックしたり、競合する栄養源を奪って病原菌の増殖を阻害したりして、結果的に感染を防御する可能性も考えられています。

## 2. 乳酸菌の作用部位と期待される感染防御効果(図2)

どのような感染症に対して、プロバイオティクス乳酸菌の効果が研究されているのかを図2に示します。腸管内には宿主の生体防御機能にも役立つ有益菌(ビフィズス菌など)が定住しており、摂取した乳酸菌はそれらの常在有益菌の勢力に影響します。したがって、プロバイオティクス摂取の影響は常在菌叢の存在を常に考慮する必要があります。腸管常在菌叢はマウスなどの実験動物ではヒトとは大きく異なっているので、動物実験の結果イコール人への効果と判断することはできません。

以下に具体的に説明をしていきますが、研究例は人を対象にした試験で、信頼性の高い、ランダム化二重盲検比較試験による治験成績を主に取り上げました。なお、乳酸菌名は「～菌」という記載でも、すべて治験

に使用した特定の菌株(学名の後に記載)をあらわします。

### ●口腔内感染症

口腔内にも常在菌が住み着いています。そのうち、歯周ポケットに住み着いている嫌気性のジンジバリス菌(*Porphyromonas gingivalis*)などが歯周組織に炎症を起こすのが歯肉炎で、さらに組織内に侵入すると歯周炎になります。また、ミュータンス菌(*Streptococcus mutans*)などは歯に付着してプラークを作り、酸によって歯のエナメル質を溶かします。これがう蝕(虫歯)です。

乳酸桿菌のロイテリ菌(*L. reuteri* ATCC55730)を含むガムを中度から重度の歯肉炎を患っている被験者に2週間摂取させると、プラセボに比べて歯肉炎が改善しました。日本で開発されたLS1菌(*L. salivarius* T12711)では、これを含む錠菓を摂取する小規模な試験で、歯周ポケット内の菌が減少することが報告されています。

また、ロイテリ菌を2週間摂取した成人で唾液中ミュータンス菌の減少が見られ、別の報告によれば、LGG菌(*L. rhamnosus* GG)を7か月摂取した小児では、唾液中のミュータンス菌の量やう蝕の発生率が低下しました。

ロイテリ菌が有効な理由として、抗菌物質の産生、有害菌の付着阻害、抗炎症サイトカインの産生などが考えられています。

### ●慢性胃炎・胃潰瘍

胃の中は胃酸による強い酸性のため、口から入った多くの生菌は死滅しますし、常在菌はごくわずかしかいません。ピロリ菌

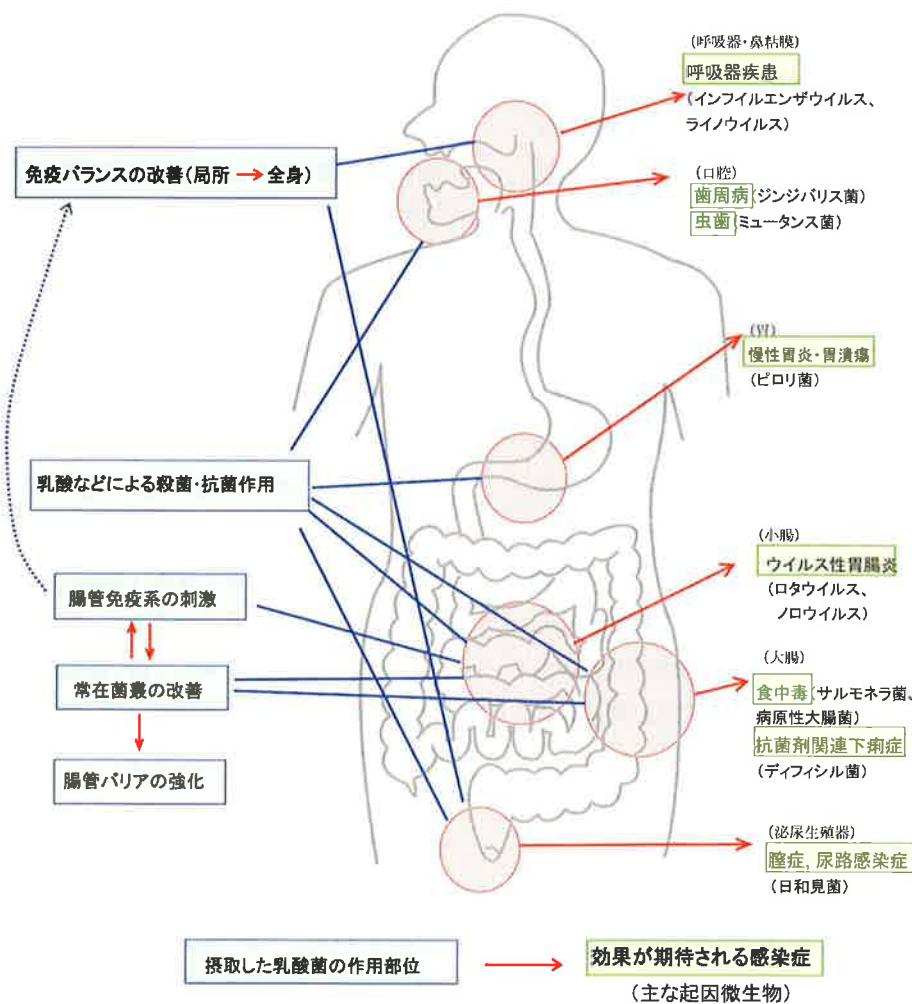
## ◆乳酸菌によって感染症は防げるか

(*Helicobacter pylori*)は、尿素をアンモニアに変える酵素を持っており、それにより菌周辺の塩酸を中和し、胃壁に定着しています。日本では40歳代以上の7割が保菌していますが、毒素や分泌酵素が粘膜上皮細胞を傷害して慢性胃炎や胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃がんの原因になることがわかっています。そのためピロリ菌は除菌するのが望ましいのですが、2種類の抗生物質と制酸剤を

併用して1週間服用して除菌率は8割ほどです。

LG21菌(*L. gasseri* OLL2716)は酸に強い乳酸桿菌で、試験管内ではピロリ菌を殺菌します。ピロリ菌保菌者がLG21菌を摂取した結果、ピロリ菌量の減少が見られました。乳酸菌単独で除菌はできませんが、抗生物質による除菌時に併用すると除菌率が上がると報告されています。LG21菌はピ

●図2 摂取した乳酸菌の作用部位と期待される感染防御効果



ロリ菌の胃粘膜細胞への付着を阻害し、炎症性サイトカインの誘導を抑制する作用があると考えられています。

### ●ウイルス性胃腸炎

ロタウイルスは、日本では主に冬季に乳幼児が感染して嘔吐や下痢を起こすウイルスで、開発途上国では多くの乳幼児がこのウイルスによる下痢症で死亡しています。感染部位は小腸上皮細胞で、小腸粘膜における分泌型IgAによるウイルスの中和が感染防御とウイルス排除に重要とされています。予防ワクチンが米国で開発されていますが、まだ日本では使われていません。

LGG菌(*L. rhamnosus* GG)をロタウイルス下痢症発症患児に投与してその効果を対照と比較する調査が何回か行われた結果、下痢の期間が1日程度短縮(平均2.5日が1.5日)されました。また、回復期の血清中抗ロタウイルスIgA抗体価が対照よりも高値でした。一方、ビフィズス菌(*B. bifidum*)とサーモフィルス菌(*Streptococcus thermophilus*)を17か月間投与した乳幼児(N=29)では、対照(N=26)に比べて下痢発症頻度(7%対31%)とロタウイルス検出頻度(10%対39%)が低下しました。したがって乳幼児への乳酸菌の投与はロタウイルス感染症をある程度予防し、軽症化すると思われます。

ノロウイルスもロタウイルスと同じく、小腸上皮細胞に感染します。ロタウイルスほど重篤な症状ではないものの、成人でも多数の感染が見られ、食中毒の主要な原因になっています。

老健施設でのノロウイルス感染症に対するLcS株(*L. casei* Shirota)の影響が調べられました。入所者のうち、LcS株を含む発酵乳の継続飲用者は、ノロウイルス胃腸炎の発症率や下痢期間は非飲用者と変わりませんでしたが、胃腸炎に伴う発熱の期間が短くなりました。

### ●食中毒

食中毒といわれるもののうち、主に大腸で増殖して胃腸炎を起こす細菌は、腸炎ビブリオ、サルモネラ、病原性大腸菌、カンピロバクターなどです。動物実験では乳酸菌の前投与によってこれらの菌による感染の防御作用が報告されていますが、人での細菌性食中毒に対する予防や治療効果については、ほとんど報告がありません。しかし、食中毒菌が主な原因と考えられる旅行者下痢症(traveler's diarrhea)に対しては、乳酸菌摂取の有効性が報告されています。

開発途上国への1~3週間の旅行時に、旅行2日前から旅行中にかけてLGG菌を摂取していた人(N=126)では、1日あたりの平均下痢発症率は対照(N=119)よりも低下しました(3.9%対7.4%)。前項のノロウイルスにも共通することですが、食中毒のような急性感染症に対しては、即効的ではない乳酸菌では発症予防や治療に対する効果はありません。

### ●抗生素質関連下痢症

感染症の治療に抗生素質などの抗菌薬を投与すると、15~25%の患者に下痢が起ります。その原因是、抗菌薬に弱い腸内

常在菌が死滅してバランスが崩れ、薬剤に耐性の菌が異常増殖するためです。この抗生素質関連下痢症(AAD)と呼ばれる感染症の起因菌はさまざまですが、毒素を産生するディフィシル菌(*Clostridium difficile*)などが重要です。乳酸菌によるAADの発症予防や治療の効果が調べられています。*LGG*菌やアシドフィルス菌(*L. acidophilus* CL1285)、プランタラム菌(*L. plantarum* 299V)などの投与により、AADやディフィシル菌による下痢症の発症頻度が低下しました。特に、小児のAADにおいて、*LGG*菌による発症予防効果が顕著に現れています。しかし、AADの発症予防には、投与される抗生素質に対する乳酸菌株の感受性も考慮する必要があると思われます。

### ●呼吸器感染症

昨今の新型インフルエンザの流行に伴い、インフルエンザウイルスの感染防御に大きな関心が集まっています。インフルエンザウイルスは、それを含む飛沫を吸い込んだ人の上気道の粘膜に吸着し、宿主細胞へ進入・増殖を開始します。感染初期の増殖阻害にはインターフェロンなどの自然免疫が関与しますが、完全なウイルスの排除にはウイルス抗原特異的IgAを中心とする獲得免疫の成立が必要とされています。

気道粘膜が傷害されると、発熱、頭痛、咳、のどの痛みなど、一般的な風邪と共に通する炎症症状が現れます。インフルエンザウイルス以外の風邪ウイルスは、ライノウイルス、コロナウイルス、アデノウイルス、エンテロウイルスなど多種に上り、しかもそれぞれ

が多様な抗原型を有しています。

乳酸菌のインフルエンザウイルス感染防御効果を調べるために、動物実験では鼻粘膜に乳酸菌を投与してからウイルスを同じ鼻粘膜に感染させるという方法がとられます。人では、口から乳酸菌を継続して摂取してもらって、自然にインフルエンザを発症するのを観察する、という方法しかありません。なお、これまで報告されている乳酸菌の効果は、インフルエンザ以外のウイルス、風邪症状の発症を指標にしている場合がほとんどです。

*LGG*菌を3か月にわたって摂取した小児(N=139)において、上気道感染症の発症リスクが対照(N=142)より低下し(相対リスク0.66)、発症期間の有意な短縮が見られました。しかし下気道感染の発症リスクは下がりませんでした。

また、アシドフィルス菌(*L. acidophilus* NCFM)単独(N=110; A群)または同菌およびビフィズス菌(*B. animalis* subsp. *lactis* Bi-07)を併用(N=112; B群)して6か月摂取した小児では、対照に比べて発熱(A.53%、B.72%減)、咳(A.41%、B.62%減)、鼻汁(A.28%、B.59%減)の頻度が低下し、発症期間は対照より短縮しました(A.32%、B.48%短縮)。



最近、ナチュラルキラー(NK)活性を上げる作用がある多糖体を産生するブルガリア菌(*L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* OLL1073R-1)で作ったヨーグルトを2地域の高齢者に8~12週間摂取させたところ、風邪の罹患リスクが半減した、と報告されています(被験者計172名)。

高齢者にインフルエンザワクチンを接種しても、若年者ほどは抗体価の上昇がかんばしくないことが問題です。70歳以上の高齢者にカゼイ菌(*L. casei* DN-114 001)を含むヨーグルトを13週間摂取してもらったあと、A型B型混合ワクチンを接種して抗HA抗体の上昇を調べてみると、カゼイ菌摂取者では、接種後3、6、9週にわたって対照者よりもワクチンに対する抗体価が高く、5か月後まで抗体価の高い状態が持続しました(被験者計222名)。

したがって、腸管上皮組織で乳酸菌によって活性化された免疫細胞(NK細胞やB細胞)は、全身を循環して上気道粘膜まで移動し、インフルエンザウイルスを含む風邪関連ウイルスに対して感染防御作用を示す可能性が高いと言えます。

### ●泌尿生殖器の感染症

健康女性の膣粘膜には乳酸桿菌が常在しており、外来病原菌に対するバリアの役割をしていますが、何らかの理由で乳酸桿菌が減少すると、連鎖球菌(*Streptococcus* spp.)などの日和見細菌が増殖して炎症を起こします(細菌性膣症、または膣炎)。大腸菌などが原因の尿路感染症(尿道炎、膀胱炎)も女性に多い感染症です。これら泌尿生

殖器粘膜の感染に対しても、気道粘膜感染と同じく乳酸菌の効果が期待されます。

ラムノーサス菌(*L. rhamnosus* GR-1)とファーメンタム菌(*L. fermentum* RC-14)などの乳酸桿菌を経口摂取すると、細菌性膣炎の症状が軽快化したり、再発を防止する効果がありました。カンジダ性膣炎や尿路感染症にも効果があったという報告がありますが、なかつたという報告もあり、乳酸菌摂取の有効性は明確ではありません。

### 3. 日和見感染症

消化管内だけでなく、環境中には、健康時には無害な細菌がたくさん生息しています。体内への微生物の侵入は、ふだんは皮膚や粘膜のバリアによって守られていますが、けがや大やけど、手術などの時は体内組織がそれらの菌に直接さらされることになります。健康体では侵入した多少の細菌は白血球によってすぐ排除されます。しかし、がんや老化などが原因で免疫状態が低下した人にとっては、それら無害な菌も増殖を始め、重度の肺炎や敗血症などの生命に関わるような感染症を起こす場合があります。このような普段は病原性が低い菌による感染症は日和見感染症と呼ばれます。

日和見感染症を起こす細菌は大腸菌、綠膿菌、ディフィシル菌など多数あり、ウイルス、酵母や原虫でも日和見感染症の原因になります。基礎疾患や臓器移植などの手術後、中心静脈栄養カテーテル装着時などで日和見感染の可能性がある場合に、そのリ

スクを下げるために乳酸菌などのプロバイオティクスの効果が研究されています。

乳酸菌の投与が効果的だった報告の一例では、肝臓移植患者に、乳酸菌類と食物纖維類を手術前日から2週間経腸投与すると、術後感染症の発症率が食物纖維のみの48%に対して3%に下がり、抗生物質による治療期間も短縮されました。しかし、術後感染症の予防には無効であったという報告もいくつかあります。

乳酸菌の安全性に疑問を投げかける報告もあります。プロバイオティクスが重症急性膵炎患者の合併症を予防するかどうか調べるため、6種類の乳酸桿菌とビフィズス菌からなるプロバイオティクスが28日間腸内投与されました(N=152)。その結果、投与中と投与後90日の観察期間中、感染性合併症の発症率は対照群(N=144)と変わらず(相対リスク1.06)、死亡率は投与群が高く(16%対6%)、投与群の9名は対照群では見られなかった腸虚血を発症(うち8名死亡)しました。死亡率が上がった原因ははつきりしませんが、このような重症の急性膵炎患者などにはプロバイオティクスを投与すべきでないと結論されています。

その報告以外にも、ファーメンタム菌(*L. fermentum*)やカゼイ菌(*L. casei*)などの乳酸桿菌が心内膜炎などの病巣や血液中から検出されたという報告はかなりあります。特に、プロバイオティクスとして摂取されたLGG菌がしばしば検出されています。重度の免疫不全患者や、腸管バリアに問題がある人に対して乳酸菌を使用することに対しては、きわめて慎重な判断が必要です。

## おわりに

これまで紹介してきた乳酸菌の感染防御効果についてまとめると、以下のようになります。

①適切なプロバイオティクス株を選んで、適切な期間、適切な量を摂取することにより、口腔内から大腸までの消化管内のいくつかの感染症に対して、発症の予防および症状の軽減を期待できる。

②腸管以外の粘膜組織への局所感染も、乳酸菌による免疫賦活作用により、効果が期待できる。

③乳酸菌による日和見感染症の発症予防への効果は明確ではなく、重度の免疫不全状態での投与は安全性に問題がある。

乳酸菌の感染症への効果はどの乳酸菌株にもあるというわけではありませんし、効果の程度には個人差も大きいでしょう。

医療現場においては、患者に対する薬物療法の補助的療法として乳酸菌の有用性をさらに検討する必要があります。

これまで述べてきたように、感染予防のために乳酸菌を摂取することは、過度の期待はできないものの、決して無駄とは言えません。重大な疾患が特ない限り、乳酸菌に副作用は心配なく、基礎的な免疫機能を高め、感染症を含むさまざまな疾患に対する発症リスクを下げる事が期待できます。日常生活において、バランスのとれた食事や適度の運動に加えて、乳酸菌を積極的に取り入れることをおすすめします。

なお、紙面の都合上、引用文献リストは割愛させていただきました。

chapter

# 4

## 本年度の抱負

基礎研究部 サイトカイン・キラー細胞研究室 室長 岸 悅子



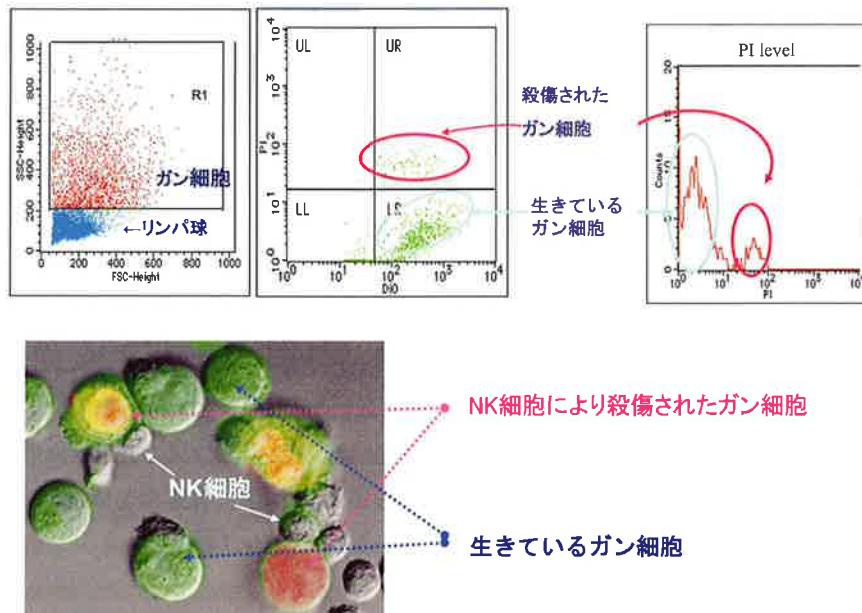
### NK活性の検討

当研究室では“ナチュラルキラー(NK)細胞”などの免疫担当細胞の機能について

て検討をしてまいりました。特にNK活性はNK細胞がガン細胞を殺傷する能力で免疫機能の重要なマーカーの一つとなっていますが、当研究室では蛍光色素を用いてフローサイトメーターで測定する

#### ●図1 PINK法

NK細胞により殺傷されたガン細胞はPIの侵入により核が赤く染色されるが、生きているガン細胞は緑色のままである。この緑色と赤色の染色の違いをフローサイトメーターで検出しNK活性を求める。



PINK法(図1)を確立しています。NK活性は一般的に、放射性同位元素を用いて測定されていますので、このPINK法は、環境を汚染しない、人体に放射線の害を及ぼさない点で画期的な測定法といえましょう。この方法で健康なたや病気の方々のNK活性を評価してきました。

### グラニュライシンの検討

NK細胞はウイルスに感染した細胞やガン細胞を排除するための種々のタンパクを持っており、細胞傷害性顆粒内に蓄えています。その中でもっともよく知られているものにパーフォリンがあり細胞膜にドーナツ状の穴を開ける役割を果たします。グラニュライシンはパーフォリンとともに貯蔵されているタンパクですが、10年ほど

前に新しく発見され、ガン細胞を殺傷する際に放出されます。

当研究室ではグラニュライシンが細胞内でどのような働きをするのかに興味を持ち、GFPを用いてリアルタイムで共焦点顕微鏡観察を試みました。グラニュライシン遺伝子をGFP遺伝子と融合させ、これをガン細胞にいれてみたところ、グラニュライシンはまず、細胞質で発現し核に集積、その後、細胞が一瞬の間に縮んでしまい“アポトーシス”というあらかじめプログラム化された細胞死が誘導されました(図2)。ちなみにGFPとは下村脩博士がオワンクラゲから単離・精製した緑色蛍光タンパク質でこの功績によりノーベル化学賞を授賞されました。この手法により、グラニュライシンが細胞死を引き起こす細胞傷害タンパクであることが一目瞭然で、細胞が一瞬の間に縮んでしまった瞬間のあの感激といつ

●図2 グラニュライシンによる細胞死誘導…リアルタイムでの共焦点顕微鏡観察

グラニュライシン遺伝子をGFP遺伝子と融合させ、ガン細胞に導入すると、まず、細胞質で発現(A)、核に移動(B)、31時間後には細胞が一瞬の間に縮んでしまう“アポトーシス”という細胞死が見られはじめ(C)、その状態が続いた(D)。



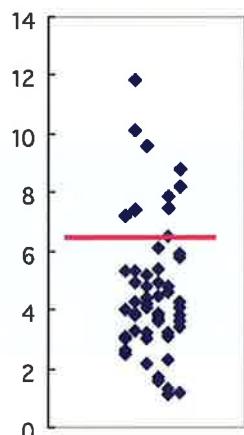
たら、今でも鮮明に覚えています。

また、グラニュライシンは血液中に恒常的に分泌されています(図3)。当研究室では細胞傷害性顆粒内に貯蔵されているグラニュライシンをフローサイトメーターで初めて検出し、ガンの進行度が高いほど低下することを見出しました。一方、血液中に分泌されたグラニュライシンは、ウイルス感染症で著しく上昇するが、免疫不全では低下するなど、細胞性免疫の有用な指標になることが明らかになりました。とりわけ、分泌グラニュライシンは、サイトカインと比べて血液中に高いレベルで存在、増強剤を加えなくても検出ができます。したがって、生理的な状態でのグラニュライシン濃度を把握できる利点があり、また、エライザ法で簡便に測定できることから、

●図3

健常人の血液中に分泌されている  
グラニュライシン

granulysin(ng/ml)



実用化すべく、特許を申請しておりましたが、この10月に、特許庁より特許(第4381145号)を取得することができました。

しかし、生体内におけるグラニュライシンの役割についてはまだまだ不明な点も多く、今後さらに検討していく必要があります。本年度は、この特許を生かして、臨床に携わっている研究者との共同研究を遂行しデータの蓄積に努め、さまざまな疾患における病態との関連性、治療の効果あるいは予後の判定のマーカーとなる可能性についてさらなる検討をしていくつもりです。

### 有用乳酸菌の検討

当研究室では長年にわたり、当センターオリジナルのプロバイオティクス開発を目的として、有用微生物研究室の赤谷薰室長が収集して管理しているカルチャー・コレクションの中から、免疫力を増強する機能を持つ有望な乳酸菌の探索をしてまいりました。

このカルチャー・コレクションには、岸田先生が乳酸菌を“京漬物由来”から分離することにこだわっておられた伝統から、植物性材料から分離された乳酸菌が多数を占めています。免疫力増強機能を持つ乳酸菌の探索については、これまでに培ってきたさまざまな免疫の機能評価を駆使し



## ◆本年度の抱負

て実施してまいりました。今年度は、これらに加えて、上で述べたグラニュライシンもその評価に使えないか検討していきます。また、「ラブレ菌」をはじめとした企業との有用乳酸菌についての共同研究もますます推し進めていきます。

腸管免疫系は、からだの中で最も大きな免疫装置で、侵入してきた病原細菌やウイルスを排除し、病原体から守るのに重要な役割を果たしている一方で、約百兆個にもおよぶ常在性腸内細菌を排除することなく、“共生”を許しています。

腸管免疫系は、腸上皮間リンパ球やパイエル板、粘膜固有層などの腸管関連リンパ組織が相互に関連して働いています。パイエル板の入り口には細菌などを取り込むM細胞があり、取り込まれた細菌はパイエル板の中の樹状細胞・マクロファージ・T細胞・B細胞などによって免疫細胞の活性化や貪食・消化あるいはサイトカイン産生・IgA産生などを誘導します。また、腸管

には多くの常在性腸内細菌が“共生”していますが、これら常在性腸内細菌には寛容であり排除しないという不思議な現象がみられます。腸管免疫系は、病原体は排除するが、共生腸内細菌に対しては寛容と、相手によって異なった働きをこなしているわけです。このメカニズムについては腸管特有の免疫組織が発達していることもあります、まだ不明な点が数多くありますが、最近、この方面的研究に目ざましい進展があり、この原稿を書く直前にも、粘膜上皮のM細胞に発現している分子についての新しい知見を“NATURE”で読みました。

したがって、乳酸菌の腸管免疫に及ぼす効果については、最新の進歩を取り入れながら、長期に亘る課題としてその解明に向けてすこしづつ努力をしていきたい、そして、当センターオリジナルの有用細菌を用いて、病的状態の改善や予防に役立てることができればと考えています。

# 脳障害と免疫

基礎研究部 細胞学研究室 室長 安田みう子

脳梗塞やアルツハイマー病、パーキンソン病は高齢化と共に発症率が高くなる病気で、高齢化社会を迎える治療や症状の軽減法が待たれています。

これらの病気の発症には炎症反応が深く関わっています。炎症反応とは免疫反応の初期反応です。免疫反応は病気から身を守る働きで、これに関わっている細胞は血液中に存在する白血球です。ところが、脳の組織液と血液は血液脳関門で隔てられていて、高分子や免疫を担当する白血球は血液脳関門を通過することができません。一体、脳の免疫反応の主役はどんな細胞でしょう。

## 脳内免疫担当細胞は？

脳は神経細胞のほかに、3種類のグリア細胞（ミクログリア、アストロサイト、オリゴデンドロサイト）によって構成されています。ミクログリアの細胞表面には白血球の1種マクロファージに良く似た表面マーカーがあることが明らかになり、1996年Kreutzbergは脳内の状態を監視している免疫担当細胞はミクログリアであると書いています。今では、脳内免疫担当細胞がミクログリアであることは良く知られています。

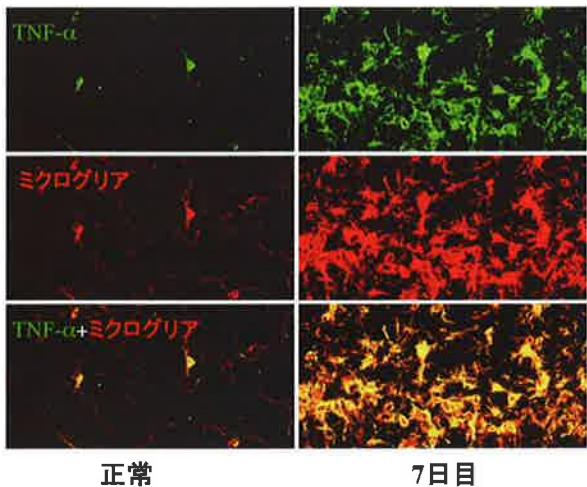
最近ではミクログリアに加えアストロサイト（図2）も免疫反応に深く関わっていることが明らかになってきました。ミクログリアは脳内に異常が起こると、異常をキャッチし、免疫反応を開始します。脳傷害が進行していくにつれ、ミクログリアだけでなく、血液中にあった白血球も傷害された血液脳関門から脳内に侵入し、傷害の進行や治癒に当たります。

## 脳障害とサイトカイン

炎症作用は免疫担当細胞が分泌するサイトカインにより調節されています。サイトカインは細胞間の情報伝達に関わる低分子のたんぱく質で、細胞に情報を伝えたり、細胞を活性化したりして、免疫反応を進行させます。脳内では脳内免疫担当細胞のミクログリアやアストロサイトがサイトカインを産生しています（表1）。健康な時、産生されるサイトカインは脳内を正常に保つ働きがあります。傷害が起こるとサイトカインによってミクログリアやアストロサイトが活性化され、サイトカインの産生が亢進され、サイトカインは傷害の進行や治癒に関わっていくのです。

●表1 グリアが産生するサイトカイン

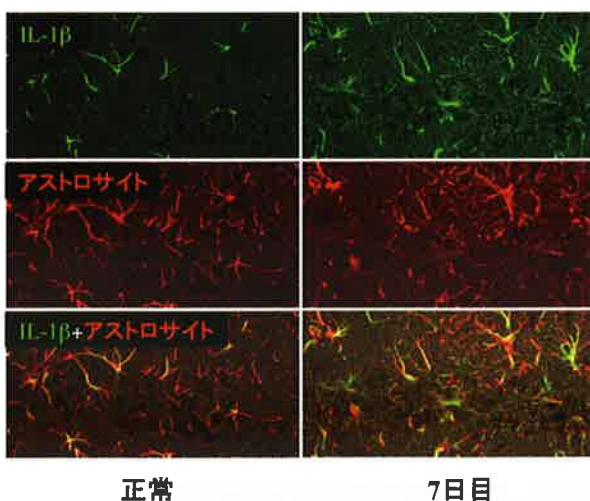
	サイトカイン
炎症性 サイトカイン	インターロイキン-1(IL-1)
	インターロイキン-6(IL-6)
	腫瘍壞死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )
	インターロイキン-2(IL-2)
抗炎症性 サイトカイン	インターロイキン-4(IL-4)
	インターロイキン-10(IL-10)



●図1

### 一過性脳虚血後7日目のTNF- $\alpha$ の分布とミクログリアの変化

緑はTNF- $\alpha$ 、赤はミクログリアを示す。ミクログリアの形態が正常時に比べ活性化され太く丸くなっているのが観察される。黄色はミクログリアがTNF- $\alpha$ を産生していることを示す。



●図2

### 一過性脳虚血後7日目のIL-1 $\beta$ の分布とアストロサイトの変化

緑はIL-1 $\beta$ 、赤はアストロサイトを示す。虚血後7日目、アストロサイトの形態が正常時に比べ活性化され太くなっているのが観察される。黄色はミクログリアがIL-1 $\beta$ を産生していることを示す。

## ◆脳障害と免疫

### 動物モデルでの研究

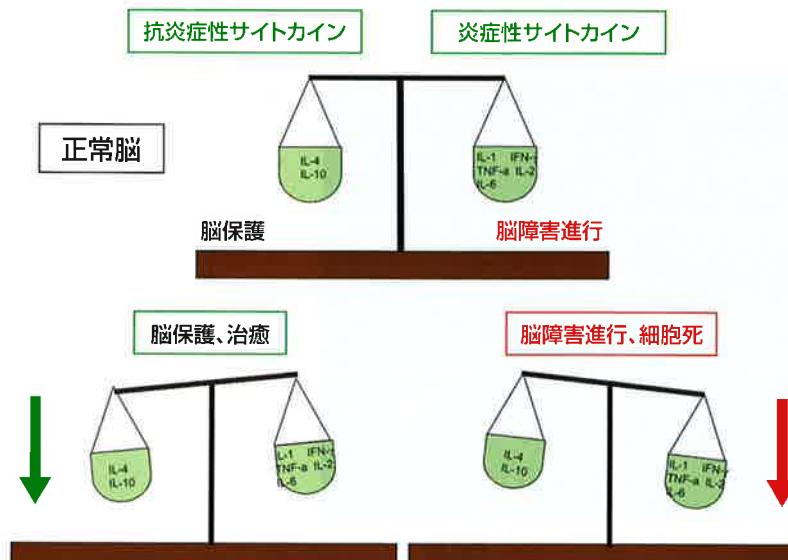
私たちは動物モデルを用いて、パーキンソン病や脳梗塞の発症過程における脳内免疫担当細胞(ミクログリアとアストロサイト)とサイトカインについて調べ、傷害軽減方法の開発を目指しています。

傷害初期パーキンソン病でも脳梗塞でも、ミクログリアとアストロサイトは活性化され、その形態は、休止型から活性型に変化します(図1、2)。グリアの形が変化する前に炎症性サイトカインの上昇が起こると考えられています。グリアの活性化を抑制したり、炎症性サイトカインの産生を抑制すると傷害も抑制されます。私たちは、これまでの研究から、パーキンソン病や脳梗塞による傷害の発症にはグリアや炎症反応が関わっていることを明らかにしてきました。

### 脳傷害とサイトカインのバランス

パーキンソン病や脳虚血に関する私たちの実験や他の研究から、脳傷害の発症、進行、治癒には炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインのバランス(図3)が重要であると考えられるようになってきました。炎症性サイトカインが優位になると傷害が進行し、抗炎症性サイトカインが優位になると傷害は治癒します。正常時ではサイトカインのバランスがとれていて、恒常性が保たれています。サイトカインのバランスをとることは脳を健康な状態に保つのに必要です。脳が傷害されたら、抗炎症性サイトカインを優位な状態にすると傷害を軽減できると考えられます。動物実験では抗炎症性サイトカインを投与して傷害を軽減する方法が試みられています。将来、パーキンソン病や脳梗塞を含む脳傷害の治療に抗炎症性サイトカインが用いられるようになるかもしれません。

●図3 サイトカインバランス



# 本格的に動き出した 分子免疫研究部！

分子免疫研究部 主任研究員 村田圭一郎

一昨年の10月に再出発した分子免疫研究部の最新情報をお知らせします。

## ●微生物学的検査を追加！

再スタート時の登録検査項目は【血清学的検査(免疫)】のみでした。昨年の7月に【微生物学的検査】を追加いたしました。偉大なルイ・パストゥールの名のもとでスタートした衛生検査所として、この両分野で医療に貢献することを目指します。

現在は、バクテアラート・システム(写真をご覧ください)を利用した「無菌試験」で細胞治療の製品の安全性や飲料品の品質評価をおこなっております。

## ●がん免疫治療の検査

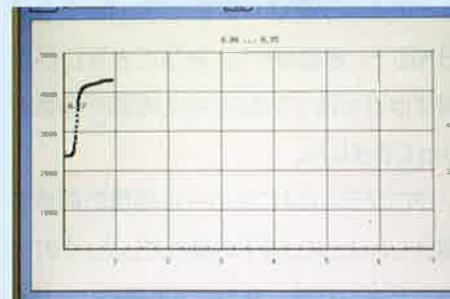
「医聖会 社団 百万遍クリニック」は免疫療法の最前線となるため、日夜努力されておられます。ここから検体をお預かりし、免疫療法の成果を測定しております。具体的にはFACSを用いてTreg(制御型T細胞)の変化、各種サイトカインの定量測定、インターフェロン産生能とさまざまな免疫力検査をおこなっております。

## ●バクテアラートシステム

細菌がボトル内で増殖することにより炭酸ガスが増え、ボトルの底部が不可逆的に黄色に変色していきます。培養している間、10分おきにボトルの底へ光を照射し、同時に発生する反射光を測定しています。

細菌の増殖には誘導期、対数増殖期、定常期、死滅期という4つのステージが存在します。ボトルの底部において加速度的に色調が変化する(対数増殖期に相当)時期があります。このような状態を経て、「陽性」になります。したがって、そのデータは信頼性が高いことからこの機器を採用しています。

●写真1 ボトル挿入後0.27日(約6時間)後に陽性となった例。



●写真2 バーコードで全てのボトルデータを管理しています。10分ごとに測定した詳細なデータも報告可能です。



## 公開講演会

# 「あきらめないガン治療最前線 —手を尽くした治療を目指して」報告

基礎研究部 インターフェロン・生体防御研究室 室長 宇野賀津子

ルイ・パストゥール医学研究センターと生きがい療法実践会共催の公開講演会「あきらめないガン治療最前線」は2009年7月25日、同志社大臨光館を会場に開催されました。

直前のスコールのような大雨にもかかわらず、予約参加者195名、当日参加者45名という盛況でした。お天気の関係でしょう、参加申し込みをされていながら、50名ほどの方が出席されませんでした。でも当日朝から、事務局には、参加できないが資料だけでも送ってほしいとの電話が多数かかってきました。

プログラムはパストゥール通信の前号で紹介したように、以下の通りでした。それぞれの演者の講演に熱心にメモを取りながら聞き入る参加者の姿が印象的でした。また休憩時間に演者に、真剣に質問する人が列をなしました。

ガンの講演会でこのような、お話を聞いたのは初めて! 明日からでも実践できることがいっぱい! とは、参加者からの声でした。



### ●開会挨拶

藤田 哲也

(ルイ・パストゥール医学研究センター)

### ●第1部：ガン医療大いなる隙間

～今すぐ出来る再発予防と最善のガン医療～

伊丹 仁朗

(すばるクリニック／

ルイ・パストゥール医学研究センター)

### ●第2部：免疫機能検査の活用

～それぞれの検査は何を測り何がわかるか～

宇野 賀津子

(ルイ・パストゥール医学研究センター)

### ●第3部：がんの再発を防ぐ食事法

～がん抑制のための栄養・代謝指導～

済陽 高穂(西台クリニック)

### ●第4部：科学的根拠に基づいた

ガン免疫療法の実践を目指して

谷川 真理

(医聖会 百万遍クリニック／

ルイ・パストゥール医学研究センター)

### ●閉会挨拶

伊丹 仁朗(生きがい療法実践会主宰)

## ■活動報告 [2009年1月～12月]

### ● 講演会

- 2009 2.12 藤田哲也研究所長『脳と道徳の進化』  
(慢性疾患・リハビリテーション研究振興財団)  
4.22 宇野賀津子研究室長『女性の生殖サイクル』  
(京都大学医学部人間健康科学科講義)  
9.20 藤田哲也分子免疫研究所長『インターフェロンと新型インフルエンザ』  
(日本臨床細胞学会近畿連合会学術集会特別講演)  
10.31 宇野賀津子研究室長  
『20世紀科学の発展は女性のライフサイクルをどのように変えたか』  
～理系を目指し、21世紀を生きるあなたへのメッセージ～  
(集まれ! 理系女子 第1回女子生徒による科学研究発表会／福山大学)  
11.17 宇野賀津子研究室長『20世紀科学の発展と女性のライフサイクルの変化』  
(京都大学医学部人間健康科学科講義)  
11.26 宇野賀津子研究室長  
『モノサイトのレドックス制御と抗腫瘍免疫応答:  
末梢血で解る予後予測パラメーター』  
(第22回バイオセラピイ学会シンポジウム／大阪)

### ● 国内学会・研究会

- 2009 1.9-10 人工グロブリン班会議(東京)／宇野賀津子研究室長  
1.13 第20回北野研究所セミナー(大阪)／宇野賀津子研究室長  
1.23 カゴメ情報交換会・乳酸菌コンソーシャム(東京)／岸惇子研究室長  
2.10 第21回北野研究所セミナー(大阪)／宇野賀津子研究室長  
5.15-16 第1回「人工ガンマグロブリンの製剤化への安全性と臨床試験に向けた評価系の確立」班会議(千葉)／宇野賀津子研究室長  
5.27 日本食品免疫学会／岸惇子研究室長  
5.28-30 日本抗加齢医学会(東京)／  
藤田哲也分子免疫研究所長、宇野賀津子研究室長  
6.26-27 第74回日本インターフェロン・サイトカイン学会(京都)／  
藤田哲也分子免疫研究所長、宇野賀津子研究室長、安田みう子研究室長、  
岸惇子研究室長、赤谷薰研究室長、富永真澄研究員、村田圭一郎検査技師、  
千馬圭子検査技師、水口浩事務局長、津久井淑子  
8.24-25 日本数学会および数学教育学会／八木克巳主任研究員  
8.27-29 第8回日本テレパソロジー・バーチャルマイクロスコピー研究会(仙台)／  
土橋康成研究部長、津久井淑子  
8.31-9.11 疫学統計研修(国立保健医療科学院)／八木克巳主任研究員  
9.16-18 第32回日本神経科学大会(名古屋)／安田みう子研究室長  
9.26-27 日本組織細胞化学会50周年記念総会(滋賀)／土橋康成研究部長  
10.1-3 第68回日本癌学会総会・学術集会(横浜)／宇野賀津子研究室長

- 11.7-8 第15回MPO研究会(栃木)／宇野賀津子研究室長  
 11.26-27 第22回日本バイオセラピー学会学術集会総会(大阪)／宇野賀津子研究室長  
 12.2-4 第39回日本免疫学会総会・学術集会(大阪)／宇野賀津子研究室長  
 12.9 第30回北野病院研究所セミナー(大阪)／宇野賀津子研究室長  
 12.12 京都健康フォーラム2009(京都)／岸惇子研究室長、宇野賀津子研究室長  
 12.24 神戸大学若手女性研究者(理系)の研究最前線2009  
     ～プロジェクト奨励研究員研究発表会～(神戸)／宇野賀津子研究室長

### ● 国際学会・シンポジウム

- 2009 9.8 ヨーロッパ病理学会議におけるシンポジウム IT in Pathology(イタリア)／  
     土橋康成研究部長  
 10.18-23 国際インターフェロン・サイトカイン学会(ポルトガル)／宇野賀津子研究室長

### ● バイオ・ソサエティ

#### ・医学入門講座11回

- 2009 7.1 生命学と脳科学 京都府立医科大学名誉教授 藤田 哲也  
 7.8 腫瘍学  
     京都府立医科大学泌尿器外科学・腫瘍薬剤制御学講座教授 三木 恒治  
 7.14 ゲノム医科学  
     京都府立医科大学分子医学教室ゲノム医科学部門 田代 啓  
 7.17 薬理学 川崎医科大学薬理学教室 教授 大熊 誠太郎  
 7.22 臨床病理学 当研究センター 臨床病理研究部長 土橋康成  
 7.24 免疫・アレルギー学 京都大学大学院医学研究科 教授 湊 長博  
 7.28 統計学入門(1)京都府立医科大学名誉教授  
     当研究センター主任研究員 八木 克巳  
 7.29 統計学入門(2)京都府立医科大学名誉教授  
     当研究センター主任研究員 八木 克巳  
 8.4 薬物動態学 大阪薬科大学薬剤学教室 教授 掛見 正郎  
 8.5 臨床薬理学 京都薬科大学臨床薬理学分野 教授 中田 徹男  
 8.7 感染症学 京都府立医科大学感染制御・検査医学 准教授 藤田 直久

### ● 生きがい療法学習会

毎月1回(第3土曜日)開催／生きがい療法実践会(伊丹仁朗客員研究員)

#### 健康講話

- 2009 1.24 多重ガンを乗り越えた食生活革命 望月 豊(レストランアラスカ会長)  
 2.28 亡くなった友人からのたより 安田みう子研究室長  
 3.28 映画をみよう! ~グランプリ受賞アニメを楽しむ~ 津久井淑子  
 4.25 第74回日本インターフェロンサイトカイン学会:  
     何故、場における癌をみつめてなのか 宇野賀津子研究室長

- 5.23 インフルエンザとNK細胞 藤田哲也分子免疫研究所長
6. 27 ココロとカラダにやさしいライフスタイル 鍋倉正信
- 7.25 「あきらめないガン治療最前線」(同志社大学)伊丹仁朗客員研究員、宇野賀津子研究室長、済陽高穂医師(西台クリニック)、谷川真理医師(百万遍クリニック)
- 8.22 再び、新型インフルエンザに打ち勝つために 宇野賀津子研究室長
- 10.24 乳酸菌の免疫賦活作用 岸惇子研究室長
- 11.28 釜山国際映画祭より 津久井淑子
- 12.26 ガーデニングよもやま話 藤戸清三(NPO花と緑の救援隊理事長)

### ● Paskenセミナー

- 2009 2.2 「脳虚血とグリア」安田みう子研究室長
- 3.2 「培養細胞を用いた有用乳酸菌のスクリーニング」赤谷薰研究室長
- 4.13 「MRIでみる細胞から組織まで」河合裕子先生(明治国際医療大学)
- 6.29 「Interferon production and dendritic cells」Dr. Keiko Ozato  
(Laboratory of Molecular Growth Regulation,  
Program on Genomics of Differentiation, NICHD, NIH)

### ● センター活動

- 2009 1.5 仕事始め
- 2.1 エンドトキシン検査の受託開始
- 3.17 第42回評議員会
- 3.18 第59回理事会
- 4.1 吉川敏一研究所長就任
- 5.20 オルファ健診
- 6.5 京都新聞取材
- 6.18 第43回評議員会
- 6.19 第60回理事会
- 7.15-8.14 フランス留学生ハニトラ(Hanitra Andriamboavonjy)研修
- 7.21 分子免疫研究所、微生物学的検査を登録追加
- 8.21 女性セブン取材
- 8.28 左京税務署査察
- 9.11 文部科学省査察
- 9.18 「科学研究費補助金説明会」参加(大阪大学)
- 10.14 NHK取材
- 11.2 サイエンスニュース取材
- 11.11 オルファ健診
- 11.28 韓国MBC文化放送取材
- 12.26 仕事納め



## フランスからこんにちは！



わたしはハニトラです。はじめて！ 私は北フランスのリールにある国立工業大学（初代校長はルイ・パストゥール）で化学を専攻している21歳のフランスの学生です。今年、私は日本で研修を受けることを選択しました。というのも、小学校以来ずっと、日本に関心があったからです。そしてルイ・パストゥール医学研究センターで研究する機会を得ました。医学あるいは生物学分野について多くは知りませんでしたが、このセンターでの研究は興味深く、多くのことを見出し、理解することができました。さらに、私が接する日本人たちはいつも親切だったので、家族のように思えました。

私は本当に、ここでの研究を楽しみました。そして、それらを通じて多くを学びました。

違うのたくさんある国を知ることはとても有益なことです。

私を指導してくださったみなさんに大変感謝していますし、またもどれることを願っています。

みなさん、どうもありがとうございました。

ハニトラ  
アンドリアンボ アボンジ

募金ご協力者

2009年度

出口 紅 様

西平 勝幸 様

谷川 真理 様

宮川 道夫 様

どうもありがとうございました。