

大会長講演

私達はどこに向かうのか — 細菌学的な視点から多様性を紐解く —

山口 博之*

[キーワード] 臨床検査技師・教育・多様性・細菌学

はじめに

臨床検査技師養成機関で健康と医療に関する包括的な知識と技能を横断的に身につけた学生の進路は、病院での検査業務にとどまらず製薬や食品系さらに商社など一般企業へと、極めて多岐に渡る。この事実は、検査技師教育そのものが、個々の学生の進路や将来像に大きなインパクトを与えるのはもちろんのこと、学生の医療における多様な価値観や寛容性を包括的に育む素晴らしい教育システムであることを如実に示している。それ故に、受け入れる病院や企業のそれら学生への期待は、計り知れない。その一方で、同じ国家試験の受験資格を与える養成機関は、専門学校、短大、4年生大学と多様であり、しかもそれら機関は、文部科学省の指定規則に縛られた指定校と厚生労働省の管轄に置かれ、指定校より自由度が担保された承認校とに分かれ、独自の考え方に沿って様々な教育が試行錯誤しながら行われている。このような教育機関の枠組みは、指定校制度にのみ縛られている医師、看護師、放射線技師、理学療法士、作業療法士の養成機関とは全く異なる。他の医療職種育成機関に比べ、同一の国家資格の取得を目

指す上で均質で画一的な教育体制が整っていない、といった懐疑的な見方があるのは否めないが、多様だからこそできることが必ずあるはずである。

「多様性」をキーワードに、私の専門である細菌学の視点から目に見えない興味深い多くの生き残りかけた「微生物の闘ぎ合い」を紹介すると共に、均質性や、ないものをただ要求し合うのではなく、臨床検査技師養成機関の「個性」を生かした協調的なあり方について私見を述べる。

I. 細菌学的な視点から多様性とその崩壊がもたらすものとは何か¹⁾

細菌とは30億年以上も前に誕生し、現在まで絶え間なく進化しつづけてきたたかな生き物である。適応進化の年限を比較しても数百万年前にアフリカで誕生した人類とは桁違いの卓越した賢い能力を備えているはずである。しかしながら、まだその一端すら私達は捉えることができていない。

ようやく分かってきたこともある。土壌1g中には6,000~10,000種に及ぶ 10^{10} 個程度の細菌が薺めき合っている²⁾。目に見えないので意識することもないが、丸いものから四角いもの、中にはと

*北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野 hiroyuki@med.hokudai.ac.jp

ぐるを巻いて螺旋状にうごめくものまで、その形は多様である。17世紀その様は、世の中で初めて顕微鏡を通して覗き見たレーベン・フックの精巧なスケッチに既に記されていた³⁾。私達が吸い込む空気にも 1m^3 あたり 10^{6-7} 個程度の細菌が浮遊している⁴⁾。その中には人の致死量の3,000倍の放射線(>1,500 キロラド)を浴びても死なない強者(*Deinococcus radiodurans*)までいる⁵⁾。札幌駅と大通り駅を結ぶ約520mの直線歩行空間「チ・カ・ホ」の空気を調べると、116種の菌が同定された⁶⁾。膨大な数ではあるが、私達はその中を何も知らずに歩いている⁶⁾。成人の腸管内には、1,000種以上からなる 10^{12} 個程度の細菌が生息するが、その重量はなんと約1kgにも達する⁷⁾。一体何をしているのか。まだはっきりしたことはわからないが、体に良いことをしているようである。興味深いことに、そこに生息する多くの細菌が、その人固有のものであるという。このように細菌は極めて多様であり、多様でありつづけることにおそらく無限の可能性と深い意味が込められていると、私は信じている。

その一方で、特定のものが選択されることが、極めて大きな脅威となることを忘れてはならない。生物学者レーチェル・カーソンは、*Silent Spring* [沈黙の春(新潮文庫)]を通して、人が自然をコントロールしようとする愚かさを、切に説いている。殺虫剤 DDT が食物連鎖のほんの一端を断ち切っただけで、生態系は簡単に崩壊してしまう。おそらく土壌や水系環境に生息する無数の細菌も犠牲となったはずであり、その微小な世界の連鎖も大きな打撃を受けることは想像するに容易い。1940年医師アレクサンダー・フレミングが糸状菌から発見したペニシリンは、第二次世界大戦で多くの戦傷者の命を救った⁸⁾。世界は感染症の恐怖から解放されたと、その発見に酔いしれたが、耐性菌は今や社会を席卷している。米国では年間200万人以上が耐性菌に罹患し23,000人以上が死亡しているし(CDC)、ヨーロッパでも年間250万人が罹患し25,000人がその犠牲となっている(ECDC)。日本を含むアジア地域は人口比に対する耐性菌罹患率が高く、年間320万人が感染し、

32,000人以上が死亡していると算定されている(WHO)。薬により特定の耐性菌が選択される脅威に気づくのがあまりにも遅い。

さてピロリ菌は、ヒトの胃に感染し、胃炎や胃潰瘍を惹起するが、世界人口の約半分が感染している⁹⁾。何故これほどまでに感染が広がっているのか。病原細菌学者マーチン・ブレーザーは、*Missing Microbes* [失われてゆく、我々の内なる細菌(山本太郎訳:みすず書房)]の中で、人はピロリ菌に感染することで、恩恵を受けているのでは(ピロリ菌の感染が見つかると思えば除菌するが、その結果、逆流性食道炎や喘息が起りやすくなるので)、と述べている。私達が「役に立たない悪者」と一括りにする病原体ですら地球上の多様な微生物の一員であるという事実を決して忘れてはならない。

II. 多様な微生物間相互作用が意味することは何か

私達も細々とだが、アメーバの共生細菌や繊毛虫に取り込まれ生きたままペレットとして吐き出される細菌をモデルとして、微生物間の闘ぎ合いの様子を細胞分子レベルで可視化し、病原体がヒトへと適応していく仕組みや、それら闘ぎ合いがもたらす生物学的な意味合いについて解き明かすための研究を進めている。多様だからこそ起こる不思議な生命現象を幾つか紹介する。

レジオネラを撃退するアメーバは生きたまま細菌を背負って運ぶ: 此れまでに50株を超えるアメーバ(アカント・アメーバ)を土壌や水系環境から株化し、5株に難培養性細菌が共生していることを見つけた¹⁰⁾。その中でもS13アメーバに共生する*Neochlamydia*属菌は、ユニークな特性を持ち、一度アメーバから取り出すと速やかに死滅し宿主アメーバへの再感染が困難であった¹⁰⁾。またこの難培養性細菌を除菌すると、宿主であったアメーバの発育スピードが促進した¹¹⁾。これらのことから、このS13アメーバは、コストを払ってわざわざこの難培養性細菌と共生していることになる。何故共生しているのか。レジオネラはアメーバを増殖の場とする、アメーバにとっては天敵である。そこで、このアメーバがレジオネラの感染に抵抗できるのか検討した。その結果、予想通りこのア

メーバ培養系ではレジオネラはうまく発育できなかった¹²⁾。その一方で、S13 アメーバ内でのレジオネラの形態を電子顕微鏡で詳細に観察すると、僅かなポピュレーションだが、たとえ難培養性細菌が共生していても S13 アメーバの中で正常に増殖できることを確認した¹³⁾。レジオネラへの感染抵抗性はどのように生みだされているのか。レジオネラの取り込み能を精査すると、このアメーバのレジオネラの貪食効率が他のアメーバに比べ極端に低下していることに気がついた¹³⁾。これらの所見を総合して鑑みると、難培養性細菌を共生させる必然性は、天敵レジオネラから身を守るためではない。難培養性細菌を共生させるその必然性は未だ不明だが、最近の研究でこのアメーバが、共生細菌依存的に大腸菌やサルモネラなどヒト病原細菌を生きのまま背負って運ぶことを発見した¹⁴⁾。これはあくまで想像だが、貧栄養下(捕食する細菌が周囲に存在しないような状況)では、この細菌のバックパック現象が、過酷な環境での非常食となりアメーバの生存性に有利に働くと考えている。

繊毛虫に取り込まれた小胞中にパックされる細菌間では接合伝達頻度が促進する：私達は細菌を捕食した繊毛虫が、その細菌を小胞内にパッキングし、生きた細菌を包含した小胞ペレットを排泄する現象に気づいた¹⁵⁾。このペレット内で取り込まれた細菌の形態を電顕で観察すると細菌同士が極めて近接していた¹⁵⁾。そこでこのパッキングが細菌間の接合伝達頻度を促進するのでは、と考え実験を行った。その結果、予想通り、繊毛虫とドナー(*Escherichia coli* SM10λ⁺: Tn*phoA* をコードする pRT733 プラスミドを保有)およびレシピエント(臨床分離株 *Escherichia coli*)となる大腸菌を単純に混合培養するだけで、繊毛虫非存在下に比べ、細菌間の接合伝達により効率よく *phoA* 遺伝子が受け渡されることを発見した¹⁶⁾。蛋白合成阻害剤(サイクロヘキサミド)やラトランクリン B(アクチン重合阻害剤)処理にてこの現象が阻害され、また精製した食胞中では集積したドナーとレシピエントは隣接し接合伝達頻度がより効率よく促進されたことから、この現象が繊毛虫の食胞

中には培養液中の細菌が集積することで起こることが判明した¹⁶⁾。興味深いことに、食胞中に集積する細菌数は、添加する細菌量に依存して変化し、また取り込まれた細菌の大部分は消化されずに数時間程度の短いサイクルで食胞ごと培養上清中に吐き出され、その後も培養液中で生存することが判明した¹⁶⁾。また繊毛虫は、大腸菌の ESBL や NDM5 といったプラスミドにコードされた耐性遺伝子の伝播も促進することを発見した¹⁷⁾¹⁸⁾。これらの研究成果は、水系環境を中心に普遍的に生息する繊毛虫が、環境で生息する細菌の多様性を担保するためのホットスポットとして機能している可能性を示唆している。

III. 私たちはどこに向かうのか： 多様な価値観を担保するために

このように微生物は、数 μm から数十 μm の微小な世界の生き物にすぎないが、様々な相互作用を介して、多様性を担保し確実に子孫を残すための仕組みを進化させてきた。私達の生き方や組織のあり方、さらに豊かに生きるための多くのヒントを秘めていると私は信じている。そのような視点から、臨床検査技師教育機関の行く末について、私の妄想も含め私見を述べる。

多くの検査教育に従事する教員は、教育に関わる教育は受けておらず、学生の多様なニーズに対して、どのような教育を提供すべきなのか、不安を抱えられているのではないかと。私もいまだに自信が持てず右往左往している一人である。そのような状況下にあっても、清書は私達が向かうべく方向について大きなヒントを与えてくれる。J・S・ミル著「大学教育について」(岩波文庫)の中で触れているが、大学教育とは、枠組みを受講者に提示するが、その中身をどのように咀嚼し身にしていくのかは、受け手側に委ねる、と述べられている。いかに個性を尊重し伸ばしていくかが肝となる。一方、M・ウェーバー著「職業としての学問」(岩波文庫)では、技術・専門知識に裏打ちされた技能者育成には、取り組むべき専門領域に専念することが肝要だと、述べられている。現在、臨床検査技師養成機関に求められる教育のあり方は、

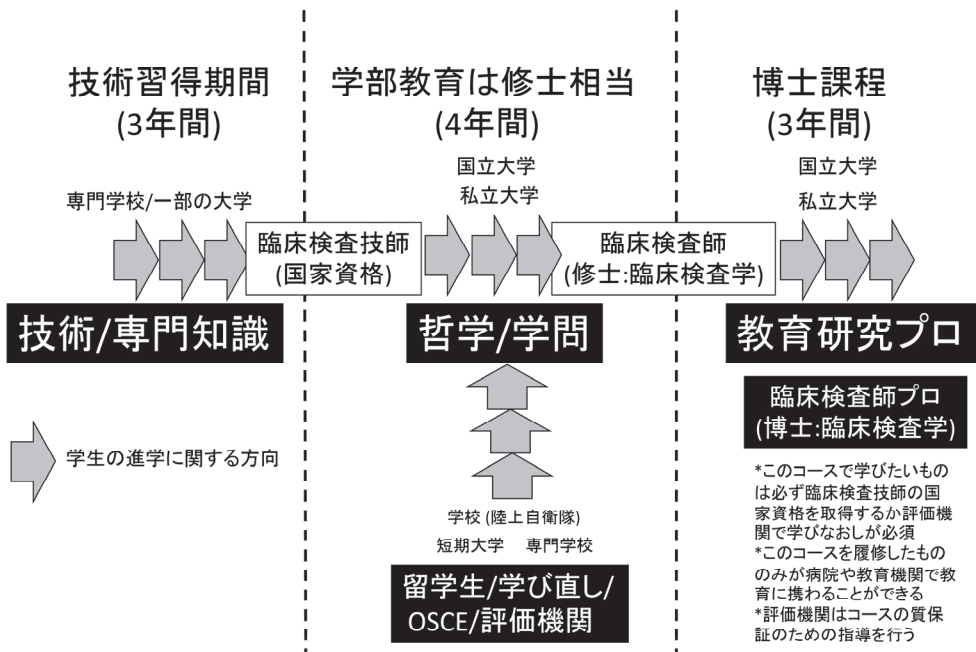


図 個性豊かな臨床検査技師養成機関による「超組織」の構築構想

技術/専門知識(左図): 専門学校と短大は、技術習得と国家試験の受験資格を得るための教育、すなわち国家資格取得のための教育に特化する。哲学/学問(中図上): 私立国立を含む4年生大学は、国家資格を取得した学生を対象に、修士課程を提供する。教育研究プロ(右図): 一部の国公立は博士後期課程に特化する。留学生/学び直し/OSCE/評価機関(中図下): 一部の養成施設は、留学生や学び直しさらにOSCEなどを専門に提供する。また各養成施設の教育を認証評価する。矢印は、学生の進学順を示している。

その養成機関が多様な個性を持っていたとしても、交わり難いこれら学ぶことにおける二つの哲学的な視点を、強引に同居させることに他ならない。教育機関の個性、すなわち多様性を犠牲にしままで、そのようにする必要があるのだろうか。私はぜひ多様な教育機関が役割分担を行い、より洗練された大きな枠組に変革していくことを提案する。以下妄想も含め。技術習得と国家試験の受験資格を得るための教育は、専門学校と短大に任せる。国家資格を取得した学生を対象に、現在の4年生大学が修士課程を提供すれば、よりきめ細かな洗練された教育を学生に提供することができる。さらに一部の国公立は博士後期課程に特化すればよい。また留学生や学び直しさらにOSCEなどを専門に提供する認証評価機関も必要である。私の提案は、多様な臨床検査技師養成機関によるまさに「超組織」(腸内細菌の振る舞いを示す「超生命体

スーパーオーガニズム)になぞって)の構築に他ならない(図)。

おわりに

指定規則の改定作業が技師会との協議のもと進められている。専門学校と短大の役割は、技術に特化した即戦力の育成に他ならない。4年生大学は、多様なジャンルにも適応することが可能な柔軟な人材の育成が使命ではないのか。国公立大学は、研究とは何か、研究の醍醐味を伝授する場、でなければならない。しかしながら、いずれの養成機関の教員も、人件費の削減に伴う様々な付帯業務の増加等から、疲弊しきっていないだろうか。国家資格の質を保証するためにどうすべきなのか。それが根幹にある私達がまず考えるべきことであるが、踏み込んだ議論は決して十分とはいえない。次世代を担う人材を育成しているという責任を

しっかりと再認識すべきである。役割を明確に分担することで、本来やるべきことに特化できるようになると、私は信じたい。横並びではない「超組織」の構築を期待する。

「I. 細菌学的な視点から多様性とその崩壊がもたらすものとは何か」は、北海道大学大学院保健科学研究所「広報誌プラテュス」第21号(平成30年9月号)巻頭言「細菌の話」に一部加筆し所属部局の許諾を得て転載した。

文 献

- 1) 山口博之. 巻頭言「細菌の話」. 北海道大学大学院保健科学研究所「広報誌プラテュス」第21号、平成30年9月号. *一部加筆し転載.
- 2) Torsvik V, Øvreås L, Thingstad TF. Prokaryotic diversity-magnitude, dynamics, and controlling factors. *Science* 2000; 296(5570): 1064-6.
- 3) Howard G. Fresh Views of 17th-Century Discoveries by Hooke and van Leeuwenhoek. *Microbe* 2007; 2(10): 483-8.
- 4) Zhen H, Krumins V, Fennell DE, Mainelis G. Analysis of airborne microbial communities using 16S ribosomal RNA: Potential bias due to air sampling stress. *Sci Total Environ*, 2018; 621: 939-47.
- 5) Makarova KS, Aravind L, Wolf YI, Tatusov RL, Minton KW, Koonin EV, et al. Genome of the extremely radiation-resistant bacterium *Deinococcus radiodurans* viewed from the perspective of comparative genomics. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001 65(1): 44-79.
- 6) Okubo T, Osaki T, Nozaki E, Uemura A, Sakai K, Matsushita M, et al. *PLoS One* 2017; 12(9): e0184980.
- 7) Elizabeth P. Body's Hardworking Microbes Get Some Overdue Respect. *Science* 2010; 330(6011): 1619.
- 8) Bennett JW, Chung KT. Alexander Fleming and the discovery of penicillin. *Advances in Applied Microbiology* 2001; 49: 163-84.
- 9) O'Connor A, O'Morain CA, Ford AC. Population screening and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14(4): 230-40.
- 10) Matsuo J, Kawaguchi K, Nakamura S, Hayashi Y, Yoshida M, Takahashi K, et al. Survival and transfer ability of phylogenetically diverse bacterial endosymbionts in environmental *Acanthamoeba* isolates. *Environ Microbiol Rep* 2010; 2(4): 524-33.
- 11) Okude M, Matsuo J, Nakamura S, Kawaguchi K, Hayashi Y, Sakai H, et al. Environmental chlamydiae alter the growth speed and motility of host acanthamoebae. *Microbes Environ* 2012; 27(4): 423-9.
- 12) Ishida K, Sekizuka T, Hayashida K, Matsuo J, Takeuchi F, Kuroda M, et al. Amoebal endosymbiont *Neochlamydia* genome sequence illuminates the bacterial role in the defense of the host amoebae against *Legionella pneumophila*. *PLoS One* 2014; 9(4): e95166.
- 13) Maita C, Matsushita M, Miyoshi M, Okubo T, Nakamura S, Matsuo J, et al. Amoebal endosymbiont *Neochlamydia* protects host amoebae against *Legionella pneumophila* infection by preventing *Legionella* entry. *Microbes Infect* 2018; 20(4): 236-44.
- 14) Okubo T, Matsushita M, Nakamura S, Matsuo J, Nagai H, Yamaguchi H. *Acanthamoeba* S13WT relies on its bacterial endosymbiont to backpack human pathogenic bacteria and resist *Legionella* infection on solid media. *Environ Microbiol Rep* 2018; 10(3): 344-54.
- 15) Hojo F, Sato D, Matsuo J, Miyake M, Nakamura S, Kunichika M, et al. Ciliates expel environmental *Legionella*-laden pellets to stockpile food. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78(15): 5247-57.
- 16) Matsuo J, Oguri S, Nakamura S, Hanawa T, Fukumoto T, Hayashi Y, et al. Ciliates rapidly enhance the frequency of conjugation between *Escherichia coli* strains through bacterial accumulation in vesicles. *Res Microbiol* 2010; 161(8): 711-9.
- 17) Oguri S, Matsuo J, Hayashi Y, Nakamura S, Hanawa T, Fukumoto T, et al. Ciliates promote the transfer of the gene encoding the extended-spectrum β -lactamase CTX-M-27 between *Escherichia coli* strains. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(3): 527-30.
- 18) Okubo T, Matsushita M, Ohara Y, Matsuo J, Oguri S, Fukumoto T, et al. Ciliates promote the transfer of a plasmid encoding *bla*_{NDM-5} from *Escherichia coli*, isolated from a hospital in Japan, to other human pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 49(3): 387-8.