



# 東京大学農学部公開セミナー 第46回

## 私たちの暮らしと微生物

### 講演要旨集

~~~~~ プログラム ~~~~~

【 開会の挨拶 】

13:35 ~ 14:25

#### 食の安全を脅かす微生物

附属食の安全研究センター

教授

関崎 勉

【 休憩（10分） 】

14:35 ~ 15:25

#### 海洋微生物が作る毒と薬

水圏生物科学専攻

教授

松永 茂樹

【 休憩（10分） 】

15:35 ~ 16:25

#### 食品中の微生物でより健康に

~ 免疫調節の話を中心に ~

附属食の安全研究センター

准教授

八村 敏志

【 閉会の挨拶 】

司会 准教授

戸塚 護

|   |   |                             |
|---|---|-----------------------------|
| 日 | 時 | 2014年6月21日(土) 13:30 ~ 16:30 |
| 場 | 所 | 東京大学弥生講堂・一条ホール              |
| 主 | 催 | 東京大学大学院農学生命科学研究科・農学部        |
| 共 | 催 | (公財)農学会                     |

# 食の安全を脅かす微生物

附属食の安全研究センター 教授 関崎 勉

## 1．身の回りの雑菌と食中毒細菌

本公開セミナーが開催される6月といえば食中毒のシーズンである。そこで、今回は、身の回りに存在する様々な微生物の中から、食の安全を脅かす微生物、特に、食中毒を起こす微生物と食中毒防止、さらに、私たちが現在研究対象としている豚レンサ球菌について、最新の研究成果を紹介する。

私たちの身の回りには雑菌または腐敗菌は、それらが食品に混入し数が増えれば食品が腐る。腐れば普通食べることはないし、腐っていなければ食べても大丈夫である。しかし、食中毒菌の多くは、菌の数は少なく食品が腐っていなくても食中毒を起こすので、臭いを嗅ぐだけでは判断できない。

## 2．近年の食中毒と原因食品

厚生労働省の食中毒統計で近年最も患者数が多いのは、ノロウイルス食中毒である。細菌では、平成8年に約1万5千人の患者を記録した腸管出血性大腸菌O157、同じ年に1万7千人近い患者が記録されたサルモネラ属菌の患者が多い。食中毒の死亡者数も、平成8年から平成25年までで、腸管出血性大腸菌が37名（うち平成23年ユッケ事件で7名、平成24年白菜浅漬け事件で8名）、サルモネラ属菌では19名となっている。この他、一般消費者にあまりなじみはないが、カンピロバクターも多くの患者数を記録している。腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌、カンピロバクターの主な原因食品を見ると、牛肉、牛レバー、鶏肉、鶏レバーなど畜産物である。

## 3．食品はどこで汚染されるか、食材だけが原因か。

腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌、カンピロバクターは、牛、鶏、豚などのウンチから検出される。ウンチにこの菌がいても、動物は病気にならないので、検出するのは難しく、ウンチからホルモン、レバー、肉、あるいは井戸水、河川泥、肥料を汚染し、野菜類にも汚染が広がり食中毒を起こす。サルモネラ属菌では鶏卵の汚染もあり、日本の場合、5,000個から20,000個に1個の鶏卵から検出されたというデータがある。したがって、汚染された肉や卵から調理器具や他の食材に汚染を広げないこと、冷蔵保存・調理したらすぐに食べるなど細菌を増やさないこと、これらの細菌は熱に弱いので、しっかり加熱して食べるという食中毒防止三原則を守れば、ほとんどは防げる。

一方、腸管出血性大腸菌感染症は3類感染症であるため、食品との関連

が認められない症例も届け出が必要である。その結果、食中毒よりはるかに多くの感染者数が記録され、さらに、その患者周囲には、症状を出さずに菌を便に排出する無症状保菌者も多く存在する。特に、高齢者や若齢者は発症し易いが、中間層の6割くらいは無症状保菌者である。主な集団食中毒の内訳では、野菜や漬物など様々な原因食品が含まれ、発生場所は、保育所、介護老人福祉施設のような若齢者、高齢者が集団生活し、ユッケやレバー刺しなどの生食が出ない場所である。これらを総合すると、働き盛りの家族が外で腸管出血性大腸菌に汚染された食品を食べて、無症状保菌者となる。その家に若齢者や高齢者がいれば、食品や日常生活品を介して感染する。そして、保育所や施設に行くと他者に感染を広げると想像できる。そこで、前出の三原則に加えて、外食での注意と調理・食事前の手洗いも重要になる。

#### **4．牛レバー刺し禁止から豚レバー刺しの出現！**

平成23年ユッケ食中毒事件を受けて、生食用牛肉に対する規格基準と牛レバー刺し販売禁止令が施行された。食べ物というのは、一度味を覚えてしまうと、禁止されても食べたくなる。その結果、闇レバー刺しや、家庭での市販レバーの生食など、これまで以上に危険な行為が出現している。さらに、元来生食してはいけない豚肉・豚レバーまで販売されるようだ。豚を生で食べてはいけない理由が十分に知られていないためだと思われる。そこで、豚に潜在する可能性のある病原体の中でも、豚レンサ球菌について紹介する。

#### **5．豚レンサ球菌の恐ろしさと最近の研究成果**

豚レンサ球菌は、健康な豚の体内にも生息する菌だが、時として豚に髄膜炎などを起こす。本菌はヒトにも強い病原性を示し、髄膜炎、敗血症、劇症型感染症などを起こす。日本ではこれまで少なくとも14名の患者が確認され、うち2名は死亡している。近年は、アジア諸国で豚肉を感染源とした多数の患者が出ており、食の安全の面からも注目されている。健康な豚の場合、子豚で30~40%、成豚で50~60%から本菌が分離できたとう成績がある。平成20年に香港の研究者が、市販豚肉から豚レンサ球菌遺伝子が検出されたと初めて報告した。昨年、私たちも日本の市販豚肉の調査で、高率に本菌の遺伝子を検出し、日本でも豚肉等から感染する可能性があることが分かった。

私たちは、本菌による豚の心内膜炎とその病原因子である莢膜に関して研究している。莢膜が無いと本菌は体内で白血球に食べられて死んでしまうが、心内膜炎の病変部には莢膜が無い菌が多いこと、莢膜が無いのは偶然起こった突然変異によること、突然変異する遺伝子によっては菌が自殺すること、血小板や組織への接着性が亢進すること、莢膜が無い菌がいると莢膜がある菌も一緒に接着しやすいことなどを見出した。これらの成績から、莢膜のある菌と無い菌が協力しあって一つの病気を起こすという仮説を立てた。

# 海洋微生物が作る毒と薬

水圏生物科学専攻 教授 松永 茂樹

## 1. フグ毒はどこから来るのだろうか

日本人にとって最も身近な海洋生物毒はフグ毒であろう。遺跡調査などから、日本人が古来からフグを食べていたことが分かっている。トラフグやマフグなどの食用フグでは、筋肉（身）に毒は含まれず、肝臓や卵巣が有毒である。肝臓や卵巣に毒が濃縮されるわけだが、蓄積する毒量には著しい個体差がある。もし、フグ毒がフグ自身によって生産されるのなら、同じ種のフグ（例えばトラフグ）なら、どの個体であっても、それぞれの組織に含まれるフグ毒の量の個体差は小さいことだろう。毒含量に著しい個体差があることから、フグ毒はフグ自身によって作られるわけではないことが、十分予想される。

さらに、フグ毒はフグだけから見つかるわけではない。フグ毒の形は複雑でユニークなため、特別な化学反応が繰り返されないと作ることはできない。そのようなフグ毒が、トゲモミジガイというヒトデやスベスベマンジュウガニというカニからも見つかっていて、陸生の両生類のイモリやある種のカエルにも含まれる。生物の系統樹で、このように離れた位置関係にある生物に同じ物質が含まれることは、共通の生産者の存在または食物連鎖による毒の生物間の移行によらなければ説明できない。陸にいるイモリとフグなどの海洋生物は捕食関係にはなり得ないため、共通の生産者が存在すると考えるとなじつすが合う。さらに、水槽で養殖するとフグは毒を持たない。そこで、どのような環境中にもいるバクテリア（細菌）に白羽の矢が立てられ、フグ毒を含む生物に共存するバクテリアが詳しく調べられた。その結果、フグや毒ガニから分離された数種のバクテリアの培養液からフグ毒が検出されたため、フグ毒はバクテリアが生産することが定説となっている。しかし、フグ毒を高濃度で含有するイモリからはバクテリアが検出されず、フグ毒に関する謎は、まだ、多く残されている。

## 2. カイメンに含まれる貝毒、オカダ酸とアザスピラシド

近年、貝毒による食中毒のニュースが新聞の社会面をにぎわすことは少なくなかった。貝が毒化しなくなったからではなく、定期的なモニタリング調査（抜き取り試験）により、毒化した貝が出荷されないよう注意が払われているからである。少量の貝を食べただけで激しい下痢をひき起こす種類の貝毒（下痢性貝毒）があり、その原因物質はオカダ酸である。ディノフィシスと

いうプランクトンがオカダ酸を生産することが分かっている。二枚貝は海水中の浮遊生物を濾過して食べるため、ディノフィシスが発生している海域の二枚貝はすべてオカダ酸を含むようになる。

オカダ酸はクロイソカイメン *Halichondria okadai* から最初に発見された有毒物質である。カイメンも二枚貝と同様に、海水中の懸濁物を捕捉して餌とするため、クロイソカイメンの生息域にオカダ酸を含む微生物がいて、その生物からオカダ酸が移行すると考えると、筋が通る。しかし、クロイソカイメンと隣接して生息するナミイソカイメンやムラサキカイメンにはオカダ酸は含まれない。したがって、単純にプランクトン起源とは考えにくい。

アザスピラシドはヨーロッパで近年大きな問題になっている貝毒で、これも、プランクトンが生産する。幸い、わが国沿岸ではこの化合物を原因とする二枚貝の毒化に関する報告はない。演者らが行っているカイメン由来の抗腫瘍物質に関する研究において、奄美大島で採取したカイメンから、がん細胞の増殖阻害物質としてアザスピラシドが単離された。オカダ酸の場合と同様、カイメンに含まれるアザスピラシドがどこから来るのか、まだ、分かっていない。

### 3. カイメンの抗腫瘍性物質とアオバアリガタハネカクシの毒

演者らは、八丈島で採取したカイメン *Theonella swinhoei* からオンナミドという、がん細胞の増殖阻害物質を単離した。オンナミドは、もともとは、琉球大学の比嘉教授らが沖縄本島の恩納村で採取した同種のカイメンから発見した物質である。オンナミドの化学構造はアオバアリガタハネカクシという甲虫の毒ペデリンとよく似ている。

アオバアリガタハネカクシには 1 種類だけのバクテリアが共生していて、それがペデリンを生産することが証明され、どのような経路で作られるのか（生合成経路）も分かっていた。一方、カイメンの体内には 100 種類以上のバクテリアが共生している。そこで、まずは、カイメン中のバクテリアの混合物の中にペデリンの生産経路があるか否かを調べたところ、実際に生合成経路が存在することが確かめられた。ついで、カイメンの共生微生物の中で多数を占める数珠状につながったバクテリア (*Entotheonella*) を分離し、そのゲノム解析を行った。その結果、このバクテリアの遺伝子中にオンナミドの生合成遺伝子が存在することが判明した。また、*Entotheonella* の遺伝子中には、およそ 30 種類の特異成分の生産に関与する生合成遺伝子が含まれることが分かった。現時点では、*Entotheonella* を培養できる条件は見つかっていない。今後、培養条件の確立や、大腸菌などを用いた生合成遺伝子の発現などが実現すれば、カイメンに含まれる有用物質の供給源となることが期待される。

# 食品中の微生物でより健康に

## ～ 免疫調節の話を中心に～

附属食の安全研究センター 准教授 八村 敏志

### 1. はじめに

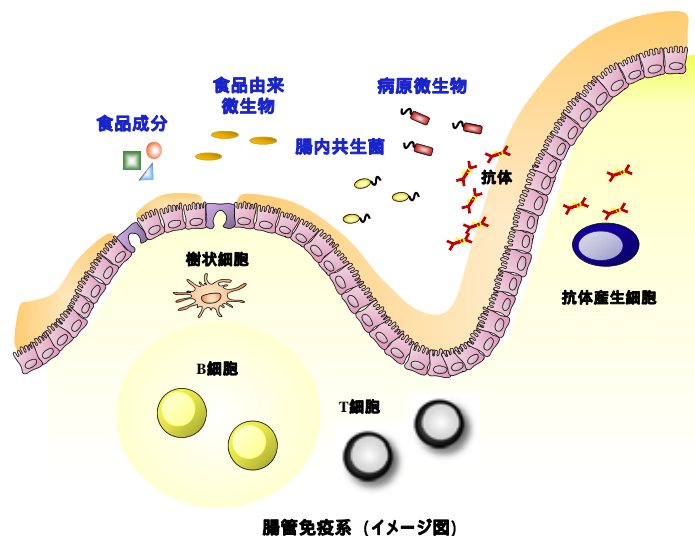
私たちの食べる食品中には病原性微生物以外にも微生物が存在する。むしろ、微生物を利用して食品を作製している場合があり、ヨーグルト、お酒、漬物、味噌、醤油等の発酵食品がこれにあたる。これらの食品中の微生物はからだの様々なはたらきに影響し、健康を増進する作用もあることが分かっている。また、微生物を積極的に摂取して、健康を増進することも試みられてきており、このような微生物はプロバイオティクスと呼ばれる。これらの微生物の効果について、その免疫調節機能を中心に紹介したい。

### 2. 病原微生物も食品中の有用微生物も腸内共生菌も免疫系に認識される

病原微生物から私たちを防御するのが免疫系である。食品中の病原微生物は、消化管より侵入するため、私たちの消化管は栄養吸収の器官であるだけでなく、最大級の免疫器官ともなっている。さらに、私たちの腸にも 100 兆個とも言われる膨大な腸内共生菌が存在し、これらも腸管免疫系に認識される。もともと免疫系は微生物を特に認識し、これに対し応答しやすいと言える。プロバイオティクスや発酵食品中のよい生理効果を有する微生物も、この免疫系により認識される。

### 3. 私たちの「腸管免疫系」と腸内共生菌と食品中の有用微生物

上述のように腸管は実は巨大な免疫器官であり、樹状細胞やリンパ球（T 細胞、B 細胞）といった免疫担当細胞が多数存在する（図；イメージ図となっており、実際の組織構成とは異なる）。そして、腸管免疫系では、感染防御を担う抗体（IgA 抗体等）や T 細胞（Th17 細胞等）が産生され、また一方



で、食品成分等に対して過剰な応答を抑制する T 細胞（制御性 T 細胞）も誘導される。そして、腸管免疫系は腸内の共生菌により大きな影響を受けている。すなわち、腸内共生菌が無いと、腸管免疫系は正常に発達できず、また上で述べたような機能がいずれも不全になることが知られる。

こうした免疫調節を介して、腸内共生菌は、様々な形で私たちの健康に関わることが明らかになっている。一つの例として、アレルギーがあげられる。アレルギーとは、通常は無害の環境中の物質に対して、免疫系が過剰あるいは異常に応答し、様々な症状を引き起こす疾患であり、花粉症や食物アレルギー等が近年増加している。このアレルギーに関しては、例えばアレルギー児や後にアレルギーを発症する乳児は、その腸内共生菌の構成が非アレルギー児と異なることが知られている。

#### **4 . 食品中の微生物でより健康に**

アレルギーの発症と、腸内共生菌の関係が明らかとなってきたことを背景に、乳酸菌など経口摂取することができる微生物を利用して、アレルギーを予防、あるいは治療することが試みられ、皮膚炎や花粉症で一定の効果が報告されている。この中には発酵乳の効果についても報告されている。

また、乳酸菌の投与によって IgA 抗体分泌が促進され、感染防御能が強化される例がある。感染防御に関わる NK 細胞についても、特定の乳酸菌の投与で活性が増強される報告があり、発酵乳の飲用による活性増強も知られる。

これら食品中の微生物の作用機序は複雑である。菌体の免疫系への直接的効果、そして代謝産物の効果、あるいは腸内共生菌への影響も考えられる。また、発酵食品の場合は、食品中の他の成分の作用も加わる。

食品中の微生物について、免疫系を介した効果について述べてきたが、これ以外にも、健康を増進する効果が知られている。例えば、おなかの調子を整える効果も知られ、特定保健用食品として認められている。これは、腸内の有害菌の生育を抑制し、腐敗産物を減少させることによると考えられている。また、発酵乳において生産されるペプチドが血圧降下作用を有する場合も知られている。プロバイオティクスの炎症性腸疾患等の消化器疾患への臨床応用も試みられている。

#### **5 . おわりに**

このように、微生物を摂取することによるからだによい効果について明らかになってきた。その作用機序がより解明されることにより、個人個人に合ったより効果的な利用が可能になると期待される。

## プロフィール

せきざき つとむ  
関崎 勉

附属食の安全研究センター 食品病原微生物学研究室

### 主な研究活動

動物に潜む人獣共通病原細菌の病原遺伝子について研究を続けています。最近は特に、市販豚肉等の豚レンサ球菌汚染原因解明や、豚レンサ球菌症の病態形成に異なる性質の菌が協調して関わっている可能性を調べています。

まつなが しげき  
松永 茂樹

水圏生物科学専攻 水圏天然物化学研究室

### 主な研究活動

バクテリアやカビのような下等生物には、高等生物では認められない化学成分がしばしば含まれます。そのような成分の生産生物での役割は未解明ですが、医薬品の多くはそのような物質を起源とします。海洋生物にもそのような特異成分が種々含まれます。海洋生物から新しい特異成分を探しだし、その使い道を探っています。

はちむら さとし  
八村 敏志

附属食の安全研究センター 免疫制御研究室

### 主な研究活動

腸管免疫系の応答機構を解明し、その知見を利用して、食品の免疫調節機能により感染防御機能を高めたり、食物アレルギーを抑制することで、食の安全を高める研究に取り組んでいます。