

山口獣医学雑誌

第 37 号

2010年12月

山口県獣医学会

THE YAMAGUCHI JOURNAL OF VETERINARY MEDICINE

No. 37

December 2010

THE
YAMAGUCHI PREFECTURAL ASSOCIATION
OF
VETERINARY MEDICINE

山 口 県 獣 医 学 会

編 集 委 員 会

網本 昭輝 富田 正章 富永 潔
柳澤 郁成 山縣 宏*

(A B C 順 : *編集委員長)

寄 稿 者 へ

山口獣医学雑誌は、山口県獣医学会の機関誌として、毎年1回発刊される。雑誌は、獣医学と関連領域のすべての問題について、原著、総説、短報、記録および資料、等々を登載する。

原稿は、正確に書かれた日本文、英文のいずれでも受理するが、この場合、日本文原稿には英文要約を、英文原稿には日本文要約を添付すること。

原稿は、郵便番号 754-0002 山口県山口市小郡下郷1080-3、山口県獣医師会館内、山口県獣医学会事務局あてに送付すること。

THE YAMAGUCHI PREFECTURAL ASSOCIATION OF VETERINARY MEDICINE

EDITORIAL COMMITTEE

Akiteru AMIMOTO Masaaki TOMITA Kiyoshi TOMINAGA
Fuminori YANAGISAWA Hiroshi YAMAGATA*

(in alphabetical order : *Editor in chief)

The Yamaguchi Journal of Veterinary Medicine is published annually by the Yamaguchi Prefectural Association of Veterinary Medicine. The Journal provides original articles, reviews, notes, reports, and materials, which deal with all aspects of veterinary medicine and related fields. *The Yamaguchi Journal of Veterinary Medicine* assumes no responsibility for statements made by authors or other contributors.

NOTES TO CONTRIBUTORS

Manuscripts written in Japanese or English are accepted. The manuscripts in Japanese should be accompanied by summaries in English. All the manuscripts should be sent to the Editorial Office : *The Yamaguchi Journal of Veterinary Medicine*, The Yamaguchi Prefectural Association of Veterinary Medicine, 1080 - 3, Shimogo, Ogori, Yamaguchi - shi, Yamaguchi - ken 754 - 0002, Japan

山口獣医学雑誌 第37号 2010年

The Yamaguchi Journal of Veterinary Medicine No.37 December 2010

目 次

総 説

- ブルセラ感染の分子機構
度会雅久..... 1～12

症 例

- ユリ中毒により急性腎不全を呈した猫の1例
大黒屋勉・大黒屋有美.....13～18

食品衛生

- 腸管出血性大腸菌O157による食中毒（事例紹介）
堀切裕子・田中亚希子・大塚 仁・富田正章.....19～22

獣医学史

獣医学教育制度改革の未成65年余に想う——山口大学獣医学科の場合——

- 第1部 山口大学獣医学科の草創期
山縣 宏.....23～30

- 第2部 草創期の禍根とその余燼. 獣医学部にならなかった原因. (予報)
山縣 宏.....31～32

附 録

- 投稿規定.....33
山口獣医学雑誌編集内規.....34
会関係事業・刊行物 (奥付掲載ページ)

The table of contents in English may be found on the back cover.

総説

ブルセラ感染の分子機構

度会 雅久*

〔受付：2010年10月20日〕

REVIEW

MOLECULAR MECHANISM OF *BRUCELLA* INFECTION

Masahisa WATARAI

The United Graduate School of Veterinary Science, Yamaguchi University

1677-1 Yoshida, Yamaguchi-shi 753-8515, Japan

〔Received for publication : October 20, 2010〕

Brucella abortus, which is a facultative, gram-negative, intracellular pathogen, is the etiologic agent of brucellosis, a widely distributed zoonosis. The establishment of chronic infection depends on the ability of brucellae to survive within phagocytes. Intracellular survival and replication are key virulence features of *Brucella*, because mutants defective for these attributes are also avirulent. A key aspect of the virulence of *Brucella* is to successfully bypass the bactericidal effects of phagocytes, and their virulence and chronic infections are thought to be due to their ability to avoid the killing mechanisms within host cells. The molecular mechanisms and genetic basis for its intracellular survival and replication, however, are not understood completely.

The mouse model, particularly that using the non-pregnant mouse, has been used extensively to study some aspects of the pathogenesis of brucellosis. While brucellosis is known to primarily affect the reproductive tract in the natural host and has been much studied, little is known regarding the cellular and molecular mechanisms of *Brucella* infection in the pregnant mouse. This review focuses on current knowledge about the mechanisms of *Brucella* infection in mouse model.

Key words : *Brucella* infection, mouse model, molecular mechanism.

はじめに

ブルセラ (*Brucella*) 属は、主たる宿主に基づいて、*B. abortus* (牛)、*B. melitensis* (山羊)、*B. suis* (豚)、*B. canis* (犬) などの6菌種に分類されていた。現在、種間での生化学的、遺伝学的類似性が高いことから、1菌種 (*B. melitensis*) にまとめられている。しかし、病原性や宿主特異性が異なることから、混乱を避けるため、旧学名の使用も許されている。本稿では旧学名をそのまま用いることとした。

ブルセラ属菌はグラム陰性の短桿菌で人獣共通感染症であるブルセラ症の原因菌である。ヒトではマルタ熱、波状熱を引き起こし、罹患者のうち約5%は中枢神経症状を伴う神経ブルセラ症 (neurobrucellosis) を発症すると言われている¹⁾。一方、動物においては流産を引き起こすが、ヒトにみられるような発熱等の症状は乏しく、症状の

* 山口大学大学院連合獣医学研究科・教授

〒753-8515 山口市吉田1677-1 E-mail:watarai@yamaguchi-u.ac.jp TEL/FAX : 083-933-5831

みによる診断はほぼ不可能である。菌は胎盤において著しい増殖が認められる。ブルセラ症は我が国ではヒトおよび動物ともに稀な疾病であるが、動物における感染は世界中で認められ、ヒトへの感染源となっている。感染動物から製造された乳製品が主な感染源となり、地中海沿岸の地域を中心とした欧州・中東諸国において現在でもなお散発的な流行があり、問題となっている²³⁾。日本では家畜のブルセラ症は清浄化された状態にあるが、イヌのブルセラ症は認められる。ブルセラ属菌のうち、イヌへの感染は*B. canis*, *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*で知られているが、原因菌はほとんどの場合*B. canis*である。ブルセラ症はイヌの繁殖・飼育において多大な経済的損失を招いており、人への感染例も報告されているが、波状熱のような重篤な例はまれである。

ブルセラ症の自然感染は経口、経皮、交尾、粘膜感染など全ての経路で成立し、動物間のみならず感染動物から人への感染もほぼ同様の経過による。流産胎子、胎盤、悪露、精液、乳汁に大量の菌が存在し感染源となる。特に汚染した飼料、飲水などを健康家畜が摂取すること、流産後子宮からの悪露が畜舎を汚染することによって隣接家畜が感染する。また、人では直接流産患畜を取り扱う機会のある獣医師、飼養管理者、乳業関係者などの感染例がある。菌は乳汁中にも排泄されることから公衆衛生上重要な疾病でもある。

ブルセラ属菌はバイオセーフティーレベル3に属し、ヒトへの感染は10~100の菌数で成立すると言われている。病原性としては、マクロファージ内で増殖することが最大の特徴であり、IV型分泌機構(VirB蛋白質群)の変異株ではマクロファージ内増殖能を欠くことが明らかとなっている²⁴⁾(Fig. 1)。このブルセラ属菌のVirB蛋白質群は*Agrobacterium tumefaciens*のT-DNA分泌に関与するVirB蛋白質群と相同性があり、病原因子を分泌している可能性が考えられているが、未だその同定には至っていない⁴⁾。すなわち、ブルセラ属菌の病原因子およびブルセラ症の発症機構はほとんど明らかにされていない状況である。

家畜における流産は畜産業における経済的損失を招き、これを防御する手段を見出すことは安定した畜産物の供給に不可欠である。特に感染症を起因とする流産のメカニズムはほとんど解明されておらず、基礎的研究を踏まえた流産防止法を構築することが必要である。ブルセラ属菌感染による流産の機構は実験動物によるモデル系が存在しないため全く解明されていなかった。そこで我々は、感染症に起因する流産のメカニズムを解明するために、マウスにおけるブルセラ属菌感染を利用した実験動物感染モデルの構築を行った¹⁰⁾。マウスにおいて流産が引き起こされる条件を詳細に検討し、分子レベルにおける流産および胎盤感染機構の解明を目指している。

キーワード：ブルセラ感染、マウスモデル、分子機構。

1. 細胞内寄生菌のマクロファージへの侵入

マクロファージ等の貪食細胞は病原体あるいは死細胞等の異物を取り込み、消化する機能を有する。これは細胞性免疫の最初のステップであり、取り込まれた異物がファゴソームに包まれ、このファゴソームとリソソームが融合することによって成立する。ところが、いくつかの細胞内寄生菌はこのマクロファージによる消化を回避するためにファゴソームとリソソームの融合を阻止し、その後細胞内で増殖する。あるいはファゴソームとリソソームが融合したとしてもその中で消化されず、耐えて生き残ることができる。このメカニズムは未だ不明な点が多いが、感染成立のための重要な現象であると考えられる。

細胞内寄生菌の感染機構を解明するため、これまでに細胞内で増殖出来ない変異株の分離に多くの労力が費やされてきた。しかし、マクロファージ内増殖を病原性の一つの指標とした場合、病原性のない変異株も野生株と同様にマクロファージに取り込まれる。マクロファージの取り込み(ファゴサイトーシス)に注目すると、病原株と非病原株を区別することはできなかつ

たのである。その結果として、菌の感染機構におけるファゴサイトーシスはあまり注目されていなかった。ところが、Marcus A. Horwitzの研究グループにより、マクロファージがレジオネラ菌(*Legionella pneumophila*)の取り込みを行う際に細胞膜表面に存在する分子の選別が引き起こされることを発見した⁵⁾。すなわちファゴソーム内の膜上には特定の分子が局在し、その他の分子は排除される。彼等はこの現象をメンブレンソーティング(membrane sorting: 膜選別)と名付けた。しかしながら、病原株と非病原株におけるメンブレンソーティングの差異が不明確だったため、菌の感染機構における意義を示すことはできなかった。それから数年後、レジオネラ菌の病原株と非病原株におけるメンブレンソーティングの差異が明確にされ、病原株はマクロファージに受動的に取り込まれるのではなく、むしろ能動的に侵入すると考えられるようになった。このメンブレンソーティングにリピドラフトの関与が示されたことにより、その後の研究が大きく進展しつつある²⁴⁾。

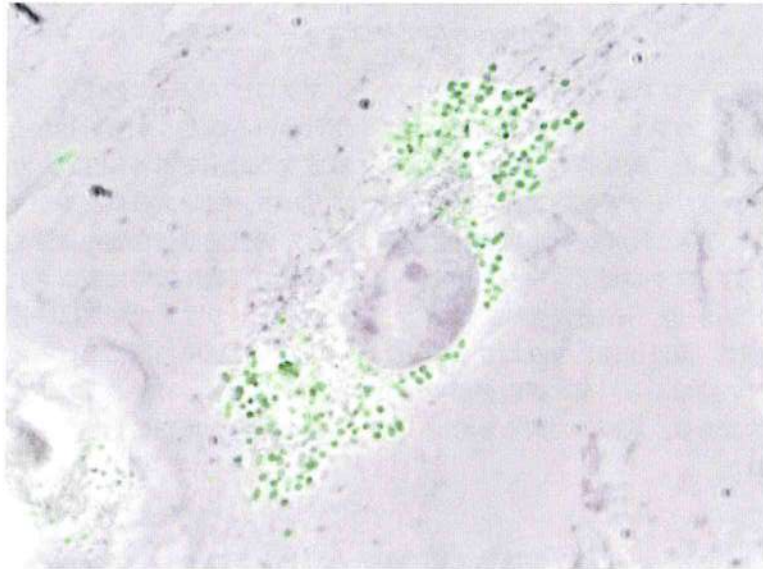


Fig. 1 マウスのマクロファージ内で増殖する *B. abortus*. 感染細胞を位相差顕微鏡で観察した像. 緑色に示されているのが *B. abortus*.

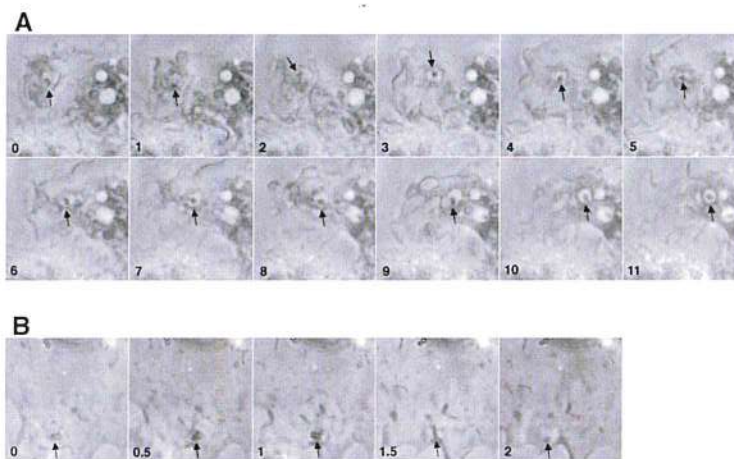


Fig. 2 *B. abortus* のマクロファージへの侵入過程. 野生株 (A) と VirB4 変異株 (B) をマクロファージに感染させ, 位相差顕微鏡で連続的に観察した. パネル内の矢印は菌, 数字は撮影した時間 (分) をそれぞれ示す.

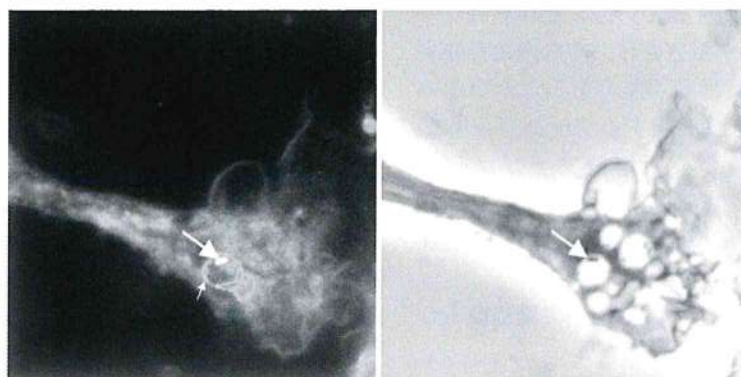


Fig. 3 *B. abortus* の形成したマクロピノソームにおけるコレステロールの集積. 感染15分後のマクロファージにおいて, マクロピノソーム内の菌 (大矢印) と集積したコレステロール (小矢印) を示す (左図). 右図は同視野の位相差像.

2. *B. abortus* のマクロファージへの侵入

野生株とIV型分泌機構の一つである*virB4*遺伝子の変異株のマウス骨髄由来マクロファージへの侵入を位相差顕微鏡で経時的に観察した。野生株の場合、比較的広い範囲に及ぶ膜のラッフリングと細胞表面を泳ぐ様に移動する菌が認められる。これが数分間続いた後、非常に大きなファゴソーム（マクロピノソーム）の形成が観察される (Fig. 2)²⁰。一方、*virB4*変異株ではこのような現象は認められず、菌は迅速にマクロファージ内に取り込まれる。この結果から、菌の細胞表面での移動は野生株に特異的であり、病原性に何らかの関係があるものと推察された。

マクロピノソーム形成後、メンブレンソーティングが行われるかどうか検討したところ、リビドラフトを構成する分子であるGPIアンカー型蛋白質、スフィンゴリピド、コレステロールがマクロピノソーム上に集積し、膜貫通型蛋白質が排除された (Fig. 3)。ブルセラ属菌の細胞侵入時に観察されるマクロピノソームおよびリビドラフトの形成は一過性であり、リビドラフトの関与は感染初期における限られた時期に認められた。すなわち、リビドラフトを形成する細胞侵入経路が菌の細胞内増殖に重要であると考えられる²⁰。

3. 病原体の細胞侵入とリビドラフト

脂質分子は同一細胞膜上で一様に混ざっているのではなく、不均一に存在する、すなわちドメインが形成されているということが明らかになってきた^{14,19}。さらに特殊な脂質によって形成されるドメインには、様々な機能蛋白質が含まれ、ドメイン自身が膜輸送やシグナル伝達などの大切な機能の発現に関わっていることが示唆されている。このドメインはリビドラフトと呼ばれ、細胞膜上に存在するプラットフォームとして定義づけられている。最近になって、種々のウイルス、

細菌および原虫の感染、特に細胞内寄生する病原体の細胞内侵入にリビドラフトが関与することが報告されている⁷。これらの病原体の細胞侵入に関与する病原体側因子および宿主細胞側受容体（レセプター）は個々の病原体によって異なるが、細胞侵入時にリビドラフトの形成が共通して認められることには何らかの意義があるのではないかと考えられる。リビドラフトが病原微生物感染のゲートウェイとしての役割を持つことが示唆され、その重要性が注目を浴びている。

4. リビドラフトを介した *B. abortus* の細胞侵入

菌の細胞侵入時にメンブレンソーティングが起こり、菌はリビドラフトを介して細胞内へ侵入する。この侵入経路をたどらない*virB4*変異株は細胞内で増殖することはできない。この時、もし*virB4*変異株がリビドラフトを介して細胞侵入した場合、細胞内で増殖することは可能だろうかという疑問が生ずる。野生株と*virB4*変異株を別々の蛍光色素で標識し、それぞれが識別できる条件下で、両株を混合して同時にマクロファージに感染させたところ、野生株の形成したファゴソームはリソソームとの融合が阻害され、その内に存在する*virB4*変異株はある程度増殖可能であることが認められた¹⁹。これは野生株が形成するファゴソームが*virB4*変異株も増殖可能な“増殖型ファゴソーム (replicative phagosome)”であると考えられ、リビドラフトを介したシグナル伝達により形成される可能性が示唆された。

逆に野生株がリビドラフトを介さないで細胞侵入し

た場合どうなるだろうか。マクロファージをphorbol myristate acetate (PMA) で処理すると、高頻度にマクロピノソームが形成される。PMAによって誘導されたマクロピノソームにはリビドラフトの集積は認められず、メンブレンソーティングは起こらない。この条件下で野生株を感染させると、一定の頻度でPMAによって誘導されたマクロピノソーム内に菌が取り込まれ、リビドラフトを介さない細胞侵入が成立する。この場合、野生株を含むファゴソームにおいてもリソソームとの融合が認められ、おそらく菌は細胞内で増殖できないものと思われる¹⁹。菌の細胞侵入時に認められるメンブレンソーティングはファゴソームとリソソームの融合に関与する分子をファゴソーム膜上から排除する作用があると考えられる。しかし、菌が細胞内で増殖するにはこれだけでは不十分で、リビドラフトを介したシグナル伝達による増殖型ファゴソームの形成が必要であると推察される。

5. *B. abortus* の細胞内増殖におけるリビドラフト形成阻害剤の効果

1) コレラトキシンBサブユニット

コレラ菌 (*Vibrio cholerae*) の産生するコレラトキ

シンのBサブユニット (CTB) はリビドラフトの構成分子の一つであるGM1ガングリオシドに特異的に

結合することが知られている¹⁵⁾。CTBで処理したマクロファージに*B. suis*を感染させると、細胞侵入と細胞内増殖が阻害される¹⁶⁾。

2) ホスファチジルイノシトール・ホスホリパーゼC 細胞表面に存在するGPIアンカー型蛋白質はホスファチジルイノシトール・ホスホリパーゼC (PI-PLC) によって取り除くことができる。これを応用してマクロファージをPI-PLCで処理し、細胞表面のGPIアンカー型蛋白質を除去した後に菌の感染を行った。野生株の細胞侵入は処理したPI-PLCの濃度が上昇するに従って阻害されたが、*virb4*変異株では影響を受けなかった。この時、細胞内に侵入した少数の野生株はリソソームと融合し、細胞内で増殖することはできなかった。

6. マウスを用いた *B. abortus* 感染モデルにおける細胞膜コレステロールの役割

細胞レベルの実験系ではブルセラ属菌の感染にリポドラフトが関与することが示されたが、個体レベルの感染における役割は依然不明確であった。現在のところブルセラ属菌の感染モデル動物としてはマウスが一般的に用いられている。リポドラフトとブルセラ属菌の感染との関係を調べるために、我々はニーマンピック病C型 (NPC) のモデルマウスを用いて検討した²⁷⁾。NPCマウスのマクロファージではコレステロールがリソソーム内に蓄積し、*B. abortus*感染における細胞表面でのリポドラフトの形成および菌のマクロファージ

PI-PLCで処理したマクロファージでは菌の細胞侵入時にリポドラフトの形成は認められないことから、リポドラフトの形成を阻害することによって野生株の細胞侵入および細胞内増殖を阻害することができると考えられた²⁸⁾。

3) コレステロール除去剤

細胞内からコレステロールを取り除くサイクロデキストリン、ナイスタチンなどの薬剤でマクロファージを処理した場合において、PI-PLC処理と同様の結果が得られた。この結果からも、リポドラフトを介した菌の細胞侵入がその後の細胞内増殖に重要な役割を果たすことが考えられる²⁹⁾。

内増殖は認められない。正常マウスの腹腔内に 10^4 個の菌を接種すると10日前後で脾臓内での菌の増殖および脾腫が認められる。一方、NPCマウスでは脾臓内での菌の増殖および脾腫は認められなかった。また、マクロファージ内増殖能を欠くIV型分泌機構の変異株では菌の脾臓内増殖および脾腫は両マウスとも認められない。これらの結果から、*B. abortus*の個体レベルの感染においてもリポドラフトが重要な役割を果たしていることが示された。

7. リポドラフトに存在する分子と *B. abortus* の相互作用

リポドラフトの構成分子の一つであるGPIアンカー型蛋白質について注目し、*B. abortus*のマクロファージ内への侵入時における挙動を検討した。GPIアンカー型蛋白質に特異的に結合するaerolysinを蛍光色素で標識し、これをプローブとして用いて観察したところ、菌がマクロファージ表層を移動する際に、菌から伸びるテール状のGPIアンカー型蛋白質の凝集が観察された (Fig. 4)²⁸⁾。一方、GPIアンカー型蛋白質の一つであるCD48あるいはCD55の抗体を用いて免疫蛍光染色し同様に検討したところ、テール状の凝集は観察されなかった。以上のことから、テール状の凝集にはGPIアンカー型蛋白質全てが含まれるのではなく、ある特定のGPIアンカー型蛋白質が含まれる可能性が示唆された。いくつかのGPIアンカー型蛋白質に対する抗体を用いて検討を行ったが良い結果は得られなかった。ところが、GPIアンカー型蛋白質の一つである正常型プリオン蛋白質 (PrP^C) に対するモノクローナル抗体を用いて検討したところ、菌から伸びるテール状の凝集が観察された。これにより、菌の細胞侵入時に認められるGPIアンカー型蛋白質のテール状の凝集にはPrP^Cが含まれることが示された。

PrP^Cがどのようなメカニズムで凝集するのかその詳細は未だ不明であるが、PrP^Cの凝集にシャペロンが重要な役割を果たすことが示唆されている。その中でもHsp60がPrP^Cとの結合性が高いことが報告されている⁸⁾。Hsp60は大腸菌のGroELと相同性があり、ブルセラ属菌を含む種々の細菌が保有している¹⁷⁾。また、強い抗原性を示す蛋白質であることが知られており、*L. pneumophila*等の一部の細菌では菌体外へ分泌し、病原性との関係が示唆されている⁹⁾。*B. abortus*のHsp60も強い抗原性を持つことが認められた。さらに、*B. abortus*の野生株ではHsp60が菌体表へ分泌することが認められたが、*virB2*および*virB4*の変異株では菌体表層への発現は認められなかった。すなわち、IV型分泌機構を介して菌体表層へ分泌することが示唆された。しかしながら、IV型分泌機構を保有しない細菌においてもHsp60が菌体外へ分泌することが知られているため、*B. abortus*の場合、これまでに知られていないメカニズムによってHsp60が菌体外へ分泌し、IV型分泌機構を介して菌体表層へ分泌した病原因子と結合することによって菌体表層に発現している可能性も考えられる。

以上の結果から、菌体表層に分泌したHsp60が病原性に関与することが推察された。そこで、*B. abortus*のHsp60とPrP^{Sc}との結合をそれぞれ精製した分子を用いて*in vitro*の実験系で検討したところ、その結合性が認められた²⁸⁾。大腸菌のGroELを用いた*in vitro*実験では、GroELがリコンビナントプリオン蛋白質の凝集を促進することが示されている²⁹⁾。この凝集したリコンビナントプリオン蛋白質はプロテアーゼに対して抵抗性およびコンゴーレッド統合性を示し、 β -sheet構造が多いことが明らかとなった。これらの性状は異常型プリオン蛋白質 (PrP^{Sc}) と類似している。*B. abortus*の細胞侵入時に認められるPrP^{Sc}のテール状の凝集は一過性であり、大腸菌のGroELで示された現象とは異なる可能性もある。菌体表層に発現したHsp60がPrP^{Sc}の凝集を引き起こすか否か検討するために、乳酸菌の表層に*B. abortus*のHsp60を発現させ、これをマクロファージへ感染させた後PrP^{Sc}凝集の有無を確認した。Hsp60を発現した乳酸菌では菌体周囲にPrP^{Sc}の凝集が認められたが、テール状の凝集は観察されなかった。PrP^{Sc}のテール状の凝集にはHsp60とそれ以外の因子も関与することが示唆された²⁹⁾。乳酸菌の取り込み時にはファゴソーム上にリピドラフトの形成は認めら

れないことから、リピドラフトがPrP^{Sc}のテール状の凝集に何らかの役割を果たすことが推察される。これらのことから、マクロファージ表層のリピドラフトにおける*B. abortus*のHsp60とPrP^{Sc}との相互作用が菌の感染に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

この仮説を検証するために、PrP^{Sc}ノックアウトマウスを用いて感染実験を行った。PrP^{Sc}ノックアウトマウスのマクロファージでは*B. abortus*のマクロピノソーム形成は認められず、細胞内増殖も阻害された。さらに、PrP^{Sc}ノックアウトマウスの脾臓内における菌の増殖も正常マウスに比べ低下することが示された³⁰⁾。これによりリピドラフトにおける*B. abortus*のHsp60とPrP^{Sc}との相互作用が菌の細胞内増殖およびマウスへの感染成立に不可欠であることが示された。これはPrP^{Sc}を介したシグナル伝達が増殖型ファゴソーム形成に関与しているものと考えられる。リピドラフトには種々のシグナル伝達に関与する因子が集合しているため、未だ同定されていない未知のシグナル伝達物質が増殖型ファゴソームの形成に関与していると推察される。今後さらなる解析を行うことによって、新たな知見が得られるものと期待される³⁰⁾。

8. マクロファージにおける *B. abortus* の細胞内輸送と増殖

ブルセラ属菌の細胞内侵入後の挙動は解析が進んでおらず、リソソームとの融合が阻害されること意外はほとんど明らかにされていない状況である。これまでに、*B. abortus*の形成するファゴソームが小胞体と相互作用することによって増殖型のファゴソームが形成されることが報告されている³¹⁾。ファゴソーム内で菌が増殖する場合、ファゴソーム膜をどこからか供給する必要があることは以前から想像されていた。増殖型ファゴソームを形成するために小胞体から膜成分を供給し、このメカニズムに*B. abortus*のIV型分泌機構が

必須であることが示された³¹⁾。また、ファゴソーム内で菌が増殖するための栄養が小胞体から供給されていることも想像され、菌の細胞内増殖における小胞体の役割が重要視されつつある。ファゴソーム膜と小胞体膜が融合するメカニズムは未だ不明であるが、菌の細胞侵入時に認められるメンブレンソーティングに関与する可能性もあり、リピドラフトにファゴソーム膜と小胞体膜の融合に関する分子が集積していることも想像される。今後、菌の細胞侵入機構と同時に細胞内増殖機構の更なる解析が必要である。

9. マクロファージ内増殖に関与するその他の細菌側因子

これまでにトランスポゾン等を用いた変異法によって細胞内増殖能を欠く変異株の分離が精力的に行われている^{11, 13)}。同定された因子のほとんどが菌の代謝や栄養要求に関するものであり、ブルセラ属菌特有の因子はほとんど同定されていない。これは栄養条件が非常に厳しいファゴソーム内の環境を反映していると考え

えられ、細胞内で菌が増殖するために、効率よく栄養を摂取する機構が備わっていることを示している。また、IV型分泌機構を介して分泌され、標的細胞に直接作用するエフェクターは未だ同定されていない。これらが同定されれば、ブルセラ属菌の感染機構の解析が大きく進展するものと期待される。

10. 感染性流産のマウスモデル

ブルセラ属菌の細胞内増殖とブルセラ症の最も特徴的な症状である流産には密接な関係があると考えられている。しかし、明確な証拠は提示されていない状況

であった。我々は細胞レベルで得られた研究成果を流産発生機序の解明に応用するために、妊娠マウスを用いた流産モデルの構築を試みた。

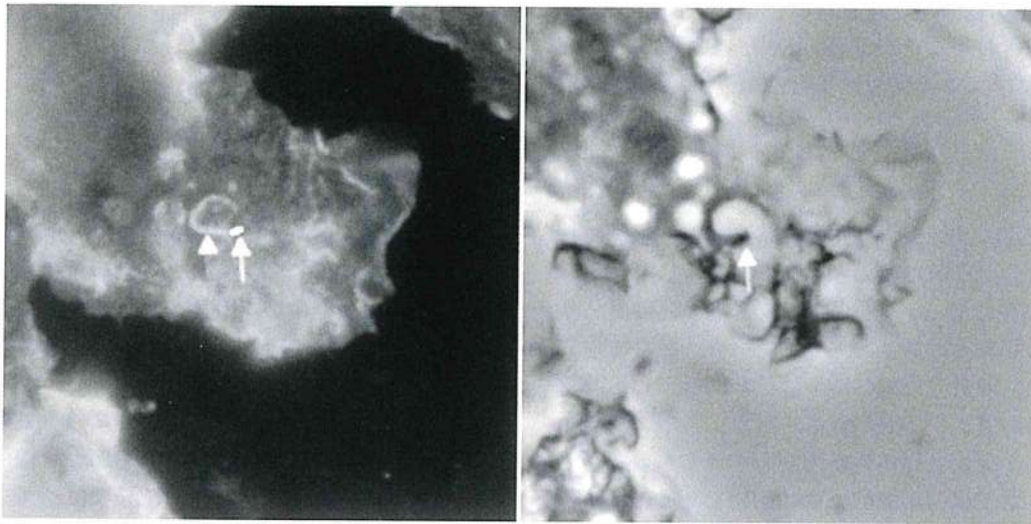


Fig. 4 GPIアンカー型蛋白質のテール状の凝集. 感染5分後のマクロファージにおいてテール状に凝集したGPIアンカー型蛋白質 (矢頭) と菌 (矢印) を示す (左図). 右図は同視野の位相差像.

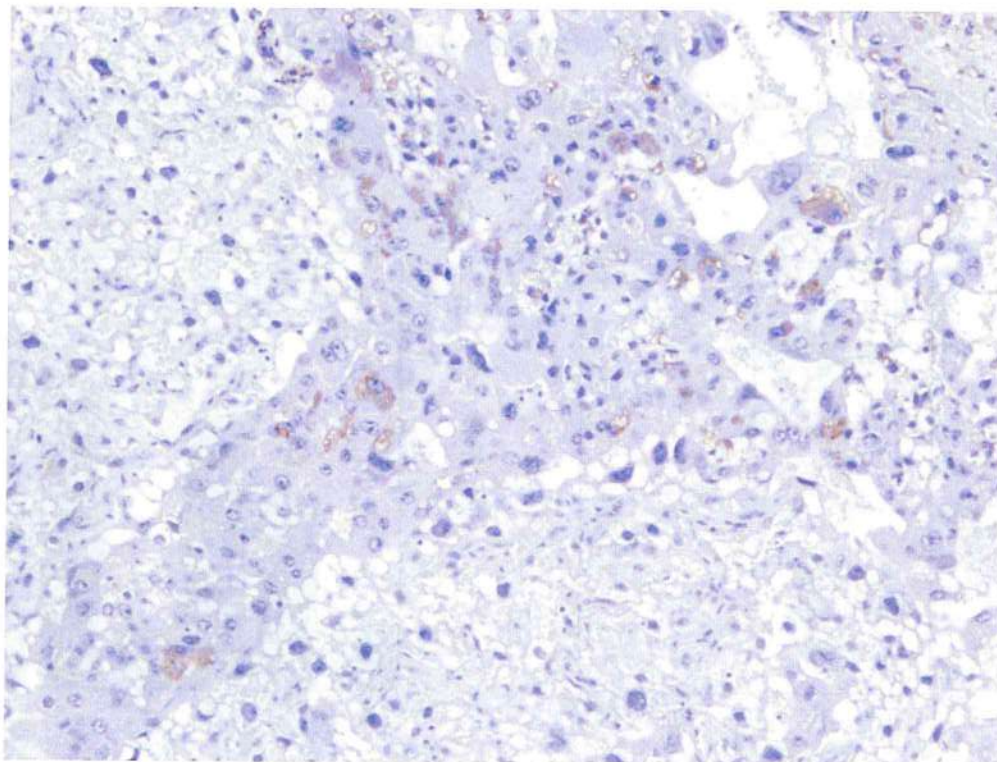


Fig. 5 *B.abortus* が感染した胎盤の病理組織像. 茶色に染色されているのが *B.abortus*. 栄養膜巨細胞に特異的に感染している.

菌感染による流産のマウスモデルを作成するために、妊娠3.5～14.5日後のマウスの腹腔内に菌を接種し、妊娠18.5日後に開腹し流産の有無を確認した。妊娠4.5日後のマウスに野生株を接種した場合、高率に流産が引き起こされることが認められた。妊娠3.5, 6.5, 9.5日後のマウスに接種した場合はほとんど流産は認

められず、妊娠14.5日後に接種したマウスでは流産は全く認められなかった。これにより、妊娠中のある一定期間（妊娠4.5日）に菌を感染させることにより、流産を高率に引き起こすことができることが明らかとなった¹⁰⁾。

11. 胎盤における菌の増殖

ブルセラ属菌は妊娠した動物に感染すると胎盤における菌の著しい増殖が認められる¹⁸⁾。妊娠していないマウスの腹腔に*B. abortus*を接種すると、脾臓における菌の著しい増殖が認められる²⁷⁾。一方、妊娠マウスにおいては、脾臓での菌の増殖は比較的低下し、胎盤における菌の著しい増殖が認められた。マウスモデルを用いても、家畜と同様の菌の動態を示すものと考えられ、ブルセラ属菌の標的臓器は胎盤であることが示唆された。ブルセラ属菌の胎盤での増殖および流産の誘発には胎盤中のエリスリトールが関与していることが古くから示されていた²⁰⁾。マウスの胎盤にはエリスリトールが非常に少ないため、マウスでは流産を引き起こさないと考えられていた。しかし、我々の解析結果から、マウスの胎盤中でも菌は著しく増殖し、流産

も引き起こされることが確認された。菌の増殖にエリスリトールが部分的に関与している可能性は十分考えられるが、胎盤中のエリスリトールの量によって菌の増殖および流産の有無が左右されていると考えるのは難しいと言える。

胎盤中で菌がどのように増殖しているのか確認するために、菌を感染させたマウスの胎盤を摘出し、病理組織学的に解析を行った。野生株では胎盤中の栄養膜巨細胞に特異的に感染することが認められた (Fig. 5) 一方、IV型分泌機構の構成因子の一つである*virB4*遺伝子の欠損株では、栄養膜巨細胞への感染は認められない。従って、栄養膜巨細胞への感染は菌の病原因子が関与しているものと推察された。

12. 菌の栄養膜巨細胞への感染と流産

菌の栄養膜巨細胞への感染と流産がどのような関係にあるのか明らかにするために、*B. abortus*の野生株

と*virB4*遺伝子の欠損株を用いて妊娠マウスへの感染実験を行った。その結果、野生株の感染では流産が認

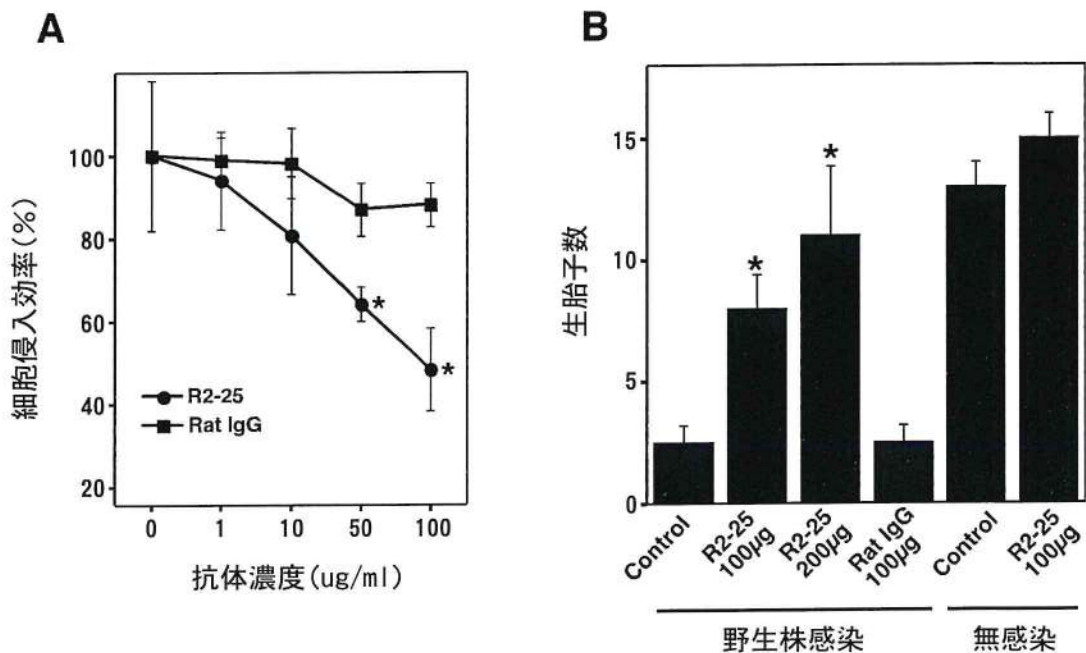


Fig. 6 モノクローナル抗体R2-25 (抗Hsc70抗体) による感染および流産阻害。
(A) *B. abortus* の栄養膜巨細胞への感染阻害。
(B) 妊娠マウスにおける流産阻害。

められたが、*virB4*欠損株では流産は認められなかった。このことにより、IV型分泌機構が栄養膜巨細胞への感染、そして流産の誘発に重要な働きをしていることが示唆された。IV型分泌機構そのものが宿主細胞へ何らかの働きをして、菌の感染成立に直接関与することも考えられるが、分泌機構と高い相同性があることから分泌される因子の方がむしろ重要ではないかと考えられる。おそらく、分泌された病原因子が栄養膜巨細胞に直接作用し、菌の感染に関与しているものと考えられるが詳細は不明である。

菌が栄養膜巨細胞へ特異的に感染することから、栄養膜巨細胞上にブルセラ属菌に対する受容体が存在するものと予測された。これを同定するために、マウス胎盤由来の栄養膜幹細胞を巨細胞へ分化させた培養細

胞を用いて検索を試みた。菌の感染を阻害するモノクローナル抗体の分離を行ったところ、有為に菌の感染および流産を阻害するR2-25抗体を分離することができた (Fig. 6A,B)。このR2-25抗体が認識する蛋白質の質量解析を行ったところ、heat shock cognate protein70 (Hsc70) を認識していることが判明した²³⁾。Hsc70は熱ショック蛋白質 (heat shock protein; Hsp) ファミリーに属する蛋白質として知られている。正常細胞においてHspは胞質内に局在していると考えられている。ところがHsc70がガン細胞の細胞表面に提示されていることが明らかとなっている。最近になって、胎児由来細胞の表面にもHsc70が存在することが示されたが、その意義は不明のままである。Hsc70がガン細胞の表面に提示されていることから、異物の認識、

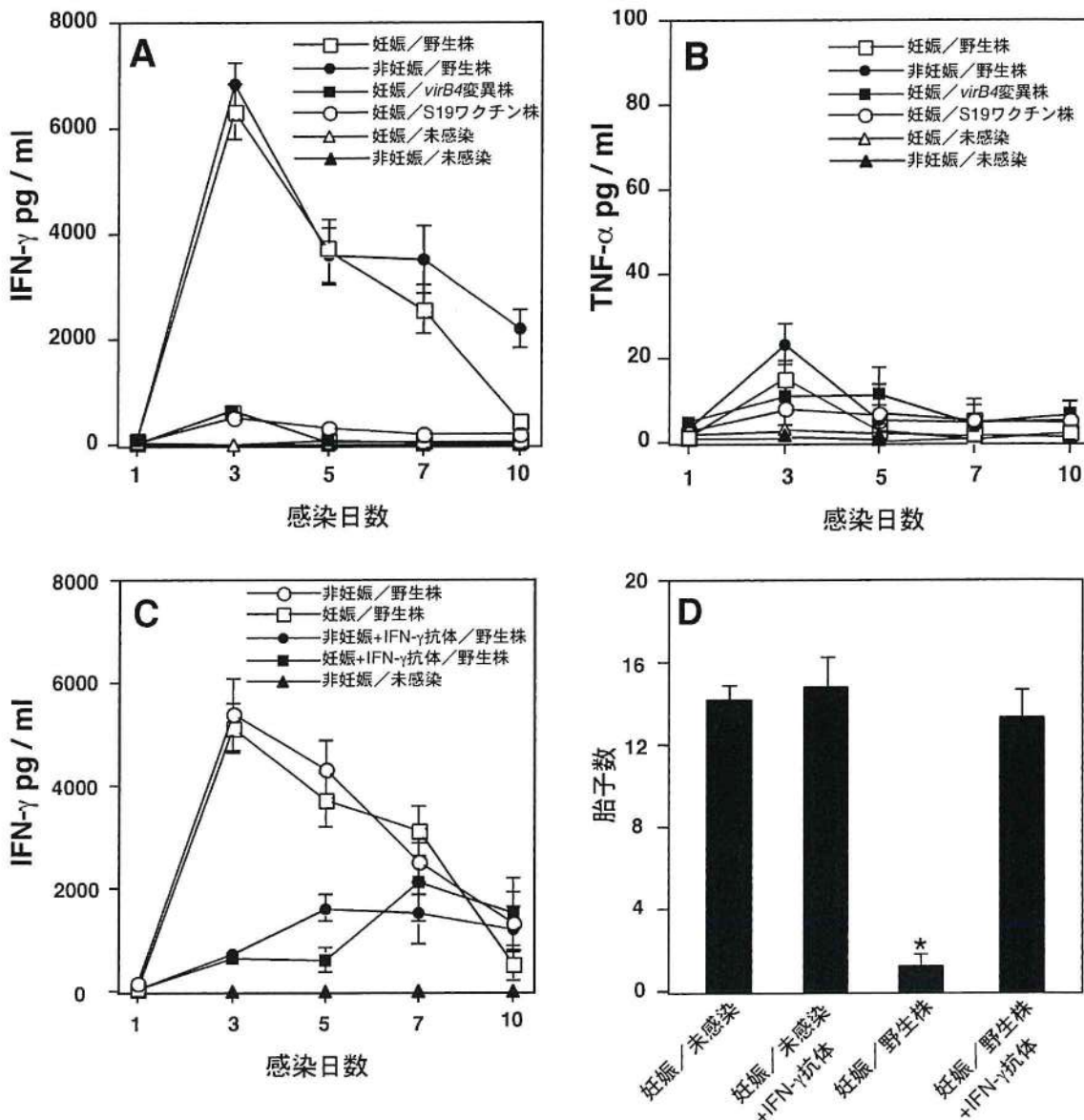


Fig. 7 感染マウスにおけるINF- γ の動態と流産。
 (A) 血中INF- γ 濃度。(B) 血中TNF- α 濃度。(C) 抗INF- γ 抗体を用いた中和。
 (D) 抗INF- γ 抗体投与による流産阻害。

自己と非自己の識別等, 何らかの免疫応答に関与することが想像される. Hsc70の発現は栄養膜幹細胞の表面に少なく, 巨細胞の表面には多い. 菌は幹細胞にはほとんど感染しないが, 巨細胞には多数の感染が認められる. また, 巨細胞のHsc70をノックダウンすると菌の感染は阻害され, 逆にHsc70を高発現させると菌の感染は増加する. 菌の感染はHsc70の発現量に依存しており, 細胞表面に存在するHsc70は菌の感染に重要な役割を果たしていると考えられる²³⁾. Hspはシャ

ペロンであり, Hsc70も種々の分子との結合が可能である. Hsc70は細胞外に存在する細菌を捕捉する機能を持っているのかもしれない. 栄養膜巨細胞はインターフェロン- γ (IFN- γ) 処理により活性化し, 貪食能を持つようになる. 胎盤における免疫応答の起点となる細胞とも考えられるが, 詳細は不明である. 今後, 細菌を一種の道具として用いることによって, 栄養膜巨細胞の免疫応答における機能, 細胞表在性Hsc70の機能が明らかにされるものと期待される.

13. 宿主免疫応答と流産

胎子は父親側の抗原も保有しているため, 母体にとっては一種の異物であるとも言える. この異物を排除しないために, すなわち流産を引き起こさないために母体内ではTh1免疫(細胞性免疫)が低く抑えられ, 逆にTh2免疫(体液性免疫)が優位になっていると考えられている. 一般的に細胞内寄生菌の感染防御にはTh1免疫が重要であるとされており, その意味で妊娠母体は細胞内寄生菌に対する抵抗性が妊娠していない個体に比べ低くなっているとも考えられる. 妊娠していないマウスにブルセラ属菌を感染させるとTh1免疫に関与するサイトカインの血中濃度が上昇し, 感染防御に貢献していることが明らかにされている²⁾.

妊娠母体におけるサイトカインの動態を検討するために, 妊娠4.5日後のマウスに*B. abortus*の野生株と*virB4*欠損株を感染させ, Th1サイトカインであるIFN- γ とTNF- α の血中濃度の測定を行った. 妊娠マウスに野生株を感染させると, 感染3日後にIFN- γ の上昇が認められ, その後日数が経過するにつれてIFN- γ の血中濃度は低下した(Fig. 7A). 一方, *virB4*欠損株の感染では野生株感染時に見られる様なIFN- γ の一過性の上昇は認められなかった. TNF- α もIFN- γ と同様の傾向を示したが, IFN- γ ほどの血中濃度の上昇は認められなかった(Fig. 7B). 以上の結果から, 菌感染によるIFN- γ の一過性の上昇が流産を引き起こす一要因である可能性が示唆された.

IFN- γ が直接流産に関与しているかどうか明らかに

するために, 菌感染前の妊娠マウスにIFN- γ に対するモノクローナル抗体を投与することによって血中のIFN- γ を中和し, 流産に与える影響について検討した. 抗IFN- γ 抗体を投与していないマウスでは野生株の感染により, IFN- γ の一過性の上昇と流産が認められた. 一方, 抗IFN- γ 抗体を投与したマウスでは, IFN- γ が中和されたため血中濃度の一過性の上昇は抑えられ, 流産も引き起こされることが示された(Fig. 7C,D). 妊娠マウスに抗IFN- γ 抗体のみを投与した場合, 胎子は正常に出産され妊娠維持に影響はないものと考えられた. これらの結果から, IFN- γ が菌感染によって引き起こされる流産に関与していることが示唆された. 妊娠母体においても細胞内寄生菌が感染した場合, Th1サイトカインが優位になり感染を防御しようとするシステムが働き出すものと考えられる. この時, 母体のTh1/Th2サイトカインのバランスが崩壊し, 妊娠の維持が阻害され流産が引き起こされる可能性があると考えられる. 本マウスモデルでは妊娠4.5日後に菌を感染させているため, IFN- γ の上昇が見られる感染3日後は妊娠7.5日後にあたる. IFN- γ は胎盤の形成を阻害することも報告されているため¹⁾, 菌感染によるIFN- γ の一過性の上昇により胎盤の形成が阻害され流産が引き起こされる可能性も考えられるが, 詳細を明らかにするためには更なる解析が必要である.

おわりに

細菌を一つの道具として用いることにより, 今まで知られていなかった病原微生物感染のゲートウェイとしてリピドラフトの新たな機能を探索できる可能性がある. また視点を変えると, 多くの病原体の感染にリピドラフトが共通に関与することから, リピドラフトを標的とした病原微生物の感染制御法が発見される可能性もある. ある一つの病原体の感染阻止に有効な手法が見出された場合, 他の病原体にも応用できるかもしれない. リピドラフトには種々のシグナル伝達に関わる分子が集積し, 多くの生命現象に関与する可能性がある. リピドラフト形成に関わる分子を標的とした薬剤あるいは感染制御物質の開発等が必要である. しかしながら, 細菌感染におけるリピドラフトの研究は緒についたばかりで, これらは今後の課題である.

妊娠マウスを用いたブルセラ属菌感染による流産モデルによって以下の点が明らかとなった. 1) 菌の細胞内増殖性と流産は密接な関係がある, 2) 菌の標的細胞は胎盤中の栄養膜巨細胞である, 3) Th1/Th2サイトカインの

バランスの崩壊が流産に関与する、の3点である。細胞内増殖性はブルセラ属菌の病原性と密接な関係があると想像されていたが、流産モデルが確立されたことによって明確な証拠を提示することができた。菌の標的細胞、Th1/Th2バランスの崩壊等、流産を引き起こす要因が断片的に明らかとなってきた。しかしながら、妊娠を維持する機構そのものが未だ不明な点が多いため、菌が妊娠維持機構のどの部分を破壊させ流産を引き起こしているのか詳細は不明である。研究を進める過程において、これまで明らかにされていなかった栄養膜巨細胞の機能そして妊娠維持機構の一端が明らかにされるものと期待される。

謝 辞

ここで述べられている研究のほとんどは著者が帯広畜産大学に在籍していた時に行われた研究である。当時、帯広畜産大学に在籍していた石黒直隆先生（岐阜大学）および堀内基広先生（北海道大学）に多大なるご支援を頂いた。また、妊娠マウスに関する研究は帯広畜産大学原虫病研究センターの鈴木宏志先生、基礎獣医学研究部門の古岡秀文先生との共同で行われた。

ここで述べられている研究の一部は生研センター新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業「生殖免疫を基盤とした流産・不妊の予防法に関する研究」により実施された。

参考文献

- 1) Ain, R., Canham, L.N. and Soares, M.J.: Gestation stage-dependent intrauterine trophoblast cell invasion in the rat and mouse: novel endocrine phenotype and regulation. *Dev. Biol.*, 260: 176~190. 2003.
- 2) Baldwin, C.L. and Winter, A.J.: *Macrophages and Brucella*. *Immunol Ser.*, 60: 363~380. 1994.
- 3) Celli, J., de Chastellier, C., Franchini, D-M., Pizarro-Cerda, J., Moreno, E. and Gorvel, J-P.: *Brucella* evades macrophage killing via VirB-dependent sustained interactions with the endoplasmic reticulum. *J. Exp. Med.*, 198: 545~556. 2003.
- 4) Christie, P.J. and Vogel, J.P.: Bacterial type IV secretion: conjugation systems adapted to deliver effector molecules to host cells. *Trend Microbiol.*, 8: 354~360. 2000.
- 5) Clemens, D.L. and Horwitz, M.A.: Membrane sorting during phagocytosis: selective exclusion of major histocompatibility complex molecules but not complement receptor CR3 during conventional and coiling phagocytosis. *J. Exp. Med.*, 175: 1317~1326. 1992.
- 6) Corbel, M.J.: Brucellosis: an overview. *Emerg. Infect. Dis.*, 2: 213~221. 1997.
- 7) Duncan M.J., Shin, J.S. and Abraham, S.N.: Microbial entry through caveolae: variations on a theme. *Cell. Microbiol.*, 4: 783~91. 2002.
- 8) Edenhofer, F., Rieger, R., Famulok, M., Wendler, W., Weiss, S. and Winnacker, E-L.: Prion protein PrP^{Sc} interacts with molecular chaperones of the Hsp60 family. *J. Virol.*, 70: 4724~4728. 1996.
- 9) Hoffman, P.S. and Garduno, R.A.: Surface-associated heat shock proteins of *Legionella pneumophila* and *Helicobacter pylori*: roles in pathogenesis and immunity. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 7: 58~63. 1999.
- 10) Kim, S., Lee, D.S., Watanabe, K., Furuoka, H., Suzuki, H. and Watarai, M.: Interferon-gamma promotes abortion due to *Brucella* infection in pregnant mice. *BMC Microbiol.*, 5: 22. 2005.
- 11) Kim, S., Watarai, M., Kondo, Y., Erdenebaatar, J., Makino, S. and Shirahata, T.: Isolation and characterization of mini-Tn5Km2 insertion mutants of *Brucella abortus* deficient in internalization and intracellular growth in HeLa cells. *Infect. Immun.*, 71: 3020~3027. 2003.
- 12) Kim, S., Watarai, M., Makino, S-I. and Shirahata, T.: Membrane sorting during swimming internalization of *Brucella* is required for phagosome trafficking decisions. *Microb. Pathog.* 33: 225~237. 2002.
- 13) Kohler, S., Foulongne, V., Ouahrani-Bettache, S., Bourg, G., Teyssier, J., Godfroid, J. and Liautard, J-P.: The analysis of the intramacrophagic virulome of *Brucella suis* deciphers the environment encountered by the pathogen inside the macrophage host cell. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 99: 15711~15716. 2002.
- 14) London, E. and Brown, D.A.: Insolubility of lipids in triton X-100: physical origin and relationship to sphingolipid/cholesterol membrane domains (rafts). *Biochim. Biophys. Acta.* 1508: 182~195. 2000.
- 15) Merritt, E.A., Kuhn, P., Sarfaty, S., Erbe, J.L., Holmes, R.K. and Hol, W.G.: The 1.25 Å resolution refinement of the cholera toxin B-pentamer: evidence of peptide backbone strain at the receptor-binding site. *J. Mol. Biol.*,

- 282: 1043~1059. 1998.
- 16) Naroeni, A. and Porte, F. : Role of cholesterol and the ganglioside GM(1) in entry and short-term survival of *Brucella suis* in murine macrophages. *Infect. Immun.*, 70: 1640~1644. 2002.
 - 17) Roop II, R.M., Price, M.L., Dunn, B.E., Boyle, S.M., Sriranganathan, N. and Schurig, G.G. : Molecular cloning and nucleotide sequence analysis of the gene encoding the immunoreactive *Brucella abortus* Hsp60 protein, BA60K. *Microb. Pathog.*, 12: 47~62. 1992.
 - 18) Samartino, L.E. and Enright, F.M. : Pathogenesis of abortion of bovine brucellosis. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 16: 95~101. 1993.
 - 19) Simons, K. and Toomre, D. : Lipid rafts and signal transduction. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 1: 31~39. 2000.
 - 20) Smith, H., Williams A.E., Pearce J.H., Keppie, J., Harris-Smith, P.W., Fitz-George, R.B. and Witt, K. : Foetal erythritol: a cause of the localization of *Brucella abortus* in bovine contagious abortion. *Nature*, 193: 47~49. 1962.
 - 21) Stockel, J. and Hartl, F.U. : Chaperonin-mediated *de novo* generation of prion protein aggregates. *J. Mol. Biol.*, 313: 861~872. 2001.
 - 22) Trujillo, I.Z., Zavala, A.N., Caceres, J.G. and Miranda, C.Q. : Brucellosis. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 8: 225~241. 1994.
 - 23) Watanabe, K., Tachibana, M., Tanaka, S., Furuoka, H., Horiuchi, M., Suzuki, H. and Watarai, M. : Heat shock cognate protein 70 contributes to *Brucella* invasion into trophoblast giant cells that cause infectious abortion. *BMC Microbiol.* 8: 212. 2008.
 - 24) Watarai, M., Derre, I., Kirby, J., Growney, J.D., Dietrich, W.F. and Isberg R.R. : *Legionella Pneumophila* is internalized by a macropinocytotic uptake pathway controlled by the Dot/Icm system and the mouse *Lgnl* locus. *J. Exp. Med.* 194: 1081~1095. 2001.
 - 25) Watarai, M., Makino, S. and Shirahata, T. : An essential virulence protein of *Brucella abortus*, VirB4, requires an intact nucleoside-triphosphate-binding domain. *Microbiology*, 148: 1439~1446. 2002.
 - 26) Watarai, M., Makino, S., Fujii, Y., Okamoto, K. and Shirahata, T. : Modulation of *Brucella*-induced macropinocytosis by lipid rafts mediates intracellular replication. *Cell. Microbiol.*, 4: 341~355. 2002.
 - 27) Watarai, M., Makino, S-I., Michikawa, M., Yanagisawa, K., Murakami, S. and Shirahata, T. : Macrophage plasma membrane cholesterol contributes to *Brucella abortus* infection of mice. *Infect. Immun.*, 70: 4818~4825. 2002.
 - 28) Watarai, M., Kim, S., Erdenebaatar, J., Makino, S-I, Horiuchi, M, Shirahata, T., Sakaguchi, S. and Katamine, S. : Cellular prion protein promotes *Brucella* infection into macrophages. *J. Exp. Med.*, 198: 5~17. 2003.
 - 29) Watarai, M.: Interaction between *Brucella abortus* and cellular prion protein in lipid raft microdomains. *Microb. Infect.*, 6: 93~100. 2004.

症 例

ユリ中毒により急性腎不全を呈した猫の1例

大黒屋 勉*・大黒屋有美*

〔受付：2010年12月10日〕

CLINICAL CASE

A CASE OF ACUTE RENAL FAILURE IN A CAT CAUSED BY LILY POISONING

Tsutomu DAIKOKUYA and Yumi DAIKOKUYA

*Misao Animal Hospital, 3-2-12 Yamate, Iwakuni-shi,
Yamaguchi-ken, Japan*

〔Received for publication : December 10, 2010〕

A 3-year-old Russian blue cat was brought in due to the depression since the previous day. The owner said that the cat had vomited yellowish green fluid once the day before. The cat was estimated to be over 5% dehydrated. The initial blood examination revealed serious azotemia. We judged the cat was suffering from acute renal failure, and gave it fluid therapy. However, anuria still continued the following 12 hours. The medication of dopamine and furosemide was applied to encourage urination. But it had no effect the next 12 hours. Mannitol was injected, but urinary production was not detected. At this moment the owner reported that the cat had eaten flowers and leaves of a lily a few days before. The cat proved to be suffering from lily poisoning. On the same day peritoneal dialysis was put into practice. The cat died the next morning. Our pathological examination detected acute tubular necrosis in both kidneys. The diagnosis was consistent with the past findings of the cases of lily poisoning.

Key words : Acute renal failure, Lily poisoning, serious azotemia.

3歳、去勢オスのロシアンブルー猫が、前日からの元気消失を主訴に来院した。稟告では、前日に1回のみ、黄緑色の液体を嘔吐したとのことであった。症例は、5%以上の脱水を呈していた。血液検査の結果、重度の高窒素血症が認められた。

急性腎不全として輸液療法を開始したが、12時間以内に尿の生成は認められなかった。このため、ドパミンとフロセミドによる利尿を開始したが、12時間が経過しても効果は認められなかった。マンニトールによる利尿を追加したが、尿の生成は認められなかった。この時点で、飼主より症例が数日前にユリの花と葉を食べていたという稟告が得られ、ユリ中毒と判明した。

同日、腹膜透析を行ったが、翌朝に死の転帰をとった。左右腎臓の病理組織検査においては、急性の尿細管壊死が認められた。これは、過去のユリ中毒の症例で認められた病理組織検査所見と一致するものであった。

キーワード：急性腎不全，ユリ中毒，劇症窒素血症。

1. はじめに

広く観賞用植物として栽培されているユリ属の植物は、猫に対して非常に強い毒性を持つことが知られている。毒性成分は特定されていないが、葉あるいは花の摂取により、急性かつ重篤な腎毒性が発症し、3から5日で死亡するとの報告がある¹⁾。今回、ユリ中毒による急性腎不全を呈した猫の1例に遭遇し、治療する機会を得られたので、その概要を報告する。

2. 症 例

3歳、去勢オス、ロシアンブルー猫 (Fig. 1)。前日より元気がなく、いつもより動作がゆっくりしているとの主訴にて来院。体重4.3kg (BCS4)、体温36.5°C (直腸温、触診ではもう少し高い印象)、皮膚脱水5%以上。同日、黄緑色の液体を1回嘔吐。通常は怒る性格だが、大人しく、前腹部の触診を嫌った。腹部レントゲン検査において、前腹部のディテイル低下が認められた (Fig. 2)。腹部超音波検査において、少量の液体貯留が認められた。左右の腎臓に器質的な変化は認められなかった (Fig. 3)。膀胱内には少量の尿が貯留していた。血液一般検査 (Fig. 4) において、BUN、Cre、Phosの顕著な上昇が認められたため、急性腎不全として、乳酸リンゲル液の輸液治療を開始した。同時に、制吐剤として、メトクロプラミド1 mg/kg/day CRI投与を開始した。加えて、制酸剤として、ラニチジン3.5mg/kg/BID IVの投与と、抗生物質として、アンピシリン20mg/kg/BID IVの投与を開始した。第2病日、輸液開始より12時間が経過した時点で、排尿が認められなかったため、尿道カテーテルを留置し、尿量のモニターを開始するとともに、ドパミン2 µg/kg/min CRI投与および、フロセミド2 mg/kg/TID IV投与による利尿を開始した。尿検査においては、重度の蛋白尿、尿糖、顆粒円柱が認められた (Fig. 5)。

また、尿培養においては、グラム陰性菌の *Stenotrophomonas maltophilia* が検出された。このため抗生剤

として、エンロフロキサシン5 mg/kg/SID SCの投与と、消炎剤として、プレドニゾロン2 mg/kg/SID SCの投与を追加した。第3病日、利尿開始より12時間を経過しても無尿の状態が続いたため、利尿効果を期待し、マンニトール0.5g/kgを5分以上かけてゆっくり静脈内投与した。この時点で、飼主より、庭のユリを食べていたという稟告が得られ、ユリ中毒と判明した。マンニトール投与後も、有効な尿の生成は認められず、腹水の増加が認められたため、腹腔穿刺を行い腹水の性状を調べた。腹水は淡黄色透明の漿液で、Cre=24 mg/dl、比重1.018、TP1.2を示し、沈渣(-)の変性漏出液であった (Fig. 6)。この時点で、内科治療による利尿は困難であると判断し、腹膜透析を行った。透析には生理食塩水を基本とした手製の透析液を使用した²⁾ (Fig. 7)。透析液は体温程度まで温め、留置針を通して140mlを腹腔内に投与し、45分後に回収した。投与した透析液のほぼ全量を回収することができた。回収した液の性状は、Cre=12mg/dl、比重1.013、TP6.0であった。上記の治療を行ったものの、症例は第4病日早朝に死の転帰をとった。飼主の承諾のもと、剖検を行い、左右腎臓を摘出し (Fig. 8)、病理組織検査を行った。腎臓の病理組織検査においては、近位尿細管上皮の多くに壊死が認められ、急性尿細管壊死との診断であった (Fig. 9)。また、標本上に明らかな炎症像は認められず、糸球体の変化は乏しかった。

3. 考 察

超音波検査における、急性糸球体腎炎の所見としては、腎臓の腫大に加え、腎皮質のエコー原性の増加 (高エコー性) が挙げられる³⁾。本症例の超音波検査所見において、腎臓に器質的な変化が認められなかったことは、組織に炎症が認められなかったことに加え、糸球体に変化が認められなかったことに、一致しているものと考えられた。病理組織検査において、尿細管基底膜が比較的保持されていた点は、中毒性尿細管壊死に特徴的な所見であり、虚血性尿細管壊死との鑑別点となることから、本症例がユリ中毒による急性尿細管壊死を罹患していたことが強く示唆された^{1), 4)}。また、尿細管基底膜は、尿細管上皮再生の足場となることから、機能回復の可能性が残されていることも示唆された³⁾。ユリ中毒による重篤な急性尿細管壊死に対する治療としては、透析が唯一の治療法とされている¹⁾。本症例においても、内科治療では期待する利尿効果は得られず、回復相までの維持として、早期に透析を開始することが治療の鍵を握るものと考えられた。現在、ユリ中毒を確定診断できる臨床検査は存在せず、飼主の稟告から判断するほかない。したがって、仮に猫において急性腎不全の症例に遭遇した際には、ユリ中毒を鑑別診断リストの中に加え、飼主に対して誤食の可能性を聴取することが、非常に重要であると考えられる。

4. 参考文献

- 1) 小動物臨床のための5分間コンサルト(第3版) Larry P.Tilley, Francis W.K.Smith,Jr, 監修 長谷川 篤彦, インターズー
- 2) 小動物の救急療法マニュアル Karol A.Mathews 訳 松川 明男 メディカルサイエンス社
- 3) Textbook of veterinary diagnostic radiology 4th edition Donald E. Thrall W.B. SAUNDERS COMPANY
- 4) BOVEE 犬の腎臓病学 訳 宮本 賢治, 監修 松原 哲舟, LLLセミナー

附図説明

- Fig.1 症例の外観
 Fig.2 腹部レントゲン検査所見. 前腹部においてディテイルの低下が認められた.
 Fig.3 腎臓の腹部超音波検査所見. 左右腎臓の大きさ, および構造に器質的な変化は認められなかった.
 Fig.4 血液一般検査所見.
 Fig.5 尿沈渣所見. 多量の顆粒円柱が認められた.
 Fig.6 穿刺により採取した腹水.
 Fig.7 自家製透析液の内容.
 Fig.8 摘出した腎臓の外観.
 Fig.9 腎臓の病理組織検査所見. 近位尿細管上皮の多くに壊死が認められたが, 糸球体に大きな変化は認められなかった.



腹部超音波検査

左腎臓-縦断

左腎臓-横断

③

血液検査

• ALB	2.7 g/dl	• LIPA	259 U/L
• ALKP	27 U/L	• PHOS	12.0 mg/dl
• AMYL	1300 U/L	• HCT	51.4 %
• AST	70 IU/L	• HGB	16.1 g/dl
• BUN	>130 mg/dl	• MCHC	31.3 g/dl
• Ca	7.7 mg/dl	• WBC	16.2 × 10 ⁹ /L
• CHOL	138 mg/dl	• PLT	281 × 10 ⁹ /L
• CK	202 U/L	• Na	130 mmol/L
• CREA	>13.6 mg/dl	• K	5.4 mmol/L
• GGT	1 U/L	• Cl	109 mmol/L
• GLOB	3.9 g/dl		
• GLU	176 mg/dl		

④

尿沈渣

低倍像

高倍像

⑤

腹水

- 淡黄色透明
- 漿液性
- 沈渣 (-)
- CREA 24mg/dl
- 比重 1.018
- TP 1.2



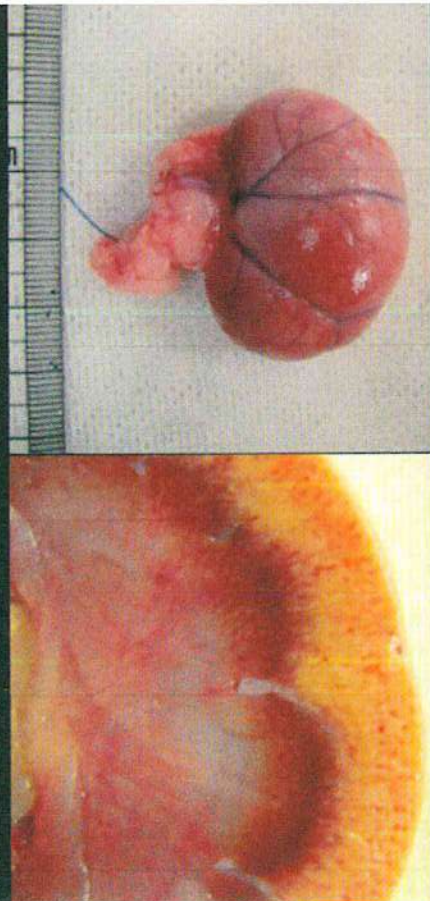
⑥

腹膜透析液

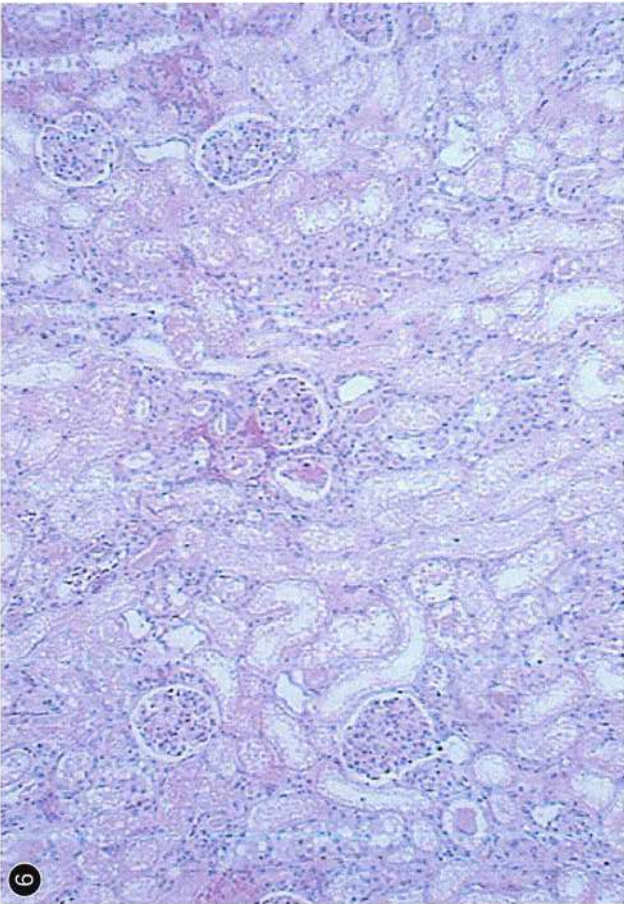
- 生理食塩水 500ml
- メイロン 6ml
- ヘパリン 1000IU
- 50%グルコース 50ml

7

腎臓の外観



8



9

食品衛生

腸管出血性大腸菌O157による食中毒（事例紹介）

堀切裕子¹⁾・田中亜希子¹⁾・大塚 仁²⁾・富田正章³⁾

〔受付：2010年11月30日〕

FOOD HYGIENE

OUTBREAK OF FOOD POISONING CAUSED BY GROUND BEEF PRODUCT “KAKUGIRI STEAK” CONTAMINATED WITH ENTEROHEMORRHAGIC *ECHEMORRHAGIC ECHERICHIA COLI* O157 : H7 (SLT I & II)

Yuko HORIKIRI¹⁾, Akiko TANAKA¹⁾, Hitoshi OTSUKA²⁾, and Masaaki TOMITA³⁾

1) Ube Health Welfare Center of Yamaguchi Prefecture 2-3-28 Tokiwa-cho, Ube-shi,
Yamaguchi-ken 755-0031, Japan

2) Hofu Health Welfare Center of Yamaguchi Prefecture 14-28 Ekinan-cho,
Hofu-shi, Yamaguchi-ken 747-0801, Japan

3) Yamaguchi Prefectural Institute of Environmental and Welfare Center
2-5-67 Aoi, Yamaguchi-shi, Yamaguchi-ken 753-0821, Japan

〔Received for publication : November 30, 2010〕

On August 23 and 24 2009, food poisoning caused by Enterohemorrhagic *Echerichia coli* O157:H7 (slt I & II) broke out at a restaurant in Hofu City, Yamaguchi Prefecture. Five people out of 13 in 4 groups, who consumed the same food, developed abdominal pain and diarrhea. Infection was associated with eating ground beef product “kakugiri steak” at the restaurant.

Enterohemorrhagic *Echerichia coli* was isolated from the same production lots which were kept at the implicated processing plant. The isolates from the five patients and the contaminated meat product “kakugiri steak” were analyzed by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE). The PFGE analysis revealed that all the isolates had identical patterns.

Key words : Food poisoning, *E.coli* O157, kakugiri steak.

1. はじめに

腸管出血性大腸菌O157（以下「O157」と記載）による食中毒は、患者数こそ多くないものの重症化する危険性もあることから注意が必要な食中毒のひとつである。

また腸管出血性大腸菌感染症としての一面ももち、感染症法に基づく3類感染症として、無症状病原体保有患者を含む症例の報告が、診断した全ての医師に義務づけられている。通常、報告があった場合、潜伏期間を考慮し、発症前2週間の遡り喫食調査を行っているところである。

今回、この調査を行うことによって、防府健康福祉センター管内の飲食店を原因施設としたO157食中毒であると断定できた事例があったので概要を紹介する。

キーワード：食中毒、腸管出血性大腸菌O157、角切りステーキ。

* 1) 山口県宇部健康福祉センター 2) 山口県山口健康福祉センター防府支所
3) 山口県環境保健センター

2. 食中毒発生の概要

(1) 事件の概要

平成21年8月23日及び24日に防府市内の飲食店で調理された食事を喫食した4グループ13名のうち、5名(4～19才)が下痢及び腹痛を主症状とする食中毒に罹患した。

当該施設は、決められたマニュアルに沿って調理・提供するフランチャイズ店であった。

- (2) 発生日月 平成21年8月26日～9月1日
- (3) 発生場所 広島市、広島県尾道市、山口県山口市及び岡山県倉敷市
- (4) 原因食品 角切りステーキ
- (5) 原因物質 腸管出血性大腸菌O157:H7 (st I & II)
- (6) 発病率 38.5%
- (7) 潜伏期間 66～173時間
- (8) 事件処理のためにとった措置 3日間の営業停止

3. 食中毒と断定するまでの経緯

- 平成21年8月28日 広島県より患者が利用していた飲食店として調査依頼があり調査したが、有症状等なし。ステーキを喫食していたが喫食ステーキの種類は不明。
- 平成21年9月2日 広島市より同様の調査依頼あり(患者2人)。患者は、当該飲食店でステーキを喫食しているが種類は不明。
- 平成21年9月4日 山口健康福祉センターより、当該飲食店で角切りステーキを喫食した者からO157が検出された旨の情報入手。
- 平成21年9月9日 倉敷市より、患者と疑われる者がいる旨の情報入手。患者は当該飲食店で角切りステーキを喫食。

4. 原因食品決定の根拠

患者の共通食が8月23日及び24日に原因施設で調理された角切りステーキのみであったこと。また、同系列の複数店舗においても、角切りステーキ喫食者から患者が発生していること。さらに、角切りステーキとして提供されたものと同一ロットの原料成形肉からO157が検出されたこと。

5. 原料肉(和牛入りサイコロステーキ:牛肉成形肉)

(1) 加工状態

オーストラリア産牛肉と和牛をスライス・ミキシング後充填成形加工(結着処理)後冷凍(-20℃)されていた。

(2) 包装状態及び表示

段ボール箱(外装に加工処理を行った旨及び食べる前に中心部まで十分な加熱が必要な旨の表示あり)の中に、ビニール袋(2kg:加工処理済み及び中心部までの十分な加熱の必要性表示なし)が4袋入りしており、加工場から段ボール単位で出荷されていた。

(3) 流通

加工場から物流拠点へ配送し、物流拠点で段ボール箱から袋を出し、ビニール袋を最小単位として仕分けを行い、各店舗へ配送されていた。

以上のことから、加工者がO157等による食中毒防止のため、処理した食肉に注意表示はしていたものの、ステーキ提供施設までこの情報が伝わっていなかったことがわかる。

(4) その他

加工場に保存されていた原料肉と同ロットのものからO157が検出され、食中毒患者から検出された菌株と遺伝子パターンが一致し、食品衛生法に基づく回収が命じられた。

6. 調理提供方法

仕入れ後、冷凍庫（-20℃）で保管し、翌日分の肉を冷蔵庫（3℃）内で一晚解凍しておく。

注文に応じ、鉄皿を電磁調理器にのせ、調理器の温度が270℃まで上昇しアラームが鳴ると、（鉄皿の温度は290～300℃）、鉄皿を調理器から下ろし木台にのせる。鉄皿にサラダオイルを薄くひき、角切りステーキ、もやし、インゲン、人参、ペッパーバターを盛り提供する。提供時、角切りステーキは、6面中1面のみしか加熱されておらず、わずか1分程度しか加熱されていなかった。

「お召し上がり方はわかりますか？お肉を返してよく焼いていただきましたら、ソースをかけてお召し上がり下さい。」と注意喚起後、箸1膳を提供し、提供後は客が自由に焼くシステムであった。また、調理マニュアルでは、調理時間は1分40秒とされていた。

調理マニュアルには、肉の焼けすぎと完全解凍に関する注意はあったが、十分加熱することに対して注意はなかった。また、提供時、箸は1膳のみしか付けていなかった。

7. 立ち入り調査等

(1) 施設

不備は認められず、管理良好であった。

(2) 従事者

健康の異常を訴えるものはおらず、検便でO157が検出された従事者もいなかった。

(3) 検査

患者便（5検体）、従事者便（5検体）、原材料（6検体）、ふきとり（6検体）についてO157の検査を行ったが、患者便の全てから原料肉と同一遺伝子パターンのO157が検出されたが、他からはO157は検出されなかった。

8. 今回の事例で認められた調理等にかんする問題点

- (1) 調理マニュアル作成にあつては、安全性を確保するため、マニュアルの妥当性を検証をした上で作成すべきであり、フランチャイズ店側も同様にマニュアル検証を行う必要があつたにもかかわらずされていなかったこと。
- (2) 原料肉が最小単位であるビニール袋で納入された場合、「処理を行った旨」及び「食べる際に中心部まで十分に加熱する旨」の表示がされていなかったため、調理従事者に周知できなかつたこと、納入時の最小単位にこの注意喚起の表示をするべきであつたこと。
- (3) 調理従事者に、結着処理されている肉の場合、安全性確保のため、中心部までの十分な加熱（75℃、1分以上）が必要であるという認識がなかつたこと、調理従事者への衛生教育の必要性を感じた。
- (4) 提供時には、角切りステーキ側面6面中1面のみしか加熱されていなかったこと。
1面のみ加熱し、提供後、鉄板の余熱で、肉の最も温度の低い部分を75℃以上にすることは難しいと考えられる。
- (5) 提供時、箸を1膳のみしか添えていなかったが、少なくとも、ステーキの焼面を変えるための箸（生肉用）と喫食する時の箸（加熱調理済用）の2膳をそえるべきであつたこと。
- (6) 注文後、提供までの時間をいかに短くするかということにこだわりすぎ、安全性の確保ができなかつたこと。
- (7) 消費者に対し、処理済みの肉の場合、喫食時に中心部までの十分な加熱（75℃、1分以上）が必要であることの啓発が不十分であつたこと。

9. まとめ

この事例は、医師からO157検出の報告があつた場合、通常行われている発症前2週間の遡り調査を行った結果、食中毒であると断定されたもので、遡り調査の必要性を改めて痛感させられる事例であつた。

施設監視時、施設基準や管理運営基準については、調査・助言・指導を行っているが食の安全確保のためには、活用されている調理マニュアル等の妥当性についても確認していく必要があると考えられる。

また、食品取扱業者に対し、肉の加工処理、調理時の加熱の意義及び必要性、表示の見方等について再教育して

いかなければならないと強く感じた。さらに、消費者に対し処理済みの肉を喫食する場合、中心部までの十分な加熱が必要だということを普及啓発していく必要があると考えられた。

獣医学史

獣医学教育制度改革の未成65年余に想う

——山口大学獣医学科の場合——

第1部 山口大学獣医学科の草創期

山 縣 宏*

〔受付：2009年12月20日〕

VETERINARY HISTORY

A RECOLLECTION OF THE LOST SIXTY-FIVE YEARS OF THE REFORM
OF VETERINARY MEDICAL SCIENCE EDUCATION SYSTEM

A CASE OF THE DEPARTMENT OF VETERINARY MEDICINE,
YAMAGUCHI UNIVERSITY

PART 1: THE BURGEONING YEARS OF THE DEPARTMENT OF VETERINARY
MEDICINE, YAMAGUCHI UNIVERSITY

Hiroshi YAMAGATA D.M., B.V.M.

〔Received for publication : December 20, 2009〕

Yamaguchi Veterinary Medical College, which was founded in 1944, was renamed and changed in 1949 to the Department (Gakka) of Veterinary Medicine, Yamaguchi University, by the reform of the educational system immediately after World War II.

It is a surprise to find out that, during some 65 years since its birth, no comprehensive theses or reports about the school have been published. The sole publication is *Yamaguchi Juisen : Yamaguchi Daigaku Juigakka Hassho no Chi Kinenhi Konriyu Tenmatsu. Yowa* (A Tidbit : An Account of the Monument Erected at the Birthplace of Yamaguchi Veterinary Medical College and The Department of Veterinary Medicine, Yamaguchi University), which was prepared by this author and distributed to the guests at the unveiling ceremony of the monument in March 2001.

This author is convinced that the publication of an academic monologue pertaining to the history of this educational institution as a reference for the future generation is vital. Here he is contributing an article, which, based on the above mentioned material, includes some unpublished historical facts and revisions.

“Odd neglect” may be the only words that could describe the fact that no one else has written about the transition of this educational institution for more than 65 years since it was founded in 1944.

It may be said in this connection that the discussion and movement of the reform of veterinary medical science education began in autumn 1946, the year after the end of World War II. Even today, after more than 65 years, the reform is left

* 〒754 山口市小郡下郷山手下752

unfinished. In a way, the history of the Department of Veterinary Medicine, Yamaguchi University, may be an epitome of this general transition.

1944年設立された山口獣医専門学校が、第2次世界大戦（WWⅡ）後の教育制度改革によって、山口大学獣医学科に改称、移行したのは1949年である。

驚くべきことに、草創期から今日まで65年余、歴史変遷について公刊された論文、文献は1篇も無い。絶無である。印刷物としては、学舎発祥の地に建立された記念碑の除幕式当日の配布資料として、筆者が執筆した1篇“山口獣医専・山口大学獣医学科発祥の地記念碑建立顛末、余話”が、唯一あるのみである。

筆者は、このたび、この教育機関の歴史変遷について、学術的資料として正式に公刊し、後世に遺すことが不可欠と思惟し、前記の配布資料を基盤に、未記載の史実を補足、加筆した1篇を寄稿する。

1944年の機関創立後65年余、歴史と変遷について、誰一人執筆する者が存在しなかった事実は、“奇異”の一語に尽きる。

因みに、日本の獣医学教育制度改革についての論議と動きは、第2次大戦敗戦翌年の1946年秋に始まったが、以来65年余経た今日でも未完了である。この流れは、山口大学獣医学科の歴史の変遷と軌を一にするものでもある。

1. プロローグ

山口大学獣医学科の前身である山口獣医専門学校は、敗色日毎に深まる第2次世界大戦（WWⅡ）末期の1944年（昭和19年）4月、山口県小郡町（現、山口市）下郷に創立された。以来、通算65有余年、半世紀以上の星霜を閲した。

因みに、第Ⅱ次世界大戦末期、敗戦直前の1944年、小郡町が町財政窮乏のとき、高等教育機関設置を熱望し、獣医専門学校創立に巨額の地元負担金70万円〔2010年（平成22年）の時価換算概算約1,120億円（日本銀行下関支店に拠る）〕を支出した史実は、これまで殆んど全く知られていない。当時の小郡町長（秋本春三氏）、町議会、町民の高邁な理想、視点、熱意と心意気を、永遠に語り伝えてくれる知られざるエピソードとして感銘ひとしおである（別項）。〔図1〕

2. 山口獣医専創立の目的、背景

端的に言って第Ⅱ次世界大戦終結まで、日本の国家社会機構において、獣医師の必要数は、戦時、平時の時代背景に左右されてきた。とりわけ1937年（昭和12年）の日中戦争以降、陸軍の組織強化拡大は、騎兵、砲兵、輜重（輸送）、等々の兵科において、常備現役軍馬150万頭（最終増強予定計画500万頭）を擁し、軍馬の診療、防疫に陸軍獣医官の不足を招来した。同時に国内では、農山村において、蛋白食料としての家畜、労役用の家畜の診療、防疫に当る獣医師の枯渇に直結

した。

さらに1939年（昭和14年）法律改正に拠り、獣医師免許下附条件が、旧制大学、高等専門学校獣医学科卒業者に規定され、いっそう獣医師不足に拍車を加える事態となった。国家として、獣医師を必要とすること“夏季炎暑の候に氷雪を欲す”の比どころではなかったのである。このような国家的、社会的背景において山口獣医専の創立が企図され、実現した。

3. 学制改革と獣医学教育の関連

1945年（昭和20年）8月、日本は第Ⅱ次世界大戦に大敗して連合国に無条件降伏し、以後5年間余、連合軍総司令部（GHQ）の占領統治下に苦悶呻吟した。占領下、GHQ命令で、明治以来の教育制度、機構の改革が強制実施された。1949年（昭和24年）3月末を以て、日本の旧教育制度（小学校・中学校・高等専門学校・大学のいわゆる6・5・3・3制）が廃止された。代って、4月からアメリカ式の（小・中・高・大のいわゆる6・3・3・4）に移行した（医科、歯科

のみ6・3・3・2・4）が、このとき、旧制高等専門学校と旧制大学は統合同体化として、いわゆる“新制大学”に移行し現在に至っている。

占領軍、日本国の方針“1県1国立大学設置”が実行され、これに加えて全国凡そ駅弁当販売の都市に公立、私立の大学が乱立した。当時、有名な毒舌社会評論家の大宅壮一が“駅弁大学”と指稱、軽侮し、一世を風靡（ふうび）する流行語となった。昨日までの中等学校教諭が、今日は大学教授に発令、名刺をバラマ

ク世相の急変に、世人の軽侮、失笑を買う時代ともなつた。

以上、旧制から新制への改変、移行と現在への流れを把握して拙文を一読されることを希望する。

4. 山口獣医専創立に小郡町不滅の貢献

創立の原点において、知られざるエピソードを是非紹介しておきたい。

因みに、山口獣医専門学校設立の法律根基は、明治36年勅令 高等専門学校令に拠るものであるが、設立の財源は、昭和18年山口県通常県議会（昭和18年11月15日～18日・県知事：熊谷憲一、県議会議長：厚東常吉）で承認可決され、県負担金は、予算140万円

〔2010年（平成22年）の時価換算概算2,240億円（日本銀行下関支店に拠る）〕を建築費、経常費として支出決定した。これに対応して、地元小郡町（町長：秋本春三・当時）は設備費全額地元負担として、昭和19年1月10日の町議会において70万円〔2010年（平成22年）の時価換算概算1,120億円（日本銀行下関支店に拠る）〕の巨額の支出を議決した。〔図1〕

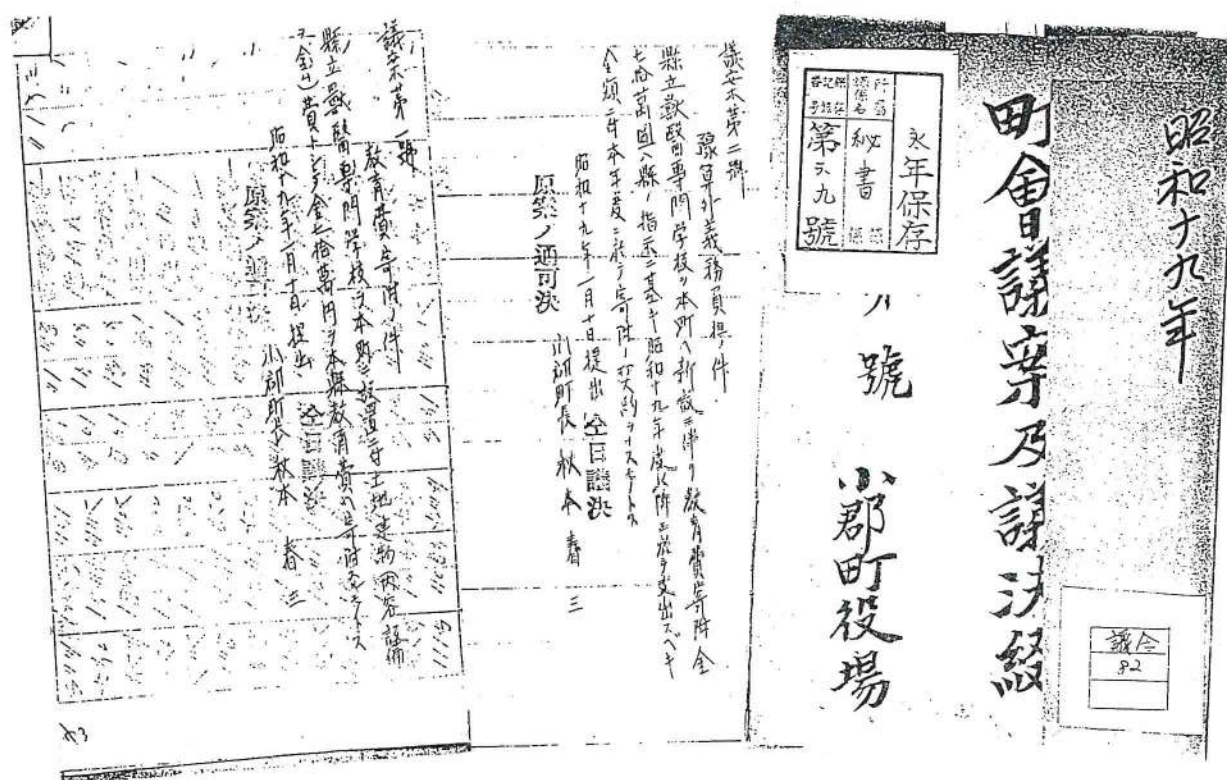


図1 1944年（昭和19年）の町議会議事録（写）
獣医専創立に巨額の町費を負担支出した小郡町議会の議事録に、当時の70万円の巨費（時価換算約1,120億円）の金額、町長名がある。敗戦直前の紙不足の時代で、一度使用済みの書類を廃棄せず、裏面を使っている。小郡町は、空爆や戦災焼失を免れたので、町議会の書庫に、この議事録が保管されていた。

地元には高等教育機関を設置しようとする、当時の町長、町会議員、町民の高邁な理想、熱意、覇気に深い感銘を覚えるものである。

このエピソードは、当時、地元に住んでいた筆者も知らなかったが、山口獣医専、山口大学獣医学科発祥の地記念碑建立に際しての基礎調査の過程で初めて判明した史実で、記念碑とともに、未来永劫に伝えられるべきものであろう。〔図2、図3〕

議会関係資料を提供して頂いた、山口県議会事務局及び小郡町議会事務局の御好意に深甚な謝意を表呈するものである。

山口獣医専の設立、発足当時、小郡町長秋本春三氏は、将来、単科の獣医科大学に拡充するプラン（校舎と土地は小郡町八方原を構想）を側近、町幹部に語っていたエピソードが古老の間に永く伝えられていた。

5. 山口獣医専創立、草創期のプロフィール

1944年（昭和19年）、山口獣医専が発足した時点の

山口県における高等教育機関は、表1の旧制高専校が



図2 記念碑の前面。小郡町の好意に抛り、町有地に設置されている。写真の左上、道路の左端に、聳立する楠の木が写っている。曾つてのグラウンドの南西角に当る。図4, 5, 6参照。



図3 記念碑背面の銘板。撮影時の板面水ぬれによる光線反射で右端の長府、吉田の字の写りがカスれている。

存在していた。日中戦争・大太平洋戦争の戦局の拡大推移と急迫化は、戦力増強に直結する理、工、医系教育機関の拡充、新設が国策として図られた。特に全国的に、工業、医学関係の高等専門学校が新、増設され、山口県では1939年（昭和14年）宇部高等工業学校、1944年（昭和19年）に山口医学専門学校（宇部市）及び山口高等獣医学校（小郡町）が新設された。

1944年（昭和19年）、創立発足時の校名、山口高等獣

医学校は、1944年の法律改正で、実業、技術系高等専門学校が全国一律に専門学校と改称することに合せて、1945年に山口獣医専門学校と改称した。（このとき山口高等商業学校は山口経済専門学校、宇部高等工業学校は宇部工業専門学校に改称している）。

山口獣医専は、旧制県立小郡高等女学校の校舎、敷地を接收し、発足時当座の仮校舎とし、校舎新築が計画、予定（小郡町八方原の田園地帯の土地）されていた。

表1 山口県の高等教育機関（明治36年勅令，高等専門学校令に基づく設立）
〔1949年（昭24）新制大学に移行改称直前まで〕

旧制高等，専門学校（創立年）	1944年（昭19）政令改正に拠り改称	1949年（昭24）移行改称して（新制）山口大学の学部学科構成
山口高等商業学校（官立） 1905年（明治38年）	山口経済専門学校	経済学部
山口高等学校（官立） 1919年（大正8年）	非改称	文理学部
宇部高等工業学校（官立） 1939年（昭和14年）	宇部工業専門学校	工学部
山口女子専門学校（県立） 1941年（昭和16年）	非改称	山口女子短期大学→山口女子大学→山口県立大学
山口医学専門学校（県立） 1944年（昭和19年）	非改称	山口県立医科大学→（国立移管）医学部
山口高等獣医学校（県立） 1944年（昭和19年）	山口獣医専門学校	（国立移管）農学部獣医学科
旧制高等・専門学校		新制大学



図4 北西方向からの校舎正面。講堂と南校舎屋根が見える。樹木3本のうち、左の松の巨木（根元の径80cmもあった）は南中庭に、中央の銀杏（いちちょう）の木は、管理棟宿直室と臨床教室の間の旧高女時代の調理実習室の横に立っていた。写真右端1/3の巨木の樹影は、用務員棟横の椎（しい）の木で、径約80cmもある巨木であった。この写真に入っていないが、右の方、グラウンドの南西角の楠の木は、現在も元の位置に聳立している。〔図6参照〕左側に写っていないが、北校舎がある。屋根，外観は南校舎と同一。写っていないが、正面右側が小郡町会議事堂，小郡町役場，正面左側に高木断食寮があった。前面の正門と玄関が写っているが、この建物は高等女学校時代は，作法，和裁，等々の教室でタタミ張りであった。獣医専となってから左側が事務局，右半分が器材庫，宿直室に供用された。この写真でみられるように，和風のこじんまりとした高等女学校の雰囲気はどこことなく，漂ってくる画面である。現在，前面の蓮（はず）田は埋め立てられ，個人住宅が建っている。昭和19～23年末頃の間は写真フィルムは戦災，敗戦後の日本では入手不可能で，この時期の写真は無い，フィルムは昭和24年に入ってヤミで漸く入手することができた有様であった。この写真は昭和18年夏頃の撮影（小郡高女同窓会誌より転写）

明治36年勅令高等専門学校令に拠るこの学校の卒業者は、無条件で下記の免許、資格を特典として下附又は取得することができた。

- ①学校名を冠する学士の称号
- ②無試験で獣医師免許証下附
- ③高等学校2級、中学校1級教諭（生物、理科、畜産、保健）免許

なおまた、戦時の特色として、国家が優秀な陸軍獣医官を早期に確保、育成する目的で、陸軍省給費の委託学生の制度があり、1期生に4名居たが、獣医界が旭日昇天の発展をする時代の所産であった。

因みにこの学校の入学試験は、戦時下、希望者が多く、第1期生は40人に1人、第2期生は60人に1人の激しい競争率であったエピソードがあり、町の古老の話題として長く語られていた。受験生も、遠くは宮城県、富山県、高知県、福井県、鹿児島県、等々、西日本一円から蟻集し、単科の獣医専門学校の高い人気を物語る証左でもあった。

第1期～5期生は、第Ⅱ次大戦敗戦後の国軍の組織、機構の解体による復員、編入学生がいた。彼等は、陸

海軍諸学校（海軍兵学校、陸軍士官学校、高等商船学校、陸軍幼年学校、等々）、高等師範学校、外地の医学専門学校、農林専門学校獣医学科、等々からの転入学、入試入学した人たちで、際立って優秀な人が多かった。学生の年齢差も大きく、3期生などでは17歳～25歳の開きがあった。

敗戦直前、直後の社会混乱、食料、生活用品物資の払底、欠乏、困窮の時代で仮校舎は有るものの、顕微鏡を初めとする凡ゆる医療設備、器材は殆んどゼロで、図書室の蔵書は、明治、大正、昭和初期の和・洋の古書100冊余の有様であった。敗戦直前に新設発足した学校の宿命とは言いながら、教科書も出版社の戦災、焼失、加えて用紙欠乏で全く無いため、講義でノートをとるのが普通であった。然し、学生は、高専校学生としてエリート意識も高く、新生高専校の覇気があり、小郡町民も高等教育機関の存在を誇りとして、獣医専学生を大事に扱ってくれたものである。敗戦国で、衣食住すべて枯渇欠乏の時代であったが、町の人々の心も温かく、古きよき大らかな時代でもあった。

小郡町が非戦災都市で被爆炎上しなかったため、山

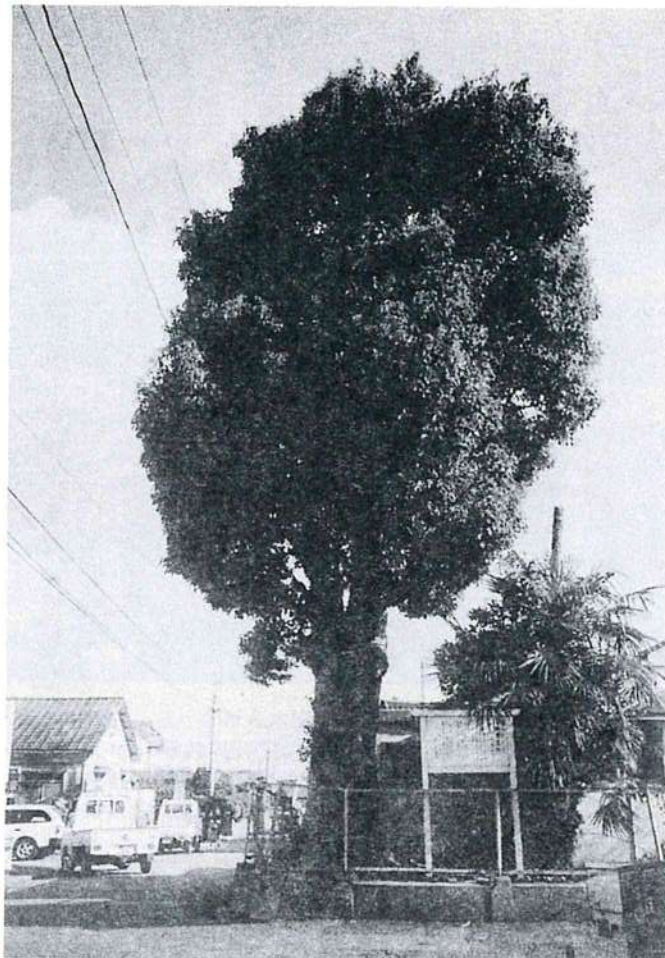


図6 山口獣医専がこの地にあったことを物語る唯一の物件が、この楠の木である。元グラントの南西角に現在も聳立している。

楠の木に接して背面の建物は新丁の公民館で約15年前に建った。木の直近右側の白い案内板は、長州藩のお茶屋（旅用泊所）跡を示すもので、楠の木とは無関係である。

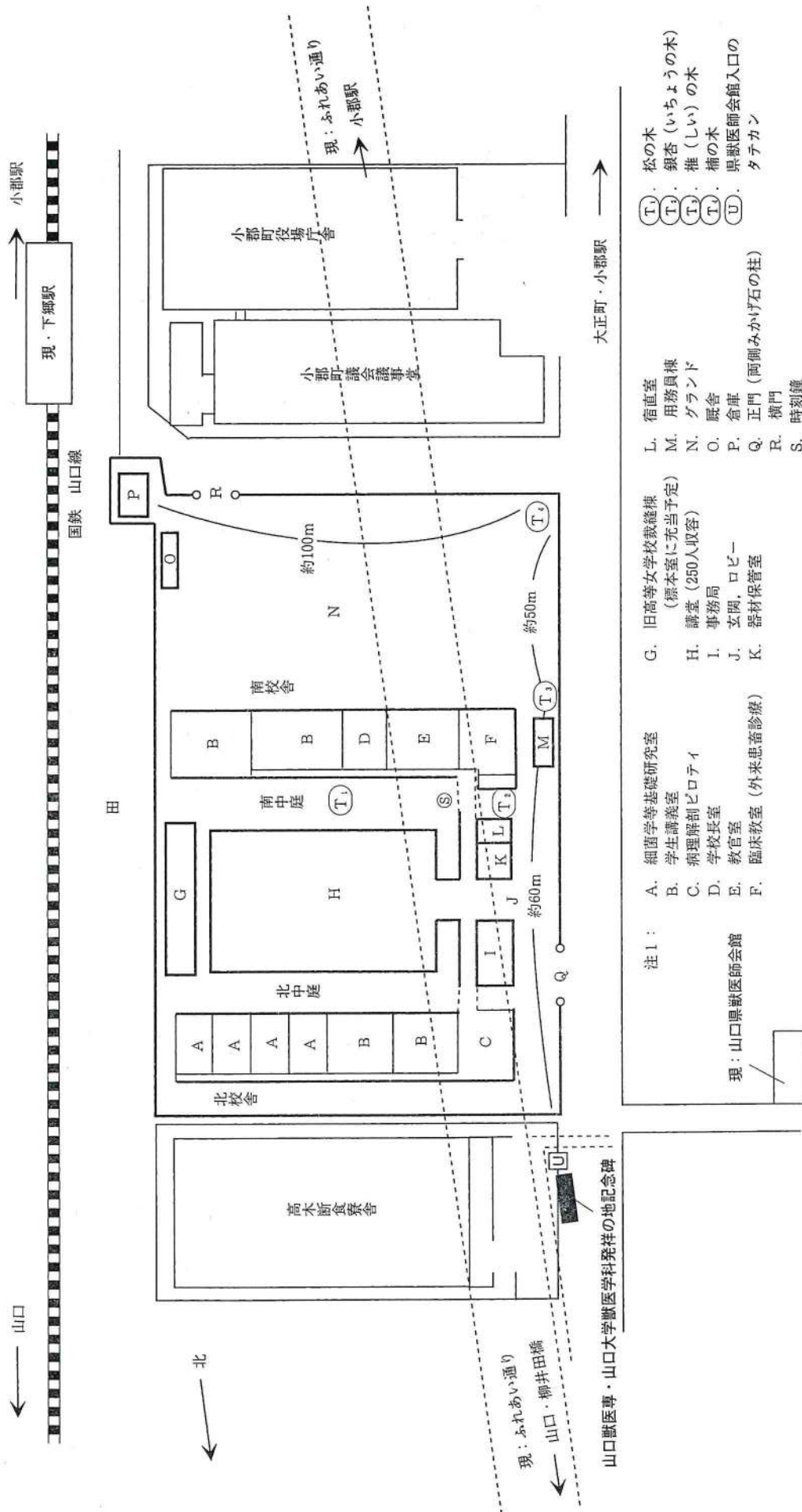


図5 校舎・敷地概要
 学舎供用：1924年（大正13）4月～1944年（昭和19）3月 小郡高等女学校
 1944年（昭和19）4月～1948年（昭和23）12月 山口獣医専門学校

口獣医専は新築移転までの仮校舎と言っても、元々、県立小郡高等女学校の敷地、校舎に入居しており、当時、日本全国の主要都市の大学、高専校の多数のものが、戦災で校舎焼失し、近郊に借用した小学校、寺院、等々で分散講義、卒業式をしていた実状と対比するとき、幸運の極みであった。

戦時中で、第1～2期生は、いづれも1年生の間は全寮制で、寮（旧制私立中学校の寄宿舎を県が買収した建物）は本校舎から徒歩5～6分の蔵敷通りにあった。粗末な陳旧木造で、1955年（昭和30年）頃解体され今は無い。

町の北東、樫野川の東岸、八方原の原田某氏の田を借りて牧場実習の代替として、1～3期生はサツマイモ作りをしたが、酷しい食料難の時代であった。現在、田は埋められ、個人住宅が建って、当時の面影は全くない。

前述したごとく、山口獣医専は旧制県立小郡高等女学校の校舎、敷地を新築までの仮校舎として誕生した学校で、女学校であったことからグラウンドの狭小が泣きどころであった。それでも1946年（昭和21年）後半からは、1～3期生でバレー、ソフトボール、軟式野球、陸上競技が始まり、昭和22年の県下の高専校陸上

競技大会で2期生の中には砲丸投げや走り高跳びなどで優勝者も出ている。3～5期生頃ともなるとラグビーチームも結成され、県下高専ラグビー大会に出場している。

学生スポーツに限らず、凡ゆる点で名実共に旧制専門学校としての伝統、マナー、等々が形成され始めた時期の1948年（昭和23年）末を以て、小郡校舎から下関市の長府校舎へ移転となった。教育制度改変で長府移転と新制大学と続いたため、古きよき時代の旧制高専校としての伝統、マナーの成長、定着する年月のなかったことが惜しまれてならない。

1951年（昭和26年）3月卒業の第5期生が、旧制山口獣医専門学校最終卒業生となった。

長府移転後の小郡校舎、敷地、グラウンドは、その後、県が大学受験予備校に売却し、さらに経理学校に売却3～5年使用されたのち解体されサラ地となっていた。1984年（昭和59年）、小郡町がこれを隣接の高木断食寮跡地を併せ買い取り、福祉施設の“小郡町ふれあいセンター”を建設、供用中である。獣医専存在当時を偲ぶ残存物としては元グラウンド南西角跡に聳える楠の木が1本残っているだけである。〔図6〕

6. 廃校の危機と回避

1946年（昭和21年）から1947年（昭和22年）にかけて、日本占領、軍政施行中の連合軍総司令部（GHQ）所属のアメリカ陸軍獣医官らは、全国の国公私立すべての獣医学教育機関（旧制東大、北大、旧制高専校）を実地調査、評定ランク付けした。その結果に基づいて、下記3校を廃校と決定した。

山口獣医専、慶應義塾獣医専、宇都宮農専獣医学科

山口獣医専は廃校指定のトップであった。小郡校舎の施設、設備、教職員のレベル、資質、能力のいづれをとっても全国最低、ダメと断定されたのである。

夢想もしなかった“廃校”の危機に学生（3～5期）

が団結し、リーダーの3期生の本好茂一、竹下豊作、木下次男の3君らが、県会議員、下関市長、等々へ運動し、下関市長府前八幡の占領軍（ニュージーランド軍）の撤退後の兵舎へ移転し、廃校を免がれた経緯がある。

当時、下関市が、国の1県1大学設置のプランに乗って大学を誘致したい意向を表明しており、事態が展開したが、幸運ではあった。

廃校決定リストのトップの山口獣医専は廃校を逃れ、新制山口大学へ移行、存続して現在に至っているが、慶應義塾獣医専と宇都宮農専獣医学科の2校は廃校となった。

7. エピローグ

時流れ、星移り、半世紀余、山口獣医専・山口大学獣医学科発足の草創期を知る人も、或は鬼籍に入り、或は病床に伏して、その数漸く稀ならむとするの秋（とき）、2001年（平成13年）3月発祥の地に一基の記念碑が竣工、鎮座した〔図2〕。慶賀の極みである。

因みに、落成式当日、出席者と寄金拠出者へ、史実と経緯を登載した資料*を作成、配布する必要に迫られた。草創期を知る現存者の一人として、往時の記憶を辿り、筐底を探り、日誌を繰り、併せて現存の関係者を訪ね、照会、確認して駄筆を執ったが、該資料は、どこまでも当日限りの“配布印刷物”に止どまるものである。この見地から、筆者は“史実”を日本の獣医学史の一端に留めることが不可欠と思惟し、該資料に加筆、増補した2篇の論文として機関誌に寄稿する。

* 山縣 宏：山口獣医専・山口大学獣医学科発祥の地記念碑建立顛末、余話

記念碑除幕式・資料 2001年（平成13年）3月4日

獣医学史

獣医学教育制度改革の未成65年余に想う

——山口大学獣医学科の場合——

第2部 草創期の禍根とその余燼，獣医学部にならなかった原因。(予報)

山 縣 宏*

[受付：2009年12月20日]

VETERINARY HISTORY

A RECOLLECTION OF THE LOST SIXTY-FIVE YEARS OF THE REFORM OF VETERINARY MEDICAL SCIENCE EDUCATION SYSTEM

A CASE OF THE DEPARTMENT OF VETERINARY MEDICINE, YAMAGUCHI UNIVERSITY

PART 2: The false steps in the beginning and their aftermath: the reasons why it failed
to be the Faculty (Gakubu) of Veterinary Medicine,
Yamaguchi University (Preliminary note)

Hiroshi YAMAGATA D.M., B.V.M.

[Received for publication : December 20, 2009]

The Department of Veterinary Medicine, Yamaguchi University began to suffer from two serious mistakes, soon after it was founded in 1949. Their aftermath still smolders, and it threatens to stay hereafter.

The first mistake was committed when, in spite of the seniority of the Department (Gakka) of Veterinary Medicine, the faculty members of the school sat back and did not take any necessary countermeasures, when the so called "group of agriculture with *Saga* clique as its core" maneuvered the establishment of the Faculty (Gakubu) of Agriculture at the expense of the Department of Veterinary Medicine.

The truth of the maneuver was that the group helped themselves to the half of the newly planned courses arranged by the Department of Veterinary Medicine, and applied them to the courses required for the establishment of the Faculty of Agriculture. Today's meager educational system of the Department of Veterinary Medicine is derived from the above fiasco, as a proverb says "Give him an inch and he'll take a yard."

The second misstep was committed when the "group of agriculture with *Saga* clique as its core" had a firm grip on the personnel management of the teachers of the Department of Veterinary Medicine. They hired anybody and everybody on the spot, regardless of their dubious credibility as educators, only if they had graduated

* 〒754 山口市小郡下郷山手下752

from the Department of Veterinary Medicine, Tokyo University, or its affiliates. They were professors by name, but in reality they were inferior to the teachers of middle schools of agriculture in their academic knowledge and skill. Even today the embers of the abuses still smolder.

Both the calamities were caused by the ineptness and irresponsibility of the teachers of the Department of Veterinary Medicine, who were not qualified for their positions.

In Part 2 the author introduced the reasons why the Department of Veterinary Medicine failed to become the Faculty of Veterinary Medicine at its incipience, and described its ramifications. He hopes it to serve as a reference for the future generations.

山口大学獣医学科は、旧制山口獣医専門学校創立の1949年からの3～4年間の草創期に、2つの大きな禍根を抱え込んだ。その余燼は、実に半世紀以上経過した65年余の現在も燻りつづけ、それは獣医学部に機構拡充し、農学勢力のaheadから脱し、獣医学教育体系独自の機能展開とならない限り今後将来も続くこと必定である。

禍根の第1は、獣医学科が既設先発校でありながら、後発の“佐賀閥を中心とする農学系勢力”の策略によって、獣医学科を踏み台にした農学科の新設を拱手傍観したことだ。策略の真相は、獣医学科本来の拡充計画決定講座数の1/2を取って、農学科新設の講座に充当した点にある。現今の獣医学科教育機構の貧弱細小の原因は、古諺の“軒（ノキ）、庇（ヒサシ）を貸して母屋（オモヤ）を取られた”の図式、具体的には“寄生虫（農学科、農芸化学科）に寄生された宿主（獣医学科）が、栄養不良で成長が停滞したまま、生存はしている”のパターンに起因するものである。

蹉跌は、1946年2～3月山口獣医専門学校学生ストライキを点火煽動拡大して、初代獣医専門学校長海老原初太郎の引責辞任事件の黒幕、仕掛人である非獣医師の青木彦彦（東大農芸化学卒、県立小郡農学校長、佐賀閥の頭目）が、獣医専門学校長に就任したことに始まった。

一驚することは、副校長役の立場の獣医専門学校教務主任北島三郎（東大獣医科卒、佐賀閥の副頭目、外地の中等農学校教員上りの男）以下、教員連中一同が、この非獣医師校長の野心（山口獣医専と県立小郡農学校を土台、足場として農林専門学校を設立する）と辣腕に易々諾々で無条件服従したことだ。

ストライキで教員が四散払底し、加えて、当時の日本占領軍総司令部GHQ命令の“公職追放令（1946年11月～1952年4月の約6年間）”が、優秀な教員適格者の獣医学系高専校、大学への就職を阻み不幸を拡張した。

禍根の第2は、獣医学科教員の人事が“佐賀閥中心の農学系勢力”に万事牛耳られてしまったことだ。佐賀県出身者で東大獣医学科卒業生及びその系列者ならば、学識、人格、前歴、等々が教育者、研究者として完全な不適格者でも即日即刻任採用された。職業名称こそ大学教授だが、その実態は中等農学校教員同等もしくはそれ以下の学識、実力、能力の人物ばかりであった。現在もその余燼残臭を抱えているのが実状である。尤も昭和50年代中葉以降、佐賀閥の残臭が衰滅に近いことは時代と人の変遷、推移でもあろう。

以上、2大禍根の生成の原因は、当時の獣医学科教員があらゆる点で獣医学教職者として、極めて不適格、無気力、無責任であったことに起因する。そしてまた、獣医学校の校長は獣医師であることが絶対条件であること、また、獣医学、獣医業、獣医師を愛し、誇りとする人物が獣医学校の教職員として必須不可欠の条件であることを如実に物語っている。

とりわけ、ストライキ後の壊滅した教員スタッフの再建担当重責者である獣医専門学校教務主任北島三郎が、中等農学校教員レベルの識見、能力と無気力で、加えて、閥のしがらみ抜き難く、当事者能力を欠除していたことが決定的な不幸であった。

筆者はこの第2部において、建学の時点に何故に獣医学部にならなかったのか。その経緯とこれに関連派生した数々の史実、教訓、エピソード、等々について、当時を知る存命者の一人として記述し、後進者への参考に供する。

山口獣医学雑誌 投稿規程

1. 山口獣医学雑誌（以下、雑誌という）に関する原稿の取り扱い、この規定に拠る。
2. 原稿は2部（正本1部、コピー1部）を学会事務局あて送付する。
3. 原稿は、編集委員会において審査し、原稿の採否及び掲載の順位は、編集委員会が決定する。
4. 審査の結果、採用と認められた原稿は、雑誌の印刷発刊後においても、原則として著者へ返却しない。
5. 審査の結果、不採用と認められた原稿は、原則として、受付3か月以内に返却する。但しこの場合、不採用の理由を明らかにする義務を負わない。
6. 原稿は、原則として、刷り上がり6ページ（1ページ約2,400字）以内とし、A4版の用紙を用い、1ページ24字×25行とする。
 なお、制限紙数には、論文表題、著者名、所属機関名、図表、文献、写真など一切を含む。抄録は和文・欧文のいずれにおいても、制限紙数に含まれる。制限紙数を超過した分およびカラー写真については、著者実費負担とすることがある。但し、編集委員会の依頼による総説論文の原稿は、この限りではない。
7. 和文原稿は、現代かなづかい、平仮名、横書き、楷書で記述し、英文抄録は刷り上がり1ページ以内とする。英文原稿は、A4版の用紙にダブルスペースで印字するとともに、別に簡潔に要約した和文抄録（刷り上がり1ページ以内）を添付する。
 なお、要約の最下段には、原著で5語以内、短報では3語以内のキーワードを記載する。
8. 図表並びに写真は、まとめて原稿の最後につけ、論文中に、それらを置く位置を明確に指定する。写真は原則として「手札判」以上の大きさとし、番号をつける場合は直接写真に記入せず台紙に位置と番号を記入する。必要に応じて、天地左右を指定する。
9. 表の天とじ登載を必要とする場合は、その旨原稿に明記する。
10. カラー写真をトリミングする場合はコピー（白黒で可）について記入指定する。
11. 凸版の原図は、黒インク等でA4版の青色方眼紙または白紙に明記する。原図および写真の送付にあたっては、折・汚損に留意し、台紙に仮付する。
12. 引用文献は、本誌、本文に引用したものに限り、著者名、論文表題、掲載誌、巻（号）、始頁～終頁、西暦年を明記し、原則としてアルファベット順に配列し、番号をつけ、下記の様式で記載する。特に句読点に注意し、イタリック字体は赤線のアンダーラインで指定する。

例 雑誌

和 文： 5) 松本正弘・中村一夫：人および動物血液中の日本脳炎ウイルス中和抗体の分布と推移について。熱帯医学, 15 (6) : 272 ~ 285. 1975.

英 文： 18) Lawrence J. E. and Clark, D. H. : The Lysis of Leptospire by Antiserum. Amer. J. Trop. Med. Hyg., 24 (2) : 250 ~ 260. 1975.

単行本

和 文： 7) 山村雄一・石坂公成：免疫化学概論, 2版 : 15 ~ 18. 朝倉書店, 東京. 1973.

英 文： 15) Smith, H. A., Jones, T. C. and Hunt, R. D. : Veterinary Pathology. 4th ed. Lea & Febiger Pub., Philadelphia. U.S.A. 1972.

13. 外国人名、地名などは、原語のまま記述し、数字は算用数字、度量衡はメートル法による。
14. 印刷の校正は編集委員が行う。但し、初校は著者も行うものとし、この場合、原則として、内容の訂正は認めない。
15. 別刷は、100部まで無償で贈呈する。それ以上の部数については、著者実費負担とする。必要部数については、初校（著者校正）のとき、原稿の右上端に朱書すること。
16. 掲載論文の著作権は、山口県獣医学会に帰属する。

山口獣医学雑誌編集内規程

第1条 雑誌は、原則として毎年12月に定期刊行する。

第2条 編集は家畜衛生、小動物医療、獣医公衆衛生及び関連領域の総説、原著、短報、資料等で会員の寄稿原稿及び学会の依頼原稿について行う。

第3条 学会長は、編集委員若干名を委嘱し、委員会を設置する。

第4条 学会長は、学会事務局に発刊、配付、寄贈、交換、広告取得等の事務を担当させる。

第5条 委員の任期は2年とする。ただし、再任を妨げない。

第6条 編集委員会

(1)委員会は、学会長が必要に応じて招集する。

(2)委員長は、委員の互選による。

(3)委員会は、寄稿原稿の採否について審査する。

(4)委員会は、発行部数を決定する。

第7条 内規に定めない事項は、編集委員会において決定する。

第8条 内規の改廃については、編集委員会において決定する。

附 則

この内規は、昭和54年（1979年）10月13日から実施する。

平成22年11月18日一部改正

山口県獣医師会関係事業および刊行物

事業概要

獣医学術の振興・普及，獣医療技術の向上，獣医事の適正化，動物愛護精神の高揚を基調として，畜産の振興，公衆衛生並びに動物保健衛生の向上に関する事業を行い，人と動物による健全かつ豊かな公共福祉の増進に寄与する。

学会・講習会・研修会

山口県獣医学会

1962年第1回開催，毎年1回開催，2010年現在，第49回学会を終了。

講習会・研修会

産業動物，小動物，獣医公衆衛生並びに同関係の講習，研修会を県獣医師会主催で開催するほか，中国地区獣医師会連合会，日本獣医師会，農林水産省，厚生労働省等との共催，後援によって年5～6回実施。

刊行物

[定期刊行物]

・山口県獣医師会会報

1961年6月創刊，毎月1回発行，現在（2010年12月）第595号を発刊。機関事業・方針，提言・要望，学会・学術情報・広報・行事開催，市民公開情報，関連統計等を登載，県内会員，関連機関および全国都道府県獣医師会へ配布。

・山口獣医学雑誌 The Yamaguchi Journal of Veterinary Medicine

1974年1月創刊。毎年1回発行，現在（2010年12月）第37号を発刊。和文，英文の総説，原著，症例報告，短報等，論文を登載。山口県獣医学会の機関誌として内外の学術誌と交換。

・山口県獣医学会抄録

毎年8月発行

・研修講習会テキスト

[不定期刊行物]

・技術マニュアル

・事業実施マニュアル

・創立記念号

30年の歩み，50年の歩み等

ACKNOWLEDGEMENT

The Yamaguchi Prefectural Association of Veterinary Medicine appreciates the services of Mr. & Mrs. Masaharu Ano for proofreading the manuscripts in English.

謝 辞

山口獣医学雑誌に登載される英文論文は，阿野政晴並びに阿野メリアン両先生御夫妻の御校閲を賜りました。山口県獣医学会として深甚な謝意を呈上申し上げます。

山口獣医学雑誌

The Yamaguchi Journal of
Veterinary Medicine

2010年12月25日印刷

第37号

No.37

2010年12月30日発行

2010年

2010

山口県獣医学会

学会事務局 山口県獣医師会館内

山口県山口市小郡下郷東蔵敷1080-3

郵便番号 754-0002 電話 小郡 (083) 972-1174番

FAX (083) 972-1554番 e-mail: yama-vet@abeam.ocn.ne.jp

印刷所 コロニー印刷

山口県防府市台道長沢522番地

電話 防府 (0835) 33-0100番

FAX (0835) 32-2514番

(毎年1回発行)

THE YAMAGUCHI JOURNAL OF VETERINARY MEDICINE

No. 37

DECEMBER

2010

CONTENTS

REVIEW

- Molecular Mechanism of *Brucella* Infection.
Masahisa WATARAI 1 ~ 12

CLINICAL CASE

- A Case of Acute Renal Failure in A Cat Caused by Lily Poisoning.
Tsutomu DAIKOKUYA and Yumi DAIKOKUYA 13 ~ 18

FOOD HYGIENE

- Outbreak of Food Poisoning caused by Ground Beef Product "kakugiri Steak" contaminated with
Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 (St I & II)
Yuuko HORIKIRI, Akiko TANAKA, Hitoshi OTUKA, Masaaki TOMITA 19 ~ 22

VETERINARY HISTORY

- A Recollection of the Lost Sixty-Five Years of the Reform of Veterinary Medical Science Education
System. —A Case of the Department of Veterinary Medicine, Yamaguchi University—
PART 1. The Burgeoning Years of the Department of Veterinary Medicine, Yamaguchi University.
Hiroshi YAMAGATA 23 ~ 30
- PART 2. The False Steps in the Beginning and Their Aftermath : the Reasons Why it Failed
to be the Faculty (Gakubu) of Veterinary Medicine, Yamaguchi University. (Preliminary note)
Hiroshi YAMAGATA 31 ~ 32

ADDENDA

- Rules of Contribution to the Official Journal. 33
Bylaw for the Arrangement of the Official Journal. 34
Outline of the Enterprises and the Publications (*colophon page*)