

非結核性抗酸菌症患者由来の *Mycobacterium intracellulare* と *Mycobacterium avium* のマウスに対する病原性について

宮崎大学農学部家畜微生物学講座

後藤 義孝 岩切 章 新城 敏晴

(平成13年11月8日受付)

(平成14年3月8日受理)

Key words : mouse, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *NRAMP-1* gene, virulence

要 旨

ヒトの非結核性抗酸菌症から分離された *M. intracellulare* とエイズ患者から分離された *M. avium* について、これらの菌に感受性を示す C57BL/6 マウス (S マウス) と抵抗性を示す *NRAMP-1* コンジェニック マウス (R マウス) を用いてそれぞれの菌株のマウスに対する病原性について比較した。その結果、3 株の *M. intracellulare* は、S マウスの肝、脾、肺内で増殖を示し、R マウスの肺でも増殖した。一方、エイズ患者由来の *M. avium* は 6 株すべて S, R いずれのマウスでも増殖できず、菌の持つビルレンスにかなりの差があることが分かった。

[感染症誌 76 : 425 ~ 431, 2002]

ヒトの非結核性抗酸菌症の原因となる菌種のうちほぼ 70 ~ 75% を *Mycobacterium avium* (*M. avium*) と *M. intracellulare* が占める¹⁾。両者は遺伝学的には全く異なる菌種に属するが、どちらも種々の抗生物質や抗結核剤に対して抵抗性を有し、治療は困難である²⁾。患者から分離される *M. avium* と *M. intracellulare* の地域による分離率の頻度には差がみられ、前者は東日本で多く分離され、逆に後者は西日本で多く分離される¹⁾。

抗酸菌に対する宿主の抵抗性は、マクロファージを中心とした貪食細胞に関わる自然抵抗性と T 細胞に関わる獲得抵抗性とに大別される。抗酸菌感染に対する自然抵抗性の一部はマウスにおいて

は第一染色体上にある *NRAMP-1* (Natural resistance associated macrophage protein-1) 遺伝子によってコントロールされることが分かっている³⁾⁻⁶⁾。我々は、*M. avium* に感受性を示す C57BL/6 マウスに抵抗性の DBA/2 マウスから同遺伝子を戻し交配によって導入し、同菌感染に対して抵抗性を示す *NRAMP-1* コンジェニックマウスを作出し、同コンジェニックマウスが C57BL/6 マウスに比べて *M. avium* に抵抗性を示すこと⁷⁾、同遺伝子の影響は感染の後期にまで及ぶことを示した⁸⁾。*NRAMP-1* 遺伝子による抵抗性がこういった種類の抗酸菌に効果を及ぼすのか、その全貌はあきらかではないが、ヒト型結核菌やウシ型菌の強毒株は *NRAMP-1* 遺伝子型に関係なく、いずれの系統のマウスでも菌はよく増殖し個体をたおす一方、弱毒結核菌や BCG に対するマ

別刷請求先 : (〒889-2191) 宮崎市学園木花台西 1-1-1

宮崎大学農学部家畜微生物学講座

後藤 義孝

平成14年6月20日

ウスの感受性は *NRAMP-1* 遺伝子の支配を受ける³⁾。一般に非結核性抗酸菌の病原性は結核菌よりも弱く、ヒトでは HIV 感染者、基礎肺疾患を有する者や高齢者に日和見感染として発症することが多いとされる⁹⁾。宿主側の諸要因が抗酸菌による感染症の病状を左右することは、これまでの多くの研究によって明らかにされているが、原因菌が本来どの程度のビルレンスを保有しているのか、菌種(株)間にどの程度のビルレンスの差異があるのかはよく分かっていない。もし非結核性抗酸菌においても結核菌のようにビルレンスについての評価が可能となれば、今後の治療法や予防法の研究に貢献できるのではないと思われる。そこで今回、ヒトの難治性呼吸器性疾患を有する非結核性抗酸菌症患者から分離された *M. intracellulare* とヒトエイズ発症患者から分離された *M. avium* について、我々の開発したマウス感染系を利用して、それぞれの菌がもつビルレンスについて比較検討した。

材料と方法

マウス：九動株式会社(熊本)より購入した C57BL/6(*NRAMP-1*^{-/-}以下 S マウス)と、同系をバックグラウンドとした *NRAMP-1* コンジェニックマウス(*NRAMP-1*^{+/+}以下 R マウス)を実験に供した⁷⁾。後者は宮崎大学で系統維持しているマウスを用いた。すべてのマウスは 23℃, SPF 環境下でアルミケージにて飼育し、餌は固形飼料(九動株式会社, 熊本)を、飲料水は水道水をそれぞれ常時与えた。

使用菌株：非定型抗酸菌症患者より分離された *M. intracellulare* 5 株(No. 1 ~ No. 5)は国立療養所宮崎病院(宮崎県児湯郡川南町)難波煌治博士より分与をうけたもので、いずれも難治性呼吸器疾患の患者肺から分離されたものである。またエイズ患者由来の *M. avium* No. 10, 13, 14, 36, 38 および 48-3 の計 6 株は東京大学医科学研究所中田光博士より分与をうけたもので、こちらも患者の肺から分離されたものである。いずれの株もビルレンスの低下を防ぐため、人工培地による継代を最小限にとどめた。すなわち 1% 小川培地上で集落を単分離した後、10% に OADC enrichment を添

加した Middlebrook7H9 液体培地(Difco Laboratories, Detroit, Mich., USA)に接種して、37℃ 1 週間培養したものを -70℃ に保存し、感染実験には同保存菌液をそのまま使用した。

感染方法および臓器内菌数の測定：保存菌液を滅菌蒸留水で 5×10^6 cfu/ml となるように希釈し、そのままマウス尾静脈内に 0.2ml 接種した。すべての菌株につき感染後 24 時間目と 4 週目の 2 回、無菌的に脾臓、肝臓、肺を摘出し、臓器内の生菌数を還元培養法により求めた。すなわち、臓器重量を測定した後、一部をガラスホモジナイザーで磨碎し、滅菌蒸留水で 10 倍希釈の乳剤とした。それを適宜、滅菌蒸留水で 10 倍段階希釈し、適当希釈液を 0.05ml づつ 10% OADC enrichment 添加 Middlebrook7H10 Agar(Difco Laboratories, Detroit, Mich. USA)に接種し、37℃ 2 週間培養後、形成されたコロニー数を数え臓器あたりの生菌数を算定した。

ビルレンスの評価：我々はいかつて、非結核性抗酸菌症により死亡した患者から分離された *M. avium* Mino 株が S マウスの脾臓や肝臓でよく増殖し最終的にマウスを倒すが、R マウスではほとんど増殖がみられないことを報告した⁸⁾。そこで感染後 4 週目の臓器内菌数を感染 1 日目の菌数で除した値を各株の(菌)増殖率とし、Mino 株のマウスにおける同値(Table-2 参照)と比較した。最終的に S マウスの 2 臓器以上、または R マウスの 1 臓器以上で 10 以上の値を示した場合、その株は病原性を示す(ビルレンス株)と判定した。

長期感染実験：*M. intracellulare* No. 5 については再度同量を S ならびに R マウスに感染させ 1 日目と 3 日および 12 の各週にそれぞれのグループにつき 4 匹ずつ肝、脾、肺内の菌数をしらべた。

結 果

マウスの各臓器における菌増殖率：結果を Table-1 と 2 に示す。1 菌株につき S マウスおよび R マウスそれぞれ 6 匹を用い、感染後 24 時間目に 3 匹の、4 週目に残る 3 匹の臓器内菌数と標準偏差値を求めて比較した。*M. intracellulare* 5 株のうち No. 1, No. 4 および No. 5 の 3 株は S マウスの脾臓、肝臓、肺で増加し、特に肺での増加率

Table 1-1 Mean cfu and growth rate of *M. intracellulare* in the spleen of mice

Strains	<i>NRAMP-1^s*</i>		Growth rate	<i>NRAMP-1^r*</i>		Growth rate
	24 h ^{a)}	4 w ^{a)}		24 h	4 w	
No. 1	5.26 ± 0.18 ^{b)}	6.43 ± 0.07	14.8	5.28 ± 0.04	5.28 ± 0.08	1.0
No. 2	4.79 ± 0.06	5.04 ± 0.15	1.8	4.70 ± 0.11	3.95 ± 0.46	0.18
No. 3	4.65 ± 0.13	5.28 ± 0.14	4.2	4.69 ± 0.05	4.44 ± 0.14	0.56
No. 4	4.88 ± 0.14	6.32 ± 0.18	27.5	4.65 ± 0.23	5.05 ± 0.33	2.5
No. 5	4.85 ± 0.13	6.50 ± 0.08	44.7	4.99 ± 0.13	5.07 ± 0.06	1.2

Table 1-2 Mean cfu and growth rate of *M. intracellulare* in the liver of mice

Strains	<i>NRAMP-1^s</i>		Growth rate	<i>NRAMP-1^r</i>		Growth rate
	24 h ^{a)}	4 w ^{a)}		24 h	4 w	
No. 1	6.02 ± 0.03 ^{b)}	6.35 ± 0.29	2.13	6.09 ± 0.09	4.94 ± 0.02	0.07
No. 2	5.67 ± 0.11	4.55 ± 0.09	0.08	5.64 ± 0.18	3.12 ± 0.44	0.003
No. 3	5.68 ± 0.04	5.19 ± 0.13	0.32	5.57 ± 0.07	3.05 ± 0.54	0.003
No. 4	5.56 ± 0.04	6.07 ± 0.17	3.23	5.48 ± 0.12	5.85 ± 0.21	2.34
No. 5	5.76 ± 0.02	6.48 ± 0.15	5.25	5.79 ± 0.11	5.16 ± 0.14	0.23

Table 1-3 Mean cfu and growth rate of *M. intracellulare* in the lungs of mice

Strains	<i>NRAMP-1^s</i>		Growth rate	<i>NRAMP-1^r</i>		Growth rate
	24 h ^{a)}	4 w ^{a)}		24 h	4 w	
No. 1	3.87 ± 0.09 ^{b)}	6.24 ± 0.19	234.4	3.78 ± 0.19	5.62 ± 0.29	69.2
No. 2	2.65 ± 0.53	1.69 ± 0.00	0.11	2.81 ± 0.39	< 1.78	0.09
No. 3	3.21 ± 0.13	3.96 ± 0.30	5.6	2.86 ± 0.04	3.10 ± 0.56	1.7
No. 4	3.20 ± 0.16	5.11 ± 0.27	81.3	3.55 ± 0.40	4.79 ± 0.51	17.4
No. 5	2.97 ± 0.51	5.31 ± 0.23	218.8	3.15 ± 0.04	4.91 ± 0.39	57.5

* Mouse genotype (s : susceptible, r : resistant)

^{a)} Time (h : hours, w : weeks) after infection^{b)} Mean number of cfu per organ (log 10) ± standard deviation of three mice

が著明であった。残る2株はいずれの臓器においても増殖は認められなかった。Sマウスで増殖した3株はRマウスの脾臓と肝臓ではほとんど増殖せず、横ばいもしくは減少した。Sマウスほどではないが、菌はRマウスの肺では増殖を示し、特にNo. 1とNo. 5は高い菌増殖率を示した (Table 1-1, 1-2, 1-3)。

M. avium 6株のうちNo. 10とNo. 48の2株だけがSマウスの脾臓で比較的良好に増殖し、増殖率はそれぞれ50.1と30.9であった。しかし、他の4株を含めてすべての株が同マウスの肝臓および肺では増殖できず、増殖率は0.5から0.01とあきら

かな減少傾向を示した。またRマウスでも6株すべてが増殖できず、わずかにNo. 10が肺で横ばいの菌数を示したほかはすべて減少した (Table 2-1, 2-2, 2-3)。

長期感染マウスにおける肝、脾、肺内菌数の推移

M. intracellulare No. 5については、感染1日目と3, 5, 8および12週目に、体重に占める脾重量の割合と肝、脾、肺内の生菌数をしらべた。Sマウスでは感染経過とともに脾臓の腫大が顕著となり、12週目にはRマウスの約2倍になった。Rマウスでは脾の腫大は感染期間を通じてみられず、値も

Table 2-1 Mean cfu and growth rate of *M. avium* in the spleen of mice

Strains	<i>NRAMP-1</i> ^{s*}		Growth rate	<i>NRAMP-1</i> ^{r*}		Growth rate
	24 h ^{a)}	4 w ^{a)}		24 h	4 w	
No. 10	4.87 ± 0.12 ^{b)}	6.57 ± 0.07	50.1	4.93 ± 0.08	4.23 ± 0.21	0.20
No. 13	4.99 ± 0.05	5.4 ± 0.15	2.5	5.06 ± 0.11	4.27 ± 0.18	0.16
No. 14	5.24 ± 0.12	5.93 ± 0.08	4.9	5.34 ± 0.07	4.62 ± 0.08	0.19
No. 36	5.23 ± 0.06	5.39 ± 0.09	1.4	5.36 ± 0.07	4.41 ± 0.15	0.11
No. 38	5.17 ± 0.07	5.72 ± 0.10	3.5	5.29 ± 0.12	4.25 ± 0.18	0.09
No. 48	5.32 ± 0.11	6.81 ± 0.08	30.9	5.08 ± 0.26	4.63 ± 0.13	0.35
Mino	5.21 ± 0.11	7.52 ± 0.12	204.2	5.23 ± 0.26	5.28 ± 0.20	1.12

Table 2-2 Mean cfu and growth rate of *M. avium* in the liver of mice

Strains	<i>NRAMP-1</i> ^{s*}		Growth rate	<i>NRAMP-1</i> ^{r*}		Growth rate
	24 h ^{a)}	4 w ^{a)}		24 h	4 w	
No. 10	5.92 ± 0.08 ^{b)}	6.68 ± 0.14	5.7	5.94 ± 0.08	5.75 ± 0.25	0.64
No. 13	6.16 ± 0.08	5.21 ± 0.14	0.11	6.12 ± 0.03	4.33 ± 1.34	0.02
No. 14	6.26 ± 0.21	4.89 ± 0.46	0.04	6.19 ± 0.10	5.03 ± 0.24	0.07
No. 36	6.28 ± 0.05	5.15 ± 0.22	0.07	6.26 ± 0.03	4.98 ± 0.20	0.05
No. 38	6.21 ± 0.03	5.95 ± 0.13	0.55	6.28 ± 0.13	5.43 ± 0.06	0.14
No. 48	6.27 ± 0.03	6.92 ± 0.10	4.5	6.23 ± 0.07	5.63 ± 0.14	0.25
Mino	6.24 ± 0.03	8.01 ± 0.17	58.9	6.30 ± 0.07	6.25 ± 0.28	0.89

Table 2-3 Mean cfu and growth rate of *M. avium* in the lungs of mice

Strains	<i>NRAMP-1</i> ^{s*}		Growth rate	<i>NRAMP-1</i> ^{r*}		Growth rate
	24 h ^{a)}	4 w ^{a)}		24 h	4 w	
No. 10	2.75 ± 0.13 ^{b)}	3.27 ± 0.17	3.3	2.72 ± 0.10	2.90 ± 0.51	1.51
No. 13	3.29 ± 0.19	1.89 ± 0.05	0.04	3.49 ± 0.22	2.06 ± 0.50	0.04
No. 14	3.44 ± 0.04	2.42 ± 0.21	0.09	3.58 ± 0.10	2.61 ± 0.47	0.11
No. 36	3.32 ± 0.15	2.59 ± 0.19	0.19	3.89 ± 0.23	2.69 ± 0.59	0.06
No. 38	3.16 ± 0.04	2.52 ± 0.13	0.23	3.51 ± 0.20	2.40 ± 0.58	0.08
No. 48	3.54 ± 0.16	3.34 ± 0.14	0.63	3.67 ± 0.08	2.55 ± 0.22	0.07
Mino	3.80 ± 0.11	4.95 ± 0.20	14.1	3.77 ± 0.23	3.80 ± 0.45	1.07

* Mouse genotype (s : susceptible, r : resistant)

a) Time (h : hours, w : weeks) after infection

b) Mean number of cfu per organ (log10) ± standard deviation of three mice

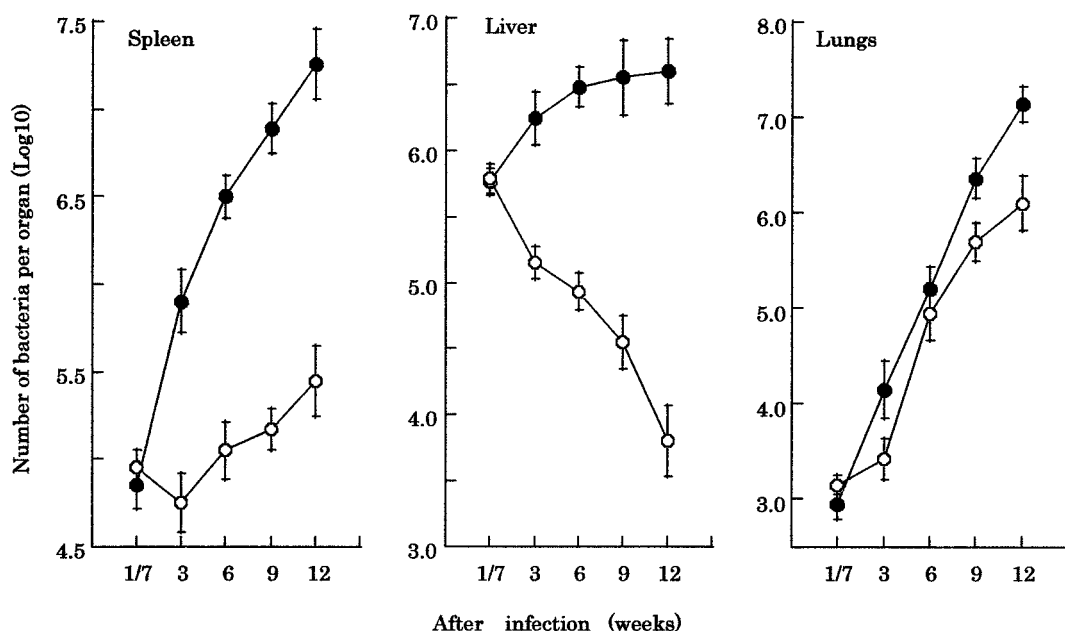
ほぼ横ばいで推移した。臓器内菌数についてみると、S マウスでは脾臓、肝臓および肺いずれの臓器でも経日的に菌数は増加したのに対し、R マウスでは肺でのみ、菌数の著しい増加がみられた (Fig. 1)。

考 察

今回用いたエイズ患者由来株は、一部感受性マウスの脾臓でこそ増殖するが、R マウスでは増殖

が完全に抑えられた。しかも肺では両マウスともに菌が増殖しなかった。これらの結果をもって我が国においてエイズ患者から分離される *M. avium* はすべて病原性が弱いと断定することはできない。今回使用した株に限っていえば、Mino 株に比べマウスに対する病原性を欠き、おそらくエイズ患者のように著しい免疫力の低下をきたしたような宿主内ではじめて急激に増加するといっ

Fig. 1 Proliferation of *M. intracellulare* No. 5 in spleen, liver and lungs of S (●) and R (○) mice. Mice were infected with 1×10^6 viable bacteria and the growth in these organs was determined at intervals. Each symbol and vertical bar indicates the mean $\pm$ standard deviation ($n = 4$)



た程度のビルレンスを保持していたということであろう。米国のある例では、エイズ患者から分離された菌株の多くがその他の抗酸菌症患者から分離された株よりもマウスに対して強い病原性を示したという¹⁰⁾。

一方、今回調べた *M. intracellulare* のうち 3 株はマウスに対し Mino 株と同等かそれ以上のビルレンスを保持していた。今回調査対象とした 5 株のなかで No. 1, No. 2 および No. 3 の 3 株は 10 年以上排菌を繰り返し、最終的に呼吸不全で死亡した患者から分離されたものであるが、単一菌種の排菌が繰り返されたのは No. 1 のみで、他の 2 株は *M. tuberculosis* との混合排菌を繰り返した患者から分離されたものであった。また No. 4 と No. 5 が分離された 2 名の患者についてみると、排菌期間は短い、単一菌種によって肺炎が生じた症例であった。これらの事実と No. 1, No. 4 それに No. 5 の 3 株が残りの 2 株とマウスに対するビルレンスを異にしていることとは無関係でないように思

われる。今回我々が設定した基準でビルレントと判定された株は、いずれも S マウスの脾臓や肝臓で増殖し、結節性病変を形成する一方、R マウスのこれら臓器における菌増殖率はわずかに減少し、菌増殖率は両マウスの間で明らかな有意差を示した。またそのうちの 1 株を長期間感染させた場合でも、S マウスの肝、脾、肺における菌数の増加と R マウスの肝ならびに脾における菌増殖抑制が長期間に及ぶことを確認した。以上の実験成績は *M. intracellulare* もまた *M. avium* 同様マウスの *NRAMP-1* 遺伝子によって感受性/抵抗性が支配される可能性を強く示唆している。肺における *M. intracellulare* のビルレント株の増殖率は S, R 両マウスともに高く、わずかに S が R を上回ったもののその増殖パターンは脾臓や肝臓のそれとは異なっていた。*NRAMP-1* 遺伝子がかかわる宿主抵抗性の機能の一部が R マウスの肺でうまく作動しなかった可能性が考えられる。マウスにおいては肺のマクロファージにおける *NRAMP-1*

遺伝子の発現は他臓器マクロファージにおけるそれと比較して低い¹¹⁾ために増殖抑制がうまくできなかったのかもしれない。あるいは呼吸器病患者から分離される抗酸菌と他から分離される抗酸菌との間にはもともと病原因子に差異があって、それが臓器親和性の違いとなって発現している可能性も考えられる。実際人工培地上に適応した菌と、細胞内で継代した菌を比較感染させると、同一株であるにもかかわらずマクロファージへの侵入性や増殖性が異なり、菌に対するマクロファージ側の受容体発現にも違いが生じるという¹²⁾。臓器によってマクロファージの抗菌機能が異なる可能性を指摘した論文は数少ないが、ヒトでは結核症や非定型抗酸菌症が肺に多発するという事実と照らし合わせて考えると非常に興味ある知見といえる。ただし、マウスの抗酸菌に対する防御機構は必ずしもヒトのそれと同じではない可能性があることにも充分留意する必要がある。最近の研究によれば、マウスではCD8⁺T細胞は*M. avium*の感染をほとんど防御できないという^{13,14)}。さらにヒトの*NRAMP-1*遺伝子が*M. intracellulare*や*M. avium*の感染に対する抵抗性に貢献しているという直接的なデータも現在のところ見当たらない¹⁵⁾。従ってマウスで得られた成績をそのままヒトの臨床症例に当てはめることはできないかもしれない。しかし今回のように菌が保有するビルレンスを推定する指標として、マウスは充分にその役目を果たす有用な動物モデルであると思われる。

今回の検査結果から患者から分離される非結核性抗酸菌のビルレンスは株間でかなり異なること、抵抗性が低下した個体ほど、よりビルレンスの低い菌が容易に感染し、増殖し得る可能性が強く示唆された。非結核性抗酸菌症は難治性疾患であり、菌の病原性をあきらかにし、有効な治療薬の開発や治療法の研究が期待されている。マウスを使った感染モデルが自然抵抗性をはじめとする感染防御機構の解明ならびに治療法開発の一助となるのではないかと我々は考えている。

文 献

1) Saito H, Tomioka H, Sato K, Tasaka H, Tsukumu-

- raM, Kuze F, et al. : Identification and some characterization of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* isolated in Japan by using DNA probes. J Clin Microbiol 1989 ; 27 : 994—7.
- 2) 富岡治明, 佐藤勝昌, 斎藤 肇 : 諸種抗菌剤に対する *Mycobacterium avium* と *Mycobacterium intracellulare* の感受性. 結核 1991 ; 66 : 489—92.
- 3) 後藤義孝 : 感染に対する自然抵抗性と遺伝的背景. 呼吸器疾患・結核, 資料と展望 1996 ; 18 : 15—31.
- 4) Orme IM, Stokes WR, Collins FM : Genetic control of natural resistance to nontuberculosis mycobacterial infections in mice. Infect Immun 1986 ; 54 : 56—62.
- 5) Vidal SM, Malo D, Vogan K, Skamene E, Gros P : Natural resistance to infection with intracellular parasites : Isolation of a candidate for Bcg. Cell 1993, p469—85.
- 6) Vidal SM, Tremblay ML, Skamene E : The Ity/Lsh/Bcg locus : Natural resistance to infection with intracellular parasites is abrogated by disruption of the Nramp1 gene. J Exp Med 1995 ; 182 : 655—66.
- 7) 小林和夫 : 難治性抗酸菌感染症における宿主防御. 日細菌誌 1997 ; 52 : 485—91.
- 8) Xu DL, Goto Y, Amoako KK, Nagatomo T, Fujita T, Shinjo T : Establishment of Bcg⁺ congenic mice and their susceptibility/resistance to mycobacterial infection. Vet Microbiol 1996 ; 50 : 73—9.
- 9) Xu DL, Goto Y, Amoako KK, Nagatomo T, Uchida K, Shinjo T : Immune responsiveness in *Mycobacterium avium*-infected mice : changes in the proportion of T cell subsets and antibody production during the course of infection. Clin Exp Immunol 1995 ; 102 : 523—8.
- 10) Reddy VM, Parikh K, Luna-Herrera J, Falkingham JO, Brown S, Gangadharam PRJ : Comparison of virulence of *Mycobacterium avium* complex (MA-X) strains isolated from AIDS and non-AIDS patients. Microbial Pathogenesis 1994 ; 16 : 121—30.
- 11) Nakanaga K, Maeda S, Myojin Y, Xu DL, Goto Y : Sequence analysis and expression of *NRA-MP-1* gene in Bcgr and Bcgs mice. J Vet Med Sci 1999 ; 61 : 717—20.
- 12) Bermudez LE, Parker A, Goodman JR : Growth within macrophages increases the efficiency of *Mycobacterium avium* in invading other macrophages by a complement receptor-independent pathway. Infect Immun 1997 ; 65 : 1916—25.
- 13) Saunders BM, Cheers C : Inflammatory response

- following intranasal infection of *Mycobacterium avium* complex : role of T-cell subsets and interferon gamma. Infect Immun 1995 ; 63 : 2282—7.
- 14) Bermudez LE, Petrofsky M : Host defense against *Mycobacterium avium* does not have an absolute requirement for major histocompatibility complex class I-restricted T cells. Infect Immun 1999 ; 67 : 3108—11.
- 15) Huang JH, Oefner PJ, Adi V, Ratnam K, Ruoss SJ, Trako E, *et al.* : Analysis of the *NRAMP1* and *IFN- γ R1* genes in women with *Mycobacterium avium-intracellulare* pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998 ; 157 : 377—81.

Pathogenicities of *Mycobacterium intracellulare* and *M. avium* Strains to the Mice
which were Isolated from Non-tuberculous Mycobacteriosis Patients

Yoshitaka GOTO, Akira IWAKIRI & Toshiharu SHINJO

Department of Veterinary Microbiology, Faculty of Agriculture, Miyazaki University

The virulence of 5 strains of *M. intracellulare* and 6 strains of *M. avium* to mice were examined. The former bacteria were obtained from the patients with mycobacterial pulmonary disease and the latter were from AIDS patients respectively. C57BL/6J *NRAMP-1* susceptible and its *NRAMP-1* congenic mice (resistant) were used to evaluate the virulence of these bacteria. Three of the 5 strains of *M. intracellulare* showed a relatively high virulence. They grew in the liver, spleen and lungs of susceptible mice and even in the lungs of resistant mice. On the other hand, none of 6 strains of *M. avium* could grow in either susceptible or resistant mice. In conclusion, our mouse model may be a useful tool for evaluating the virulence of bacteria isolated from mycobacteriosis patients.