抗原浮動と抗原スイッチ—逃げ続ける病原体の戦略

九大理学部生物 佐々木 顕

Following infection to a host, some pathogens repeatedly alter their antigen expression to escape the immune defense (antigenic drift/switching). Assuming that most mutations are deleterious but a minor fraction of which can alter the antigenic property of the pathogen, I examine the evolutionarily stable mutation rate, μ_{ESS} , of pathogens which maximizes the stationary pathogen density in a host. The model reveals that: (1) If the mutation rate is higher than a threshold μ_c , pathogens cannot maintain themselves because too much progenies are lost by lethal mutations. (2) If the mutation rate lies between zero and μ_c , the system converges to a traveling wave of antigen variants with a constant wave speed. (3) The μ_{ESS} is unexpectedly high: more than 0.25 per genome per replication even if most mutations are lethal. I also examine the optimal schedule of pathogen growth in a host.

antigen switching/antigenic drift/evolutionarily stable mutation rate/error catastrophe/RNA virus

寄主免疫系の激しい攻撃にさらされながら増殖しなければならない病原体は、数々の巧妙な戦略を進化させてきた。たとえば、トリパノソーマやウマ伝染性貧血症ウイルスは、感染後に表面抗原を頻繁に変えて抗原特異的な免疫応答から逃げ続ける（抗原スイッチ・抗原浮動）。また、エイズウイルスを含むレンチウイルスの間は、白血球など移動性の寄主細胞内に潜伏して活動を停止してしまい、免疫系から何らとがめられることなく他組織や他個体に進出・伝播する（“トロイの木馬”戦略）。ここでは、抗原浮動や抗原スイッチによって免疫防御機構から逃げ続ける病原体をとりあげ、寄主体内での個体群動態をモデル化することによって、持続的感染のための条件や、抗原変異が拡大・伝播する過程、病原体突然変異率の進化などを論じる。

トリパノソーマの抗原スイッチ (antigen switching)

単細胞の原虫トリパノソーマは、アフリカで猛威をふるっている睡眠病の病原体である。ツェツェバエの媒介によってヒトや家畜の血中に侵入した原虫は、細

胞表面を覆う糖蛋白質（variant surface glycoprotein, VSG）を次々と脱ぎかえることによって免疫系の攻撃から逃れる。感染したトリパノソーマの表面抗原を認識した免疫系が、抗体を大量生産してトリパノソーマを駆逐しようかという時、その抗体の結合できない新しい表面抗原をもつ変異体が出現して増えはじめるのである。症状はぶり返し、それがおさまる頃にはまた次の表面抗原体が出現する。この繰り返しのなかでトリパノソーマは増殖を続け、最終的に寄主が衰弱して死ぬまでに多くのトリパノソーマが他の寄主個体へと感染する。

トリパノソーマの抗原スイッチ (antigen switching) は表面抗原 VSG をコードする多重遺伝子族内の遺伝子変換による。発現座位上にあって転写されていた VSG 遺伝子が、ゲノム中に数百コピー以上貯えられている非発現座位上の VSG 遺伝子のひとつと置き換わるのである^{1),2)}。回帰熱の病原体 *Borrelia* や、りん病の病原体 *Neisseria gonorrhoeae*、サルモネラ菌やバクテリオファージ μ など、やはりゲノム内の抗原レパートリーを使って抗原スイッチを行う^{3),4)}

ウマ伝染性貧血症ウイルスの抗原浮動 (antigenic drift)

ウマ伝染性貧血症ウイルス (EIAV) はレトロウイルス科レンチウイルス亜科に属し、古くから病理学的研究の進んでいるウイルスである。EIAV に感染した

**The Evolution of Antigen Drift and Switching :
Continuously Evading Pathogens.**

Akira SASAKI

Department of Biology, Faculty of Science, Kyushu University.

ウマは4-5週間の間隔をおいてやってくる高熱に何度も悩まされる。発熱のピークは体内のウイルス粒子密度のピークに対応しており、各ピーク時に採取したウイルスの抗原性は異なっている(抗原浮動)。ある発熱ピーク時のウイルスを中和する抗体が、他のピーク時のウイルスは中和できないのである。EIAVの抗原性はふたつの表面糖蛋白質 gp90と gp45とによって決定されるが、これらの表面抗原の塩基配列および立体構造は各発熱ピークごとに微妙なずれを示していた。つまり、EIAVもトリパノソーマと同様に表面抗原型を次々と変えることによって免疫系の攻撃から逃れ、持続的な感染を行うのである。ただし、トリパノソーマが抗原遺伝子のレパートリーを使って遺伝子をまるごと交換してしまうのに対し、EIAVの抗原型の変化は表面抗原遺伝子上の点突然変異(塩基置換)や塩基挿入・欠失によると考えられている(以上文献5参照)。

EIAVと同じくレンチウイルスに属する *visna* ウィルスや、エイズウイルス(HIV-1)なども、その表面抗原遺伝子に降る高頻度の突然変異によって感染後の寄主体内に多様な抗原型を生む^{3),6),7)}。

逃げ続ける病原体と免疫系の動態

トリパノソーマやEIAVなど“逃げ続ける病原体”の寄主体内での動態をモデル化しよう⁸⁾。病原体の抗原型を整数 k で標識し、表面抗原の型 k をもつ病原体の寄主体内密度を $n_k(t)$ 、この表面抗原に特異的な抗体を産出するB細胞の体内密度を $B_k(t)$ とする。 t は感染後の時間である。病原体の内的増加率を r とする。抗原性の変化と免疫応答については以下のように仮定しよう。

- (i) ある抗原をもつ病原体は、対応する抗体産生細胞の密度に比例した速度で破壊される。
- (ii) ある表面抗原型に対する抗体産生細胞は、最初からごくわずか存在し($B_k(0)=B_0$)、その抗原をもつ病原体の密度に比例した率で増加する。
- (iii) 単位時間に病原体1個体から μ の確率で突然変異体が生じる。ただし、全突然変異のうちで p の割合($0 < p < 1$)だけが新しい表面抗原型を作りだし、残りは有害(致死)であるとする。
- (iv) 抗原型は一次元格子空間に並び、突然変異によって抗原型 k が隣接する抗原型 $k+1$ あるいは $k-1$ に変わる。

以上の仮定によって、各抗原型の病原体と抗体産生細胞の密度の時間変化は

$$\begin{aligned} \frac{dn_k}{dt} &= (r - \beta B_k) n_k + \mu [p(n_{k+1} + n_{k-1})/2 - n_k], \\ \frac{dB_k}{dt} &= \alpha n_k B_k, \end{aligned} \quad (1)$$

で表される(α と β は免疫応答の強さを表す正のパラメータ)。右辺第一項は増殖と免疫応答による変化、第二項は突然変異による変化を表している。

抗原変異の進行波

抗原型のインデックス k を連続変数として近似することにより、抗原型格子空間 $\{k; k=0, \pm 1, \pm 2, \dots\}$ 上の動態(1)は、偏微分方程式

$$\begin{aligned} \frac{\partial n(t, k)}{\partial t} &= [r - \mu(1-p) - \beta B(t, k)] n(t, k) \\ &\quad + \frac{p\mu}{2} \frac{\partial^2 n(t, k)}{\partial k^2} \\ \frac{\partial B(t, k)}{\partial t} &= \alpha n(t, k) B(t, k) \end{aligned} \quad (2)$$

によって近似される。時刻 $t=0$ に抗原型 $k=0$ の病原体が初期密度 N_0 で感染したとして、初期条件は $n(0, k)=N_0 \delta(k)$ と $B(0, k)=B_0$ である。これと類似の方程式は、数理生態学において、2種の生物(捕食者と餌生物など)が増殖と捕食をしながら一次元空間上を拡散していくモデルとして詳細に研究されている(たとえば文献9~14参照)。今の場合、隣の棲息場所への移動は突然変異による新しい抗原型の出現に対応し、また突然変異の大部分が有害であるために、増殖率と拡散係数とが負に相関している。

病原体と免疫系との動態(2)の平衡状態は、病原体の突然変異率 μ と、新しい抗原型を持つ病原体の初期増殖率、つまりその抗原に対する抗体がまだ少ないときの増殖率 $R_0=r-\beta B_0$ によって決まる。

- (i) 病原体の突然変異率には臨界値が存在する。突然変異率が臨界値

$$\mu_c = R_0/(1-p) \quad (3)$$

を越えると、有害突然変異による損失が大きすぎて病原体は寄主体内から駆逐される。(ii) 突然変異率が臨界値 μ_c 以下であれば、病原体抗原型の分布は一定の速度 v の進行波解 ($n=n(k-vt)$, $B=B(k-vt)$) に収束する。つまり寄主体内で病原体の抗原変異の分布 $n(k, t)$ は一定速度 v の孤立進行波として抗原型空間上を“伝播”し、免疫応答の波が同じ速度でそれを追いつける。これは、病原体が抗原型を次々と変えることによって持続的感染に成功する状況に対応している(抗原浮動解, 図1)。抗原変異の進行波速度は

$$v = \sqrt{2p(1-p)\mu(\mu_c - \mu)} \quad (4)$$

で与えられ、突然変異率が臨界値 μ_c の半分のときに最大になる。

図1. 抗原型空間(k 軸)上の病原体抗原変異分布 $n(k, t)$ と免疫応答 $B(k, t)$ の進行波。

図2. 抗原型分布が進行波に収束したときの病原体総密度 N と突然変異率 μ との関係。 N は $\beta B_0 \exp(\alpha N/v) - 1 = (r - (1-p)\mu) \alpha N/v$ から求めることができる (記号は式(2)–(4)参照)。曲線上の数値は R_0 の値を、○はそれぞれの R_0 の値に対して N が最大になる点を表す。

抗原変異の分布が進行波に収束したとき、病原体の抗原型はもちろん変り続けるのだが、病原体の総密度は定常値に達する。定常密度は突然変異率が 0 と μ_c の間にあるとき正であり、突然変異率 μ の関数として上に凸の単峰型である (図2)。突然変異率が低すぎると病原体は免疫系の防御機構からうまく逃れることができないし、突然変異率が高すぎると致死突然変異による内的増加率の減少がはなはだしく、いずれの場合も病原体は低密度に押えられるからである。定常密度を最大にする突然変異率は、初期増殖率 R_0 の大きい病原体では臨界値 μ_c のほぼ半分、 R_0 が小さい場合は臨界値のほぼ1/4である。

突然変異率の進化

病原体の突然変異率が寄主体内の個体群動態に大きく影響することはわかったが、それではいったいどんな突然変異率の値が進化するのだろうか。まず、一般に病原体の形質がどんな方向に進化するかを考えてみ

よう。

病原体の形質は、以下のような過程をへて進化すると考えられる。(1)ある寄主個体に感染したのち、少しでも多くの寄主個体に新たに伝染することができるような病原体の系統が出現すると、それは病原体集団に広がって他の系統を駆逐する。(2)長い年月の間に、突然変異によってさまざまな形質を持つ系統が生じ、それらの系統の間でこのような競争が繰り返される。(3)その結果、最終的には、感染した寄主個体からの総伝染数を最大にするような系統だけが残る。そのような系統が病原体集団の全体を占めていると、他のどんな系統もその集団に侵入できない。これを“進化的に安定な状態” (evolutionarily stable state, ESS) という。現存する病原体のほとんどは、過去に出現したさまざまな系統の挑戦を退けてきたものであり、したがって進化的に安定な状態にあると期待される。

こうして、病原体は、感染した寄主個体からの総伝染数を最大にする方向、つまり感染した寄主が死ぬまでの間にその寄主から他の寄主個体に伝染する病原体の総数を最大にする方向に進化する。

さて、病原体が寄主体内で増殖してその密度が増すと、単位時間あたりに伝染する病原体の数は増加する。したがって、感染した寄主個体のなかでの定常密度を最大にするような突然変異率を持つ系統は、他のどんな系統の侵入をも許さないと考えられる。つまり、進化的に安定な (ESS) 突然変異率 μ_{ESS} は定常密度を最大にするものであり、したがって臨界突然変異率 μ_c の1/4から1/2の値である。

臨界突然変異率 $\mu_c = R_0 / (1-p)$ とは、どの程度の値なのだろうか。単位時間あたりの増殖率 r で μ を割ってやれば複製あたりの値になる。ほとんどの突然変異が有害致死である ($p \ll 1$) と仮定しているから、複製あたり突然変異率が1というのが臨界値である。これは、複製された病原体ゲノムの平均してどこか一ヶ所に突然変異がふる状態、いいかえると、複製されたゲノムのほとんど全部が不良品になる状態に相当する。突然変異率がこれを越えると病原体が自らを維持できないという状況は正に Eigen のエラー・カタストロフに対応している¹⁵⁾。

ところで、“逃げ続ける病原体”の最適な突然変異率はエラー・カタストロフを起こす臨界値の1/4から1/2という非常に高い値である。つまり、たとえほとんどの突然変異が有害であっても、生産されるほぼ半数近くのゲノムができそこないになるような状態が進化的に安定であり、もっと複製精度の良い病原体が出

現したとしてもそれは駆逐されてしまう。

これは、突然変異はほとんどが有害なのでできるかぎり小さい値へと進化する¹⁶⁾という従来の集団遺伝学の常識と大きく異なる結果である。この“常識”はしかし環境が変動しないという仮定に立脚しており、もし環境の変動によって好適な遺伝子型が絶えず変化するとすれば、環境の変動率や変動の巾に応じて正の突然変異率が進化するのは当然であろう¹⁷⁾。今考えている状況では、同じ遺伝子型にとどまっているのは寄主免疫系に攻撃されて非常に不利であるため、それがどんなに危険であっても突然変異率を上げざるを得ないのである。病原体の多くはむしろこのように“進化しつづけないと絶滅する”状況に追い込まれているのではない。

ウイルスのゲノムサイズと ESS 突然変異率

以上の結論からウイルスの分子進化について何がいえるだろうか。ウイルスゲノム中の非同義座位の総数（以後ゲノムサイズと呼ぶ）を L としよう。このうち、表面抗原をコードする遺伝子内にある抗原決定座位の数 pL とし、ここに生じた突然変異はすべて抗原型の変更をもたらすとする。残り $(1-p)L$ の非同義座位に生じる突然変異は全て有害致死であると考えてみる。こう仮定すると今のモデルとうまく対応がつく。塩基座位あたりに換算した臨界突然変異率は $U_c = 1/L$ （/複製）であり、ESS 突然変異率は $U_{ESS} = 1/4L \sim 1/2L$ （/複製）である。

RNA ウイルスのゲノムサイズはほぼ数千から1万塩基であるが、仮にゲノムサイズ $L = 5 \times 10^3$ 塩基のウイルスが抗原型を変えつづけることによって持続的感染を行っているとして、この理論を適用すると、突然変異率は $U_c = 2 \times 10^{-4}$ （/複製/塩基）を越えられず、また $U_{ESS} = 0.5 \sim 1.0 \times 10^{-4}$ （/複製/塩基）に進化するはずである。これらがRNA複製酵素のミスコピー率とほぼ等しいことは注目すべきである。

分子進化速度については、抗原決定座位の進化速度と同義座位の進化速度の比が $\sqrt{2/p}$ になることがわかる。抗原決定座位では同義座位よりも進化が速く、その比はたとえば $p = 0.1$ のとき約4.4倍、 $p = 0.01$ のとき約14倍であると予測される。

モデルの拡張

上記の基本モデル(2)の条件を変えた時の結論を簡単にふれておく。

(A) 複数の系統が重複感染するとき

同じ寄主個体にしばしば複数の系統が重複感染して

競合するような場合には、進化的に安定な突然変異率が上昇し、抗原変異の進行波速度(4)を最大にする突然変異率 $\mu_c/2$ に近づく。

(B) 無限アレルモデル

抗原型が一次元格子空間に並んでいるという仮定のかわりに、突然変異で生じた新しい抗原はすべて異なっている場合を考える。突然変異が起こるたびに新しい抗原型がどんどん枝分かれしていくので、抗原型空間は樹状構造をなす。どの抗原型も同等であると仮定すると、病原体と免疫系の動態をうまく解析できる。図3に病原体総密度の定常値を突然変異率 μ とその有害さの割合 $1-p$ の関数として等高線であらわした。臨界突然変異率 μ_1 は(3)にほぼ等しく、定常密度は0と μ_1 の間で最大になる。このように、突然変異のモードに関して非常に異なる仮定をおいても、前の結果は定性的にはほぼ再現される。

図3. 突然変異によって作られる抗原型はすべて新しいと仮定した場合（無限アレルモデル）の、病原体総密度の定常値 N と突然変異率 μ 、有害突然変異の割合 $1-p$ との関係。曲線は N の等高線を表し、外側の太い曲線が $N = 0$ の等高線でその外側の領域では病原体は絶滅する。 μ_0 と μ_1 は、与えられた $1-p$ に対するふたつの臨界突然変異率。

図4. 病原体ゲノム中の抗原変異のレパートリーの数 K が2 ($K=2$) の場合、それぞれの抗原型をもつ病原体の体内密度 V_1 と V_2 と、それに対応する抗体産生細胞の密度 B_1 と B_2 の時間変化。時間軸は免疫応答の時間遅れ τ を単位に測っている。

(C) 抗原スイッチ—抗原レパートリーが少ない場合

以上のモデルでは変異しうる抗原型の数 K が潜在的には無限個ある場合を扱ってきた。しかし、抗原スイッチを行う病原体のなかにはゲノム内の抗原レパートリーの数 K が非常に少ないものがある—例えば、サルモネラ菌やファージ μ の場合はたったの2個にすぎない。そこで抗原型は有限個 K しかなく、抗原スイッチは K 個のレパートリーの間で均等に起こるとする。

病原体が存続するためにはゲノム中の抗原レパートリーの数 K がある臨界数 K_c よりも多くないといけない。寄主の免疫機構が強力であるほど、病原体は存続するために多くの抗原レパートリーを備えておく必要がある。

また、免疫応答の時間遅れが大きくなると、病原体の密度とB細胞の密度とがともに時間的に振動するようになる。図4に示されるように、B細胞の密度が一定の間隔をおいて間欠的に跳ねあがるのがわかる。このピークは高熱状態に対応するので、これは病原体の抗原型が巡回的に入れ換わるたびに高熱が繰り返すことを示している。

そのほか、病原体が低密度のときのゆらぎの効果なども計算できる。

病原体の最適増殖スケジュール

よく、「病原体はしだいに寄主にとって無害になるように進化する」と言われることがあるが、これは誤りである。突然変異率に限らず、病原体の伝染率やビルレンス（病気による寄主死亡率）なども総伝染数を最大にする方向に進化するのであって、ビルレンスが他の疫学的パラメーターとどう相関するかに応じて、総伝染数を最大にするビルレンスの値も異なってくる。

例として、ウサギの駆除のためにオーストラリアに導入されたミクソマウイルスの進化を見てみよう。導入された当初は非常に高かったミクソマウイルスのビルレンスはしだいに低下するが、中間の値で進化的な定常状態に達した¹⁸⁾。これは、ビルレンスが伝染率や病気からの回復率と相関しているためであり、これを考慮して感染した寄主個体からの総伝染数を最大にする方向に進化すると考えるとうまく説明できる¹⁹⁾。

このような考察を押し進めて、寄主に感染したのちの病原体の多様な振舞い—増殖スケジュール—の進化を考えてみよう。増殖によって病原体の体内密度が増すと、単位時間あたりの病原体伝染率は増加するが、せっかく感染した寄主の死亡率も上昇して将来の感染の機会が減ってしまう。したがって、寄主内密度を上げることが、病原体にとって常に有利とは限らない^{20)–22)}。密度増加による将来の不利益を上まわる利益が見込めるときだけ病原体は増殖すべきなのである。

総伝染数を最大にするような、病原体の寄主内での最適増殖スケジュール²³⁾を解析することによって、以下のようなことがわかる。(i) 病原体は、健康で若い寄主に対してはおとなしく、病弱で高齢の寄主に対しては過酷に振舞うのが有利である。どうせ先の見込めない寄主に対しては今のうちにせいぜい増殖して感染率をあげたほうがいいからである。(ii) 空気感染や経口感染によって伝わる病原体（インフルエンザウイルスやコレラ菌など）は増殖することによって感染率が効果的に上昇するので、感染後はひたすら増殖するのが最適スケジュールになる。しかし、接触感染によって感染する病原体（例えばHIV-1）は感染率が密度とともに飽和しやすいので体内で一定の密度に達したあとは増殖を制限して長く潜伏するのが有利である。(iii) 母乳感染などによって感染者の子供に伝わることのできる病原体（ATLウイルスなど）は、寄主の繁殖期まではできるだけ病原性をおさえて寄主を生かしておき、繁殖期が終る頃から活発な増殖をはじめべきである。(iv) 病原性の高い他の病原体が感染するとそれまでおとなしくしていた病原体も破壊的増殖を開始すべきである。したがって、日和見感染と呼ばれる現象や、潜伏状態にあるHIV-1がEBウイルスなどの感染に伴って増殖サイクルに入ることなどは²⁴⁾、病原体の最適増殖という観点からみて理にかなったものであるのがわかる。これらの話題に興味がある読者は総説²⁵⁾を参照していただければ幸いである。

ここでとりあげたのは、病原体の多彩な戦略のほんの一端にすぎない。病原体が編み出した戦略をひとつ

ひとつ解明することによって、我々は進化のダイナミックスと法則性について、はかりしれない知識を得ることができるのではないかと考えている。

文 献

- 1) Turner, M. J. (1987) In "Antigenic Variation in Infectious Diseases." T.H. Birkbeck and C. W. Penn (eds), pp.1-17, IRL Press, Oxford
- 2) van der Ploeg (1987) *Cell* **51**, 159-161
- 3) Birkbeck, T. H. and Penn, C. W. (eds) (1986) "Antigenic Variation in Infectious Diseases." IRL Press, Oxford
- 4) Borst, P., Greaves, D.R. (1987) *Science* **235**, 658-667
- 5) Montelaro, R.C., Issel, C.J., Payne, S., Salinovich, O. (1986) In: Antigenic Variation in Infectious Diseases, T.H. Birkbeck and C.W. Penn (eds), pp.41-56, IRL Press, Oxford
- 6) Haase, A.T. (1986) *Nature* **322**, 130-136
- 7) Hahn, B., Shaw, G.M., Taylor, M.E., Redfield, R.R., Markham, P.D., Salahuddin, S.Z., Wong-Staal, F., Gallo, R.C., Parks, E.S., Parks, W.P. (1986) *Science* **232**, 1548-1553
- 8) Sasaki, A. (1989) Doctor Thesis of Kyushu University.
- 9) Levin, S.A. (1976) *Ann. Rev. Ecol. Systematics* **7**, 287-310.
- 10) Fife, P.C. (1979) *Lect. Notes Biomaths.* **28**, 1-185
- 11) Okubo, A. (1980) "Diffusion and Ecological Problems: Mathematical Models." Springer, New York.
- 12) Shigesada, N., Kawasaki, K., Teramoto, E. (1986) *Theor. Pop. Biol.* **30**, 143-160
- 13) 瀬野裕美 (1989) 生物物理 **29**, 203-207
- 14) Yachi, S., Kawasaki, K., Shigesada, N., Teramoto, E. (1989) *Forma* **4**, 3-12
- 15) Eigen, M. (1971) *Naturwissenschaften* **33a**, 465-523
- 16) Lieberman, U., Feldman, M. (1986) *Theor. Pop. Biol.* **30**, 125-142
- 17) Ishii, K., Matsuda, H., Iwasa, Y., Sasaki, A. (1989) *Genetics* **121**, 163-174
- 18) Fenner, F. (1965) In "The Genetics of Colonizing Species," H.G. Baker and G.L. Stebbins (eds), pp.485-499, Academic Press, New York
- 19) May, R.M., Anderson, R. M. (1983) *Proc. R. Soc. Lond. B* **219**, 281-313
- 20) Eshel, I. (1977) *Theor. Pop. Biol.* **11**, 410-424
- 21) Axelrod, R., Hamilton, W.D. (1982) *Science* **211**, 1390-1396
- 22) Bremermann, H. J., Pickering, J. (1983) *J. theor. Biol.* **100**, 411-426
- 23) Sasaki, A., Iwasa, Y. (1990) *Theor. Pop. Biol.* (in press)
- 24) Fausi, A. S. (1988) *Science* **239**, 617-622
- 25) 佐々木 顕 (1989) 個体群生態学会会報 **45**, 11-22

ささき あきら

1959年、筑豊地方で生まれ、北九州市・北海道土砂川町・札幌市などを転々とする。京大理学部・寺本研で学部卒業までお世話になり、1984年から九大理学部・数理生物学講座へ。1989年より同講座助手。幼稚園以来マスターした楽器は10数種類に及ぶ（トライアングルを含む）。熱気球をやっていた関係で気象学・流体力学・内燃機関などにも興味がありますが、現在はやはり遺伝子と文化の進化が面白い。適当な材料でカクテルをつくり、他人に飲ませることがあります。

〒812 福岡市東区箱崎6-10-1 九大理学部生物

☎092-641-1101 内線4438 FAX 092-632-2741