

新版
改訂

微生物と免疫

林 修
編著

石井 恭子・石橋 健一・碓井 之雄・江崎 一子
大石 智一・太田 利子・熊谷 優子・中屋 祐子
共著

建帛社
KENPAKUSHA

序 文

新しい世紀となつてはや15年余りになる。その間米国同時多発テロ（2001年）、リーマンショック（2008年）、東日本大震災・福島第1原発事故（2011年）など、今に継続している（決して風化させられない）出来事が重く堆積している。そのためか、これらが起きたのは、ほんの1、2年前のような錯覚にとらわれる。

家政学（生活科学）・栄養学分野に資する教科書として出版された『細菌学』〔大黒勇著、1967（昭和42）年〕、『新版細菌学』〔大黒勇、橋本雅一、黒坂公生著、1980（昭和55）年〕は、『微生物学』〔橋本雅一編著、1990（平成2）年〕、『新微生物学』〔奥脇義行編著、1994（平成6）年〕へと引き継がれてきた。さらに21世紀へ移るのと同じくして、家政学・栄養学の視点をもつアレルギー・免疫学の領域を取り入れ、書名も『微生物と免疫』〔奥脇義行編著、2002（平成14）年〕とした。その後の微生物・感染症学、免疫学領域におけるめざましい新知見の集積やいわゆる「新感染症法」の制定〔2008（平成20）年〕などに合わせて、2009（平成21）年『改訂微生物と免疫』（高橋信二編著）が刊行された。

いずれも、各時代におけるその専門領域の研究・教育歴の長い経験豊かな大家が、教育に生かすべく鋭意努力を傾けられ、さらに建帛社編集部の惜しみない力添えもあって、多くの教員・学生に支持される教科書としての使命を果たしてきた。しかし、一昨年9月、前編著者の高橋信二先生が不慮の事故で他界された。そのため、私が編者を引き継ぎ『新版微生物と免疫』として、刊行することとなった。

このたび刊行されるに至った『新版微生物と免疫』は、それぞれの時代で担ってきた教科書の流れを汲むものである。これまでと同様、学生にとって「わかりやすい本」を命題とし、図、表を多用して記述し、さらに理解の助けに「側注」を設けている。単に教科書としてだけでなく、疑問に思ふ事柄に対応できる参考書としても活用できる。

新版とするにあたって、これまでの執筆陣に新たにこの分野の研究・教育歴の長い太田利子先生に加わっていただき、また執筆分担も若干変更した。これまでの本とは一新したものになったと自負している反面、種々欠点もみられるかもしれない。内容について気づかれた点など遠慮なくご叱責・ご教授いただき、いっそうの充実が図れば著者らの望外の喜びである。

本書の刊行にあたり、企画編集に終始ご尽力いただいた建帛社根津龍平氏に感謝の意を表したい。

2014年2月

林 修

新版改訂にあたって

昨年12月中国武漢に始まる新型コロナウイルス感染症は瞬く間にアジア、欧米、アフリカに拡がり、1年も経ないうちに全世界の感染者数が4,000万人を超えた。その勢いは波を繰り返し、依然収束の見通しがつかない。人類は、過去にインフルエンザウイルス（1918～1919年スペインかぜ）やヒト免疫不全ウイルス（1980年代 AIDS）、コロナウイルス（2002年重症急性呼吸器症候群 SARS, 2012年中東呼吸器症候群 MERS）の“パンデミック”を経験したはずだが、未経験の病原体に対しては残念ながら無力に等しい。有効な治療薬やワクチンの無い状況では、感染主体である病原体の理解とそれに晒される身体の防御機構である免疫能が唯一の頼りとなる。改めて“微生物”と“免疫”の重要性が思い知らされる。

本書の「新版」刊行から6年が過ぎた。今般、この間の新知見等を取り入れ「新版改訂」を刊行することとした。改訂にあたり、微生物学や免疫学分野の研究・教育に携わっている先生に新たに加わっていただくとともに、これまでの執筆者・執筆分担を若干変更した。内容構成には慎重を期したが、誤りや欠点もみられるかもしれない。前版同様に、お気づきの点などあれば遠慮なくご叱責・ご教授いただき、いっそう充実していければ著者らの望外の喜びである。

2020年10月

林 修

目次

第Ⅰ部 序説

第1章 微生物学と免疫学の領域 1

第2章 微生物学と免疫学の歴史

1. 顕微鏡の発明以前 3
2. 顕微鏡の発明と微生物の発見 3
3. 微生物自然発生説の否定および腐敗、発酵の解明 4
4. 現代の微生物学と免疫学の基礎の確立 5
 - (1) 病原細菌の発見／5 (2) ウイルスの発見／5 (3) ワクチンの開発／6 (4) 抗毒素の発見と
免疫血清療法の創始／7 (5) 免疫学の発展の歴史／7 (6) アレルギーの発見／8
5. 消毒法と化学療法の創始 9
 - (1) 消毒法／9 (2) 化学療法／9
6. 新興・再興感染症 10

第Ⅱ部 微生物学総論

第1章 微生物の特徴と分類学的位置

1. 生物界の分類 11
2. 生物界における微生物の位置 12
3. 微生物の分類と一般性状 12
 - (1) 原核生物と真核生物／12 (2) 細菌とウイルスの一般性状／13 (3) 真菌の一般性状／14
(4) 原虫の一般性状／14
4. 種概念と微生物の命名法 15
 - (1) 種概念／15 (2) 命名法／15

第2章 細菌学総論

1. 細菌の概要 16
 - (1) 細菌の形態と大きさ／16 (2) 細菌の構造／16 (3) 細菌の観察／21
2. 細菌の代謝と増殖 23
 - (1) 細菌の栄養と代謝／23 (2) 細菌の増殖／24 (3) 細菌の増殖に必要な物理的条件／25
3. 細菌の分類 27
 - (1) グラム陽性菌／28 (2) グラム陰性菌／29 (3) その他の主な細菌／29
4. 細菌の培養 31
 - (1) 分離培養と純培養菌／31 (2) 培地／31 (3) 培養装置／33
5. 細菌の遺伝と変異 34
 - (1) ゲノムと遺伝子／34 (2) 核酸の分子構造／34 (3) プラスミド遺伝子／35
(4) DNAの複製と遺伝情報の発現／36 (5) 変異／39 (6) 遺伝子の伝達／39

第3章 ウイルス学総論

1. ウイルスの形態と構造 43
 - (1) ウイルスの形態と大きさ／43 (2) ウイルスの基本構造と組成／43
2. 主なウイルスの分類 45
 - (1) DNAウイルス／47 (2) RNAウイルス／47

3. ウイルスの増殖と培養	48
(1) ウイルスの増殖／48 (2) ウイルスの培養／50	
4. ウイルスの遺伝と変異	51
(1) 突然変異／51 (2) 分子内組換えと遺伝子再集合／52	
第4章 真菌学総論	
1. 真菌の形態	53
(1) 真菌の性質と構造／53 (2) 真菌の栄養形態による分類／53 (3) 真菌の発育形態／55	
2. 真菌の生活環と分類	56
(1) 真菌の生活環／56 (2) 主な真菌の分類／57	
3. 真菌による主な疾患と原因真菌	58
(1) 真菌症／58 (2) マイコトキシン症／60 (3) 真菌アレルギー／61	
4. 真菌症の検査	61
(1) 培地と培養法／61 (2) 血清診断法（補助的診断方法）／61	
第5章 原虫学総論	
1. 原虫の形態と分類	63
2. 原虫の増殖	63
3. 主な病原原虫と生活環	65
(1) 根足虫類／65 (2) 鞭毛虫類／66 (3) 絨毛虫類／66 (4) 孢子虫類／67	
第6章 生活に身近な微生物	
1. 腸内フローラ（腸内細菌叢）	70
2. プロバイオティクス，プレバイオティクス，シンバイオティクス	71
3. 微生物を利用した食品	71
(1) 味噌・醤油／72 (2) アルコール飲料／73 (3) 納豆／74 (4) かつお節／74	
(5) パン／74 (6) ヨーグルト／74	
4. カビの害	75
(1) カビが引き起こす病気／75 (2) 食品のカビ／76 (3) 住環境のカビ／76 (4) カビ予防法／76	
第7章 感染—発症と予防	
1. 感染と発症	78
(1) 微生物の侵入，定着と増殖／78 (2) 顕性感染，不顕性感染および潜伏感染／78	
2. 感染における宿主と微生物の相互関係	79
(1) 宿主の感染防御能／79 (2) 微生物の病原因子／81	
3. 感染源と感染経路	85
(1) 感染源／85 (2) 感染経路／85	
4. 感染対策	86
(1) 市中感染対策／86 (2) 院内感染対策／88 (3) 滅菌法と消毒法／89	
5. 予防接種と免疫療法	94
(1) ワクチン／94 (2) 免疫血清とヒト免疫グロブリン製剤／97	
6. 化学療法	97
(1) 抗菌剤／98 (2) 抗真菌剤と抗原虫剤／101 (3) 抗ウイルス剤／101	

第Ⅲ部 免疫学

第1章 免疫学総論

1. 免疫とは 103
2. 免疫を担当する器官と細胞 104
 - (1) 一次（中枢性）リンパ器官／105 (2) 二次（末梢性）リンパ器官／108
3. 免疫応答 111
 - (1) 抗原／111 (2) 抗原提示細胞としての樹状細胞とマクロファージ, B細胞／112
 - (3) 樹状細胞（MHC 分子）による抗原提示／113 (4) MHC 分子を介する T 細胞の活性化／113
 - (5) エフェクター T 細胞の働き／116 (6) 抗原提示細胞と T・B 細胞協同作用／116
 - (7) 粘膜免疫と分泌型 IgA 抗体産生／118 (8) 抗体／119 (9) 免疫学的記憶／123
4. 液性因子 123
 - (1) サイトカイン／123 (2) 補体／124

第2章 アレルギーと自己免疫疾患

1. 過敏症反応の分類と機序 127
 - (1) I 型過敏症反応（アレルギー）／127 (2) II 型過敏症反応／128 (3) III 型過敏症反応／129
 - (4) IV 型過敏症反応／130
2. 主な自己免疫疾患 131
3. 自己免疫反応の機序 131
 - (1) 自己抗原の変化／132 (2) 隔離自己抗原の曝露／132 (3) 自己抗原と共通性をもつ非自己抗原の侵入／132
4. 発症にかかわる因子 132
 - (1) 遺伝的素因／132 (2) 環境要因／133

第3章 輸血と移植免疫

1. 輸血 134
 - (1) 赤血球血液型と自然抗体／134
2. 移植免疫 135
 - (1) 主要組織適合抗原（MHC 分子）／135 (2) MHC 分子（HLA 抗原）の多様性／136 (3) T 細胞による移植片アロ抗原の認識／137 (4) アロ抗原特異抗体による拒絶反応の誘導／137
 - (5) 移植片対宿主病（GVHD）／137

第4章 栄養と免疫

1. 栄養摂取と免疫 138
 - (1) 栄養障害と免疫／138 (2) ビタミン・微量元素と栄養／140
2. 食品の生体調節機能あるいは免疫調節作用 142
 - (1) 免疫機能に作用する多糖体／142 (2) 栄養管理と生体防御／142 (3) 健康維持と食品／143

第Ⅳ部 感染症

第1章 感染と生体防御

1. 感染に対する生体防御 145
 - (1) 皮膚および粘膜での感染防御／145 (2) 細菌に対する感染防御／146 (3) 早期誘導反応を伴うリンパ球の感染防御への関与／147 (4) 細菌に対する獲得免疫応答／148 (5) ウイルスに対する感染防御／149

第2章 感染症と原因微生物

1. 気道感染症	152
(1) 特定微生物による主な気道感染症／152	
(2) ウイルスによる気道感染症／154	
(3) 上気道常在菌による肺炎／154	
(4) 環境由来真菌による肺炎／154	
2. 神経感染症	154
3. 消化器感染症	156
(1) 細菌による消化器感染症／156	
(2) ウイルスによる感染性胃腸炎／157	
(3) 細菌による腸炎／157	
(4) 原虫による腸炎／159	
(5) 常在細菌による消化器感染症／160	
4. 性感染症	160
5. 尿路感染症	161
(1) 単純性尿路感染症／161	
(2) 複雑性尿路感染症／162	
6. 皮膚や粘膜の感染症	162
7. 小児期に感染するウイルス感染症	163
(1) 感染後免疫が得られるウイルス感染症／163	
(2) 潜伏感染するウイルス感染症／164	
8. 眼の感染症	165
9. ウイルス性肝炎	165
10. 人畜共通感染症（動物由来や節足動物媒介性感染症）	168
索引	170

微生物学と免疫学の領域

微生物は、通常肉眼では見えない。19世紀フランスのパスツール (L. Pasteur) やドイツのコッホ (R. Koch) によって、空気中の微生物と伝染性疾患との因果関係が追究され、多くの病原細菌の発見とともに微生物学の基礎が築かれた。それ以後、感染症における病原体としての「微生物」の究明が進められる一方、ゼンメルワイス (I. P. Semmelweis) による消毒法やフレミング (A. Fleming) による抗生物質の発見、ジェンナー (E. Jenner) による牛痘法およびパスツールのワクチン予防接種法など疾病への対処法が創出されてきた。これらの微生物研究は、何世紀にもわたって人類を苦しめてきた多くの病気の克服に大きく貢献し、われわれはさまざまなかたちでその恩恵を被ってきた。

微生物学 (microbiology) は、一般に細菌 (bacteria) や古細菌 (archaea)、原生生物 (protist)、真菌 (fungi) などの特徴と機能を明らかにしていく学問領域である。特に病原体としての微生物は、ウイルスを含め医微生物学 (medical microbiology) などで扱われる。また、抗生物質製造や発酵・醸造など薬学や農学、理学分野および分子生物学や遺伝学分野での利用・開発にかかわる応用微生物学 (applied microbiology)、さらに物質循環や環境における微生物との相互作用を扱う微生物生態学 (microbial ecology) がある。微生物はさまざまな分野で扱われ、限りない可能性を秘めているともいえる。

病原体の発見とともに微生物・細菌学が発展してきたのに対して、免疫学 (immunology) は、ヒト・動物に備わる防御力とその仕組みの追究としてともに発展してきた。北里柴三郎・ベーリング (E. von Behring) による抗毒素、メチニコフ (E. Metchnikoff) による貪食細胞^{どんじよく}の発見は予防接種法とともに免疫学の原点といえる。侵入しようとする微生物や体内に生じた癌細胞^{がん}に対して、免疫系はこれらを排除することで個々の身体を護っている。一方で移植される臓器や細胞を拒絶し、人によっては花粉症や喘息などのアレルギー反応や自己免疫疾患を起こす。免疫系は、ストレス反応や神経・内分泌系と相互連関し、さらに腸内フローラとの作用も知られ、生体の恒常性を保つうえでも重要である。特に腸内フローラは、免疫系の成熟に欠かせない存在であると同時に、近年の遺伝子塩基配列解析技術により、消化器関連疾患だけでなく、アレルギーや心血管疾患、さらに自閉症・発達障がいにも関連することが明らかになっ

てきた。癌免疫療法では、癌細胞を攻撃する免疫能の強化を目指すこれまでの方向に対して、癌細胞がつくる免疫抑制分子に作用してそのブレーキを解除する免疫チェックポイント阻害薬による新たな治療法に期待が集まった。

一方、感染症の減少に伴って研究の対象は次第にアレルギーや自己免疫疾患などの免疫関連疾患へと移っていったが、20世紀後半、種々の抗生物質に対する耐性菌の出現や、ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus；HIV）や新型インフルエンザウイルス、重症急性呼吸器症候群（severe acute respiratory syndrome；SARS）や中東呼吸器症候群（middle east respiratory syndrome；MERS）コロナウイルスなどの新しい感染症が出現したことによって、再び感染症への関心が高まり微生物学と免疫学研究の相互理解の必要性が再確認されてきた。近年の自然免疫系にかかわる、たとえば病原体センサーとしてのToll様レセプター（受容体）（TLR）に関する研究の進歩を通じて、これまで見過ごされていた自然免疫系が、感染初期と後の免疫応答への橋渡しとしての役割だけでなく、アレルギー疾患・自己免疫疾患との相互の関連性が見出されてきている。微生物学と免疫学両研究分野の融合による成果として感染症の新たな制御法の開発やiPS細胞による再生医療とともに、アレルギー疾患・自己免疫疾患の治療への発展など、新たな医学研究が展開されつつある。

COLUMN 免疫チェックポイント阻害薬

PD-1（Programmed Death-1）は、T細胞の活性化に伴って表出し、不必要な活性化が長続きしないよう抑える信号を伝えるタンパク質として、1992年本庶佑教授らによって発見された。癌細胞はPD-L1を表出し、PD-1との結合を介してT細胞にブレーキをかけてしまう。このブレーキを外す免疫チェックポイント阻害薬がニボルマブ（抗PD-1抗体）である。活性化キラーT細胞上に現れて抑制的に働く細胞傷害性Tリンパ球関連分子4（CTLA-4；cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4）に作用して、そのブレーキを解除するイピリムマブ（抗CTLA-4抗体）を開発したジェームス・アリソン博士とともに2018年ノーベル医学・生理学賞を受賞した。