



2004 第18回「大学と科学」公開シンポジウム講演収録集

# 微生物はなぜ病気を起こすか

## ゲノムの特徴

主 催：平成15年度文部科学省科学研究費補助金  
研究成果公開促進費「研究成果公开发表(A)」補助事業  
代表 中国学園大学現代生活学部教授 林 英生  
後 援：日本細菌学会、日本ウィルス学会、日本医真菌学会

GUZU

本書は直接出版費の一部として文部科学省科学研究費補助金  
(研究成果公開促進費「研究成果公開発表(A)」)の交付を受けています。

## 微生物はなぜ病気を起こすか      ゲノムの特徴

---

平成16年8月30日 第1版発行

編集 中国学園大学現代生活学部教授 林 英生

発行者 松田 國博

発行所 株式会社 クバプロ

〒102-0072

東京都千代田区飯田橋3-11-15 UEDAビル6階

電話 03(3238)1689 振替 00170-9-173842

E-mail webmaster@kuba.co.jp

ホームページ <http://www.kuba.co.jp/>

印刷所 株式会社 技報堂

---

乱丁本・落丁本はお取り替えいたします。  
価格はカバーに表示してあります。

ISBN4-87805-045-4      C0347

# 微生物はなぜ病気を起こすか ゲノムの特徴

## A セッション 病原微生物のゲノム解析の意義と方法

感染症 過去・現在・未来

実践女子大学生活科学部教授 竹田 美文 16

感染症(伝染病)とは / 病原微生物の感染経路 / 伝染病予防法  
明治・大正時代の感染症 / 赤痢の流行状況について / ペニシリンの発見と感染症  
抗生物質の功績と罪 / 新興感染症の出現 / 21世紀における感染症研究

ゲノム解析の必要性

山口大学名誉教授 中澤 晶子 23

病原性の研究 / 全ゲノム配列決定の現状 / 病原微生物ゲノムの構造  
病原微生物ゲノムの進化 水平伝達 / 病原性の研究 ヘリコバクター・ピロリを例に  
病原遺伝子の発現調節

微生物ゲノムシーケンス決定法

北里大学北里生命科学研究所教授 服部 正平 33

ゲノム配列決定の流れ / 鋳型 DNA の超高速調製と決定速度の変遷  
自動シーケンサーの進歩 / 配列精度の数値化 / 長い DNA のシーケンス戦略  
ひとつの鋳型 DNA を 2 方向から読む / ミスアセンブリを起こす要因  
ゲノムシーケンシングの高速化に向けて / ゲノム研究からみた微生物研究の世界動向

遺伝子名とその機能を検索・決定する方法

大阪大学微生物病研究所助手 黒川 顕 46

ゲノム配列の決定から遺伝子解読へ / バイオインフォマティクスとは  
ゲノム配列から遺伝子の探索 / 遺伝子同定(アノテーション)の方法  
既知遺伝子との比較 / 生物種間でゲノムを比較  
配列のもつパターンから遺伝子を予測する方法  
隠れマルコフモデルによる遺伝子領域予測 / 確率モデルの欠点  
領域決定から機能解析へ / 遺伝子の同定 / 遺伝子アノテーション作業の課題

## B セッション 病原細菌のゲノムの特徴

下痢・腸炎を起こす大腸菌 O157 のゲノム解析からみえてきたこと

宮崎医科大学フロンティア科学実験総合センター教授 林 哲也 58

病原性大腸菌とは / 腸管出血性大腸菌 O157 と感染症 / O157 による発症機序  
O157 のゲノム解析 / O157 の病原性遺伝子 / どのようにして O157 は誕生したか  
ファージが病原遺伝子を運ぶ / たくさんのファージを O157 はどのように獲得したか  
病原菌の進化 / 今後の展開 全ゲノム情報の利用 / まとめ

化膿性疾患をおこすグラム陽性球菌

中国学園大学現代生活学部教授 林 英生 70

「化膿」の病態 / グラム陽性球菌 / 黄色ブドウ球菌の病原因子  
黄色ブドウ球菌のゲノム構造 / 黄色ブドウ球菌株の比較ゲノム  
病原因子産生の発現調節ネットワーク / A 群溶血性レンサ球菌の病原性  
A 群溶血性レンサ球菌のゲノム構造 / 染色体遺伝子の配列転移 ファージによるモデル  
細菌の病原遺伝子は可動的 / 診断・治療・予防への応用

## 目 次

### コレラ、食中毒をおこすビブリオ

- .....大阪大学微生物病研究所助教授 飯田 哲也 83
- ビブリオとは / コレラ菌の特徴 / コレラ菌が激しい下痢を起こすメカニズム  
コレラ菌のゲノム配列の特徴 / 腸炎ビブリオの特徴 / 新型腸炎ビブリオの出現  
腸炎ビブリオのゲノム解析 / 3 型タンパク分泌装置 / ビブリオのゲノムの特徴

### クロストリジウム

- .....金沢大学大学院医学系研究科助教授 清水 徹 93
- クロストリジウム属とは / ボツリヌス菌と破傷風菌 / ディフィシル菌とウェルシュ菌  
病原性クロストリジウムのゲノム比較 / ゲノムからみたクロストリジウム属菌の違い  
病原遺伝子群からみたウェルシュ菌の特徴 / ウェルシュ菌の病原性と適応戦略

### 好気性芽胞形成桿菌

- .....名古屋大学医学系研究科教授 太田美智男 102
- 天然の微生物は体によいか / 好気性芽胞形成桿菌とヒトとのかかわり / 炭疽菌  
セレウス菌の感染経路 / 嘔吐型セレウス菌による食中毒例  
セレウス菌による食中毒の病原因子 / セレウリドの検出法  
突然死の一部はセレウス菌の食中毒による / パチルス属細菌のゲノム解析  
今後期待される成果

### 細胞内寄生性細菌、肺炎クラミジアの病原性とゲノム

- .....山口大学医学部教授 白井 睦訓 112
- クラミジアの分類と病気 / 肺炎クラミジアと動脈硬化 / 肺炎クラミジアのゲノム  
クラミジアのゲノムから予想される病原性因子 / 肺炎クラミジアのゲノムの特徴  
クラミジアのゲノムの進化 / クラミジアに特異的なタンパク質とその機能  
その他 - 展開的研究 / 展望

### Cセッション 細菌、ウイルス、真菌の比較

#### ウイルスの生物学と病原性

- .....東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科教授 山本 直樹 124
- ウイルスの発見 / SARS ウイルスの特徴 / SARS 発症の謎  
HIV によるエイズの発症機序 / ヒトを狂わすウイルス、プリオン / プリオン病  
ヒトとウイルスのおつきあい / ウイルスは敵か味方か / ヒトは万物の霊長か？

#### 真菌の生物学と病原性

- .....帝京大学医真菌研究センター教授・所長 山口 英世 135
- 真菌はどんな生き物か：形態学・細胞学的特徴 / 真菌の遺伝子システムの特徴  
真菌ゲノムの特徴と解析の現状 / 真菌感染症(真菌症)  
真菌症とその研究の歴史 1 白癬 / 足白癬(ミズムシ)の発生状況  
真菌症とその研究の歴史 2 深在性真菌症 / 真菌の病原性  
病原真菌のゲノムプロジェクトとこれからの医真菌学

#### 細菌ゲノムが語る普遍性と多様性

- .....JT 生命誌研究館常勤顧問 吉川 寛 149
- はじめに / ゲノム構造と働き の 普遍性 / 枯草菌細胞の全体像に迫る  
真正細菌ゲノムのサイズ分布 / 細胞とはなにか、に答えられるか  
細菌ゲノムの特徴と最小ゲノムセットの概念 / パラログ遺伝子  
ウェルシュ菌のゲノム解析 / 水平伝達による大腸菌 O157 の誕生  
これからのゲノム微生物研究

**Dセッション ゲノム配列の利用と展開**

**DNA マイクロアレイの利用**

.....金沢大学大学院医学系研究科助教授 **清水 徹** 162

DNA マイクロアレイとは / マイクロアレイ実験の原理 / ウェルシュ菌のマイクロアレイ実験  
ウェルシュ菌病原性遺伝子の発現調節 / VirR/VirS レギュロンの機能分類  
病原性と適応戦略に対する VirR/VirS の役割

**病原性の質と強さを見る**

.....大阪大学大学院医学系研究科助教授 **戸邊 亨** 170

病原性とは / 生体防御と細菌病原性 / 細菌の病原因子 / 病原性大腸菌  
病原性の試験法 / 腸管病原性大腸菌の付着様式の段階的变化  
標的宿主・組織をどのように識別するか / 病原性解明に向けたゲノム解析  
ゲノム解析から病原性解明へ向けて

**ゲノムタイピングによる「とびひ」の疫学**

.....広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授 **菅井 基行** 178

とびひとその原因毒素 / 表皮剥脱毒素による水泡の形成機序 / ET 遺伝子の侵入形態  
ET 遺伝子はほんとうに動くのか / 分子疫学解析'99  
黄色ブドウ球菌臨床分離株の全国調査 / ET 遺伝子の伝播経路

**ゲノム情報を使った感染症の網羅的診断法**

.....岐阜大学大学院医学研究科教授 **江崎 孝行** 187

感染症の診断と病原細菌の同定 / 感染症診断法の問題点 / 階級に応じた細菌の同定  
病原細菌の同定法 / DNA 増幅キットの開発 / 病原体遺伝子の抽出法  
尿道炎の病原菌の同定 / 新しいシステムの構築 / 常在菌を固定したマイクロアレイの利用

**プロバイオティクスへの応用**

.....徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部教授 **大西 克成** 196

プロバイオティクスとは / 常在細菌叢と腸内菌叢 / オリゴ糖の役割  
腸内菌の生理機能 / 腸内菌叢の検出と分布 / プロバイオティクスの例  
ラットの糞便内容物の菌叢分布 / 大腸がんの予防 /  $\beta$ -カロテン産生米の開発 / まとめ

演者紹介.....204

飯田 哲也(イイダ テツヤ)

大阪大学微生物病研究所助教授。医学博士。  
1984年京都大学理学部卒業、87年大阪大学大学院  
医学研究科修士課程修了、91年同博士課程修了。  
日本学術振興会特別研究員、大阪大学微生物病研  
究所助手を経て、98年より現職。  
専門は細菌学。現在は病原細菌が病気を起こすメ  
カニズムとその進化に関心をもつ。  
1998年日本感染症学会北里柴三郎記念学術奨励賞、  
2004年日本細菌学会小林六造記念賞受賞。  
共著に、『毒素産生菌とその感染症』(医薬ジャーナ  
ル社、1998)、『感染症研究のいま』(大阪大学出版  
会、2001)など。

江崎 孝行(エザキ タカユキ)

岐阜大学大学院医学研究科再生医科学、病原体制  
御学分野教授。医学博士。  
1977年岐阜大学医学部卒業、82年同大学大学院医  
学研究科修了。岐阜大学医学部微生物学講座助手、  
同講師、東京大学医科学研究所流動研究員、ケニ  
ヤ中央医学研究所医療専門家(JICA)、タイ国立研  
究所医療専門家(JICA)などを経て、90年より現  
職。  
1986年黒屋賞、92年小酒井賞など受賞。  
専門は医学細菌の系統分類学(主にブドウ球菌、レ  
ンサ球菌、抗酸菌 salmonella)、食細胞寄生細菌の  
分子遺伝学(主にサルモネラ、レジオネラ)、細菌  
感染症の遺伝子診断。  
国際微生物連盟裁定委員(IUMS Judicial committee)、  
国際微生物連盟命名小委員(Streptococcus/Staphylo  
coccus subcommittee Bergy's manual 国際理事 interna  
tional trustee)、通産省化学品審議会委員。

太田美智男(オオタ ミチオ)

名古屋大学医学系研究科(微生物・免疫学講座)教  
授。医学博士。  
1970年東京大学工学部合成化学科卒業、77年名古  
屋大学医学部卒業。名古屋大学医学部助教授、同  
教授を経て、2000年より現職。  
専門は細菌の病原因子、薬剤耐性機構、院内感染。  
現在は感染症ならびに細菌の環境適応と病原性発  
現について関心をもつ。  
著書に、『人はなぜ病院で感染するのか?』(NHK  
出版、2003)。

大西 克成(オオニシ ヨシナリ)

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部ブ  
ロテオミクス医科学部門生体制御医学講座分子細  
菌学分野教授。医学博士。  
1964年九州大学医学部医学科卒業、70年同大学大  
学院博士課程修了。九州大学医学部講師、鹿児島  
大学医学部助教授を経て、76年より現職。  
専門は細菌学。特に微生物遺伝学と嫌気性菌。現  
在は大腸癌はじめ腸疾患の予防と治療における腸  
内菌の働きに関心をもつ。  
1975年日本細菌学会黒屋奨学賞、84年日本環境変  
異原学会奨励賞、2001年日本環境変異原学会学術  
賞を受賞。  
分担執筆した著書に、『戸田新細菌学』第32版(南  
山堂、2002)、共同編著書に、『エッセンシャル微  
生物学』第4版(医歯薬出版、1995)など。

黒川 顕(クロカワ ケン)

大阪大学微生物病研究所助手、大阪大学遺伝情報  
実験センター兼任教官。  
1993年東北大学理学部地学科卒業、95年同大学大  
学院理学研究科地学専攻博士課程前期修了、98年  
大阪大学大学院薬学研究科応用薬学専攻博士課程  
後期修了。  
専門はバイオインフォマティクス。特にゲノム進化  
学。現在はバクテリアゲノムの進化、生命の起源  
に関心をもつ。  
共著に、『バイオデータベースとウェブツールの手  
とり足とり活用法』(羊土社、2002)。

清水 徹(シミズ トオル)

金沢大学大学院医学系研究科細菌感染症制御学部  
門助教授。医学博士。  
1982年香川医科大学医学部医学科卒業、91年同大  
学大学院博士課程修了。筑波大学基礎医学系講師、  
助教授を経て、2003年より現職。  
専門は病原細菌学。特にウェルシュ菌の病原性  
に関与するシグナル伝達の研究。現在は菌どうしの  
会話(コミュニケーション)に興味をもつ。  
1997年日本細菌学会黒屋奨励賞、2003年日本細菌  
学会小林六造記念賞受賞。

白井 睦訓(シライ ムツノリ)

山口大学医学部医学科(生殖・発達・感染医科学講

座微生物学)教授。医師。医学博士。

1985年東京大学大学院医学研究科博士課程修了。米国国立健康研究所(NIH)研究員、山口大学医学部助教授などを経て、2000年より現職。

専門は微生物・免疫学。最近では特にゲノムからみた微生物の感染制御機構に関心をもつ。

1995年日本肝臓学会奨励賞、98年日本ヘリコバクター学会優秀賞など受賞。

共著に、『標準微生物学』(医学書院、2002)、『細菌学』(朝倉出版社、2002) 共訳著に、『ハリソン内科学』(MEDSI社、2003)など。

菅井 基行(スガイ モトユキ)

広島大学大学院医歯薬学総合研究科細菌学教室教授。歯学博士。

1984年広島大学歯学部歯学科卒業、同大学大学院博士課程修了。広島大学歯学部助教授、同教授を経て、2000年より現職。

専門は細菌学。特に黄色ブドウ球菌。現在は黄色ブドウ球菌の可動性遺伝因子に関心をもつ。

1994年日本細菌学会黒屋奨励賞受賞。

竹田 美文(タケダ ヨシフミ)

実践女子大学生生活科学部教授。医学博士。

1960年大阪大学医学部卒業、同大学大学院医学研究科修了。大阪大学微生物病研究所助教授、東京大学医科学研究所教授、京都大学医学部教授、国立国際医療センター研究所長、国立感染症研究所所長を経て、2001年より現職。

専門は感染症学。特に細菌毒素学。

1985年小島三郎記念文化賞、94年武田医学賞、98年日本細菌学会浅川賞受賞。

著書に、『SARSは何を警告しているのか』(岩波書店、2003)、『よみがえる感染症』(岩波書店、2004)など。

寺脇 良郎(テラワキ ヨシロウ)

信州大学名誉教授。医学博士。

1960年東京大学医学部医学科卒業。東京医科歯科大学助教授を経て、76年信州大学医学部教授(細菌学講座)。99年定年退官。同年、名誉教授。

専門は細菌遺伝学。現在は感染症一般に関心をもつ。

共著に、『医科細菌学』(南江堂、1989)、『いま生命

を語る』(共立出版、1988)など。原著論文(Natureなど)多数。

戸邊 亨(トベ トオル)

大阪大学大学院医学系研究科未来医療開発専攻機能分子制御分野助教授。理学博士。

1987年京都大学大学院理学研究科博士課程修了。東京大学医科学研究所、助手、講師を経て、2001年より現職。

中澤 晶子(ナカザワ テルコ)

山口大学名誉教授、山口大学運営諮問会議委員。医学博士。

1961年京都大学医学部卒業、67年同大学医学部大学院修了。67年京都大学医学部助手、72年順天堂大学医学部助教授、78年山口大学医学部助教授、82年同大学医療技術短期大学部教授、87年同大学医学部微生物学講座教授、94年同大学遺伝子実験施設長併任後、2000年同大学を定年退職。

専門は細菌学。主なテーマは、酸素添加酵素の反応機構、シュドモナスの分解プラスミド、ヘリコバクター・ピロリの感染機構。病原微生物ゲノムの研究。

1996年中国文化賞、2001年日本細菌学会浅川賞受賞。

共著に、『Molecular Biology of Pseudomonads』(American Society for Microbiology, 1996) 原著論文(共著)に“Identification of the urease operon in *Helicobacter pylori* and its control by mRNA decay in response to pH.”(Molecular Microbiology, 2000)など。

服部 正平(ハットリ マサヒラ)

北里大学北里生命科学研究所教授。工学博士。

1979年大阪市立大学大学院博士課程修了。東京大学医科学研究所助教授、理化学研究所ゲノム科学総合研究センターチームリーダーを経て、2002年より現職。

専門はゲノム生物学。

共著書に、『分子生物学プロトコール』(南江堂、1999)、『医学・薬学研究者のためのバイオテクノロジー概論』(医療ジャーナル社、2000)、『ホールゲノムショットガン法によるゲノム解析とアノテーション』(学会出版センター、2001)



林 哲也(ハヤシ テツヤ)

宮崎医科大学フロンティア科学実験総合センター  
生命科学研究部門生命環境科学分野教授(同大学・  
医学部・医学科・感染症学講座・微生物学分野  
教授を兼任)。医学博士。

1984年信州大学医学部医学科卒業。信州大学医学  
部講師・助教授を経て、2000年より現職。

専門は病原細菌学。現在はO157などの病原性大腸  
菌やツツガムシ病病原体などに関心をもつ。

1994年日本細菌学会黒屋奨励賞受賞。

共著に、『岩波講座・現代医学の基礎。感染と生体  
防御』(岩波書店、2000)など。

林 英生(ハヤシ ヒデオ)

中国学園大学現代生活学部教授、筑波大学名誉教  
授。

1964年岡山大学医学部卒業、69年同大学大学院医  
学研究科修了。岡山大学医学部微生物学助教授、  
香川医科大学医学部微生物学教授を経て、筑波大  
学基礎医学系教授。2003年定年退官。

平成12年～14年、未来開拓学術研究推進(ミレニ  
ウム関連)事業「微生物のゲノム配列解析による病  
原性と有用性遺伝子システムの解明」代表。

共編著に、『細菌学』(朝倉書店、2002) 監訳に『ブ  
ラック微生物学』(丸善、2003)など。

山口 英世(ヤマグチ ヒデオ)

帝京大学医真菌研究センター教授・所長。医学博  
士。

1958年東京大学医学部医学科卒業、同大学大学院  
博士課程修了。東京大学応用微生物研究所(現・  
分子細胞生物学研究所)助手、同大学医学部助教  
授、帝京大学医学部教授兼医真菌研究センター長、  
東京大学応用微生物研究所教授などを経て、97年  
より現職。

専門は医真菌学。特に真菌症の発症機序、診断、

治療、予防。現在は真菌症以外の病態と真菌のか  
かわりに関心をもつ。

1988年日本医真菌学会賞受賞。

著書に、『今日の抗生物質』(南山堂、1984)、『病原  
真菌と真菌症』(南山堂、1999) 共著に、『病原真  
菌学』(南山堂)、『真菌症診断のための検査ガイド』  
(栄研化学、1994)など。

山本 直樹(ヤマモト ナオキ)

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科ウイル  
ス制御学講座教授。医学博士。

1970年熊本大学医学部卒業、同大学大学院博士課  
程修了。同大学助手、フライブルク大学衛生セン  
ター研究員、京都大学ウイルス研究所助手、山口  
大学医学部教授を経て、90年より現職。95年より  
長崎大学熱帯医学研究所客員教授、2001年より国  
立感染症研究所エイズ研究センターセンター長も  
兼任。

研究領域はヒトレトロウイルスの発症機構とその制  
御、SARSウイルスの発症機構とその制御。

吉川 寛(ヨシカワ ヒロシ)

JT生命誌研究館常勤顧問

1956年東京大学理学部化学科卒業、61年同大学大  
学院化学系博士課程修了。カリフォルニア大学バ  
ークレー校宇宙科学研究所准教授、金沢大学がん  
研究所教授、大阪大学医学部教授、奈良先端科学  
技術大学院大学教授を経て、2001年より現職。

専門は分子生物学。特に微生物ゲノムの複製と制  
御。現在はアゲハチョウの味覚の分子生物学に関  
心をもつ。

1972年朝日学術奨励賞受賞。

著書に、『遺伝子操作』(大月書店、1984) 共著・  
監修に、『ネオ生物学シリーズ・ゲノムから見た新  
しい生物像・細菌』ほか9冊(共立出版、1997)な  
ど多数。



# 化膿性疾患をおこす グラム陽性球菌



林 英生

中国学園大学現代生活学部教授 / 筑波大学名誉教授

化膿性疾患を起こすグラム陽性球菌にはさまざまな細菌種(表1)がありますが、ここでは黄色ブドウ球菌とA群溶血性レンサ球菌について、その病原性とゲノム構造の特徴についてお話しいたします。ここに述べる研究成果は、黄色ブドウ球菌については平松啓一(順天堂大学)および大田敏子(筑波大学)らのグループが、溶血性レンサ球菌については浜田茂幸(大阪大学)らがすでに公表したものの一部分です。

## 「化膿」の病態

皮膚の「切り傷」や「擦り傷」を消毒せずに放置しておくと、傷口周囲が赤く腫れ、痛みと熱感があり、黄色い膿がたまる場合があります。これが化膿性炎症です。細菌が皮下にはいって急速に増殖し、それを防ぐために白血球などの防御細胞が集合して細菌を処理(貪食し殺菌する)しますが、その攻防が炎症(発赤、腫脹、疼痛、発熱が4徴候)を起こし、その攻防戦場の跡が化膿創・膿瘍となります。このような病態を起こすのは、細菌の病原因子と宿主の感染防御の機構が複雑に攻防する経過です。図1は、その過程を簡単にまとめたものです。通常は無菌状態にある皮下・粘膜下・結合組織へ細菌がはいると、細菌は急

速に増殖し始め、毒素や酵素を産生します。一方、宿主の組織には異物を貪食する白血球(多核白血球やマクロファージ)が巡回しており、それが増殖している細菌を貪食します。貪食した白血球は炎症を起こす物質(ケミカルメディエーター:ヒスタミンやキニンなど)を放出し毛細血管を拡張させ、透過性を高め、さらに白血球を増員するための因子(化学遊走因子)を放出し、血球細胞を局所へ集合させます。また、細菌の表層構造物(多糖体)は血清成分の凝固因子や補体を活性化します。このようにして、細菌と宿主細胞の攻防戦の過

表1 グラム陽性球菌群

ブドウ球菌 <i>Staphylococcus</i> 黄色ブドウ球菌( <i>S. aureus</i> ) 表皮ブドウ球菌( <i>S. epidermidis</i> ) 腐性ブドウ球菌( <i>S. saprophyticus</i> ) その他約30種類( <i>S. hyicus</i> , <i>S. haemolyticus</i> など)
レンサ球菌 <i>Streptococcus</i> A群溶血性レンサ球菌( <i>S. pyogenes</i> A group) B群、C群、D群レンサ球菌 肺炎レンサ球菌( <i>S. pneumonia</i> ) 口腔レンサ球菌( <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> など)
腸球菌 <i>Enterococcus</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i>
ラクトコッカス <i>Lactococcus</i>

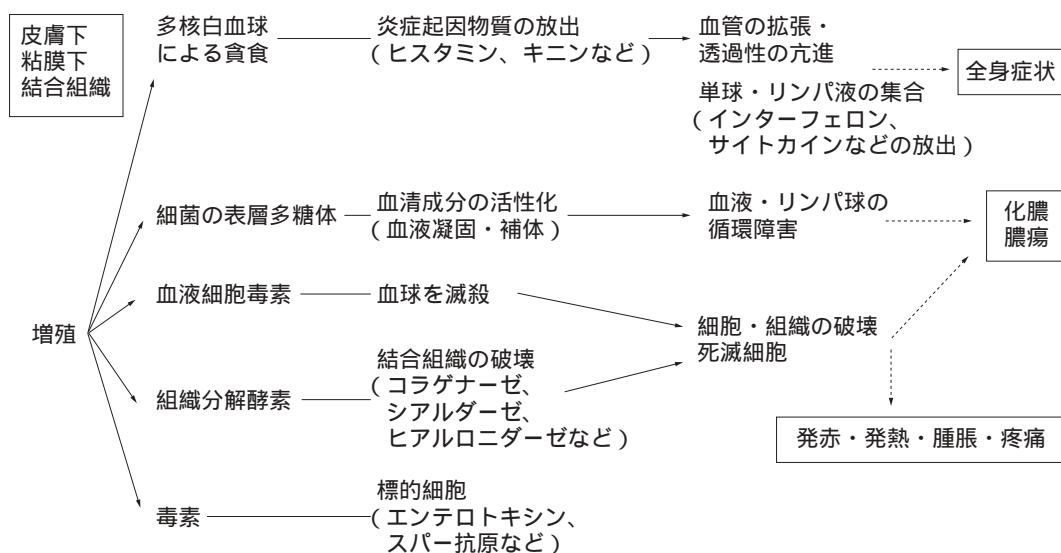


図1 細菌が皮下や粘膜下に侵入し、炎症・化膿・膿瘍をつくる過程を模式的に表す

程で、局所が赤く腫れ、熱感があり、痛みを生じます。これが急性炎症です。

炎症が一定の場所に局限すれば、いしかえれば、宿主が細菌の増殖を封じこめることができれば、その戦いの跡が化膿・膿瘍を形成します。細菌の増殖を押さえこめなければ、細菌は血流やリンパ管から全身へ散布され、転移膿瘍や敗血症となります。

### グラム陽性球菌

このような病態を起こす代表的な細菌を化膿性細菌と総称しますが、なかでも、グラム陽性球菌(グラム染色法で紫色に染まる球状の細菌の総称)はその典型的なグループです。表1にそのグループの細菌の種類をまとめました。この分類の呼び方は臨床細菌学で利用されますが、近年は遺伝子解析による新しい生物学的な分類法ができあがり、系統として Firmicutes、低GC含量の細菌、となりました。近縁の病原細菌にはリステリア、炭疽菌、破傷風菌・ウェルシュ菌などのクロストリジウム、乳酸菌などがあります。

化膿症を起こすグラム陽性球菌群の代表として黄色ブドウ球菌とA群レンサ球菌があります。顕微鏡で観察したとき、ブドウ房状に集合するものをブドウ球菌(図2左)、数珠の

鎖のように配列するものをレンサ球菌(図2右)と大別します。さらに、ブドウ球菌のなかで黄色色素(カロテノイド)を産生するものを黄色ブドウ球菌、色素を産生しないものを表皮ブドウ球菌、腐性ブドウ球菌と分類します。その他にヒトへは病原性が少ないものがあります。レンサ球菌のなかにもさまざまな種類がありますが、そのなかで赤血球を溶かす活性のある菌を溶血性レンサ球菌と総称し、グループとしてA、B、C、D群、口腔内レンサ球菌、ラクトコッカスなどがあります。

ヒトの皮膚や粘液の表面には、多種多様な細菌(皮膚、粘膜、腸管内に約100種類、総計600兆個の細菌)が共生し、常在しています。たとえば、ヒトの片手には約 $10^6 \sim 10^8$ 、100万から1億個の細菌が棲みついています。通常、これらの細菌は宿主の皮膚や粘膜を保護していますが、その棲む場所がかわれば宿主に害を及ぼします。黄色ブドウ球菌やA群溶血性レンサ球菌はヒトの皮膚や粘膜に常在しますが、皮下や深部組織・血液などにはいると病原性を発揮し始めます。

これらの菌種は1844年に発見され、化膿性疾患の主要な原因細菌として、歴史的には死亡率の高い感染症を起こしています。1941年、ペニシリンが実用化されてから、この治療が

可能になりました。以後、次々と抗菌薬(抗生物質)が開発され、これらの細菌による感染症は制圧できたかにみうけられました。しかし、黄色ブドウ球菌は新しい抗菌薬に抵抗する性質(耐性)を比較的容易に獲得してヒトへの感染を繰り返しており、近年の問題は薬剤耐性黄色ブドウ球菌による院内感染です。A群溶血性レンサ球菌は猩紅熱の原因菌ですが、80年後半ころから劇症型感染といわれる急速に組織壊死と敗血症が進展し治療が間にあわないで死にいたる例が発生し(人食いバクテリアとも呼ばれています)また、リュウマチ熱や糸球体腎炎などの続発性を起こすことが問題視されています。

これらの菌種の特徴の概略を表2にまとめました。これらの性質(形質)は、分離される菌株(臨床分離株)により多様性があり、また、新しい性質(薬剤耐性などを含む)が見い出されることもあり、それぞれの細菌の基本的な遺伝子設計図(全ゲノム構造)を解明しなければ、上記の問題点の解決の糸口が見い出せません。

### 黄色ブドウ球菌の病原因子

黄色ブドウ球菌の大きさは、赤血球や白血球の10分の1から30分の1です。直径 $1\mu\text{m}$ で厚い細胞壁があり分裂を繰り返します。宿主内で増殖し、表2に記したようなさまざま

な病気(病態)を引き起こします。この菌の特徴は、ヒトの皮膚や鼻腔などに常在し、環境条件の変化に対して適応性が強いことです。たとえば、10%の食塩を含む培地(高浸透圧の状態)でも生育し続けますし、多剤耐性菌はほとんどの抗菌薬に抵抗しさまざまな病原因子を産生します。細菌の表層にある病原因子と、外界へ放出・分泌される毒素・酵素に大別されますが、いずれも宿主細胞の表層の分子(標的分子ないし受容体)に結合し、細胞の正常な機能を障害します。

菌が組織中に定着するための結合タンパク質(フィブロネクチン結合タンパク質)の相手は、フィブロネクチンという細胞間のタンパク質です(表3)。同様に、標的分子となるフィブリノーゲンやプロトロンピンなどは血液を凝固させる因子として働きます。組織のコラーゲン、その他のマトリックスタンパク質も菌が定着するための標的となります。独特な働きをするプロテインAというタンパク質は、抗体の免疫グロブリン(IgG)を吸着する作用があり、抗体の作用を封じこめてしまいます。

黄色ブドウ球菌が菌体外へ放出・分泌する毒素・酵素の作用と宿主の標的を表4にまとめました。これらの病原因子が複合的、協奏的に作用して宿主の感染防御機構を障害し炎症を誘発し化膿創を形成します(図1)。しか

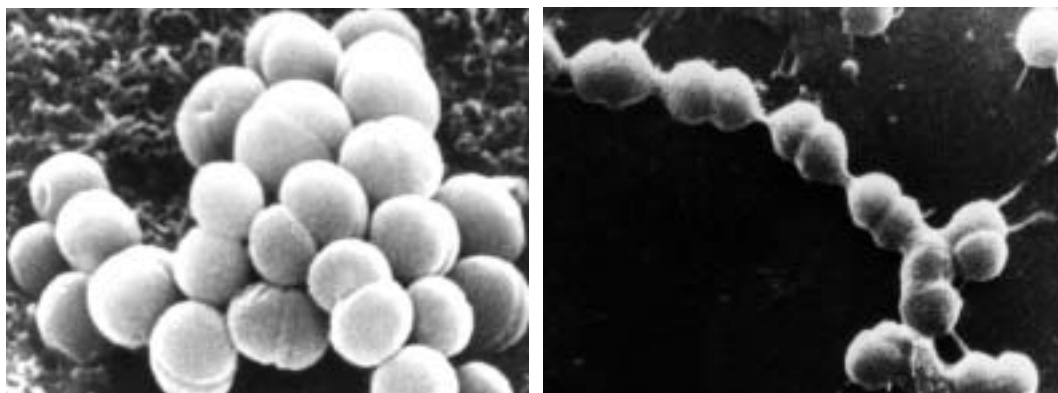


図2 黄色ブドウ球菌(左)とレンサ球菌(右)の走査電子顕微鏡像(日本細菌学会教育用映像集より)

表2 黄色ブドウ球菌と化膿性レンサ球菌の特徴

	黄色ブドウ球菌		化膿性レンサ球菌
生物的特徴	グラム陽性球菌、コアグララーゼ産生、抗菌薬耐性、ヒト(鼻孔、咽頭、腸管など)に常在、環境抵抗・適応性が強い		グラム陽性球菌、増殖に栄養要求性が高い、溶血性(細胞膜溶解)ヒト(咽頭)に常在
起因疾患	食中毒、皮膚・創傷の化膿性感染、体内留置装置感染、骨髄炎、心内膜炎、トキシック・ショック症候群、敗血症、その他		皮膚・創傷の化膿性感染、心内膜炎、トキシック・ショック症候群、敗血症、劇症型壊死性感染症、続発症として糸球体腎炎、リュウマチ熱など
病原因子	毒素・酵素	表皮剥離毒素(ETA)、エンテロトキシン、TSST、溶血毒、白血球滅殺毒、リポタイコ酸	発熱毒、発赤毒、溶血毒(ストレプトリジン)、ヒアルロニダーゼ、プロテアーゼ(タンパク質分解酵素)、スーパー抗原
	接着性因子	MSCRAMMs( Microbial Surface Component Recognizing Adhesive Matrix Molecules )、プロテイン A、クランピング因子、キャプセル、フィブロネクチン結合タンパク質、コラーゲン結合タンパク質、細胞壁	フィブロネクチン結合タンパク質、ラミニン結合タンパク質、リポタイコ酸、M タンパク質、莢膜組成
	加水分解酵素類	リパーゼ、DNA 分解酵素など	
薬剤耐性	多剤耐性を獲得しやすい、MRSA、VRSA、院内感染		少ない

し、これらの病原因子は常にすべてが産生されるのではなく、細菌が環境の条件(栄養素、温度、pH、酸素の有無、貪食細胞や血清因子などの防御因子の存否)を感知し、産物の量と質を決めています。1 $\mu$ mの小さな単細胞がどのような機構でそのような判断をするのかを、明らかにしなければなりません。

### 黄色ブドウ球菌のゲノム構造

黄色ブドウ球菌 Mu50 株(MRSA : パンコマイシン中等度耐性)は筑波大学・順天堂大学・北里大学・九州大学の大学コンソーシアムで、N315 株(MRSA)は順天堂大学と製品評価センターで全ゲノム構造が解明されました(図3)。全遺伝子の約30%はまだ機能が不明ですが、表2に示した病原因子の遺伝子はすべて同定され、それに加えて約70個の新しい病原遺伝子が発見されました。総計約63種類、

表3 黄色ブドウ球菌の接着因子とその標的分子

接着・定着因子	標的分子
フィブロネクチン結合タンパク質	フィブロネクチン(細胞間物質)
クランピング因子	フィブリノーゲン
コアグララーゼ	プロトロンピン
コラーゲン結合タンパク質	コラーゲン
ポリサクシニルグルコサミン	細胞間マトリックス
ペプチドグリカン	細胞表層受容体
莢膜複合多糖体	細胞表層受容体
プロテイン A	免疫グロブリン G(抗体)

120個の病原遺伝子と11個の薬剤耐性遺伝子が同定されました。これらの病原遺伝子には同じ構造の遺伝子が複数個を繰り返しているもの(重複)、また染色体の一定の場所に集合して遺伝子島(Pathogenicity Island, PI)を形成しているものがあります(図4)。この病原遺