

Ishii K, Hamamoto H, Kamimura M, Sekimizu K.

J Biol Chem. 2008 Jan 25;283(4):2185-91.

- 7) Regulation of exoprotein gene expression by the *Staphylococcus aureus* cvfB gene.

Matsumoto Y, Kaito C, Morishita D, Kurokawa K, Sekimizu K.

Infect Immun. 2007 Apr;75(4):1964-72.

- 8) Novel DNA binding protein SarZ contributes to virulence in *Staphylococcus aureus*.

Kaito C, Morishita D, Matsumoto Y, Kurokawa K, Sekimizu K.

Mol Microbiol. 2006 Dec;62(6):1601-17.

- 9) Use of silkworm larvae to study pathogenic bacterial toxins.

Hossain MS, Hamamoto H, Matsumoto Y, Razanajatovo IM, Larranaga J, Kaito C, Kasuga H, Sekimizu K.

J Biochem. 2006 Sep;140(3):439-44.

- 10) Effects of molecular mass and hydrophobicity on transport rates through non-specific pathways of the silkworm larva midgut.

Hamamoto H, Kamura K, Razanajatovo IM, Murakami K, Santa T, Sekimizu K.

Int J Antimicrob Agents. 2005 Jul;26(1):38-42.

- 11) Silkworm pathogenic bacteria infection model for identification of novel virulence genes.

Kaito C, Kurokawa K, Matsumoto Y, Terao Y, Kawabata S, Hamada S, Sekimizu K.

Mol Microbiol. 2005 May;56(4):934-44.

- 12) Quantitative evaluation of the therapeutic effects of antibiotics using silkworms infected with human pathogenic microorganisms.

Hamamoto H, Kurokawa K, Kaito C, Kamura K, Manitra Razanajatovo I, Kusuhara H, Santa T, Sekimizu K.

Antimicrob Agents Chemother. 2004 Mar;48(3):774-9.

- 13) Silkworm larvae as an animal model of bacterial infection pathogenic to humans.

Kaito C, Akimitsu N, Watanabe H, Sekimizu K.

Microb Pathog. 2002 Apr;32(4):183-90.

やさしい微生物学

■ 編著 ■ 関水和久

上原 至雅
垣内 力
北 潔
鈴木啓太郎
関水 和久
辻 勉
細野 哲司
前田 拓也
牧 純

廣川書店

執筆者一覧 (五十音順)

上原 至雅	岩手医科大学薬学部教授
垣内 力	東京大学大学院薬学系研究科・薬学部准教授
北 潔	東京大学大学院医学系研究科・医学部教授
鈴木啓太郎	横浜薬科大学薬学部教授
関水 和久	東京大学大学院薬学系研究科・薬学部教授
辻 勉	星薬科大学薬学部教授
細野 哲司	横浜薬科大学薬学部講師
前田 拓也	兵庫医療大学薬学部准教授
牧 純	松山大学薬学部教授

やさしい微生物学

編著	関水 和久	平成23年1月30日 初版発行©
発行者	廣川 節男	

発行所 株式会社 廣川書店

〒113-0033 東京都文京区本郷3丁目27番14号

電話 03(3815)3651 FAX 03(3815)3650

「やさしい微生物学」の発刊に際して

本書は、薬学系大学における微生物学・化学療法学の講義の教科書として執筆されたものである。微生物学の基礎に始まり、遺伝子工学のツールとしての大腸菌の取り扱い、細菌・真菌・原虫・ウイルスについての各論、感染症治療薬にいたるまで、微生物学の全領域をカバーするように配慮した。また、記述をできるだけ平易にし、学生諸君にとってやさしい内容となるようにした。他の教科書に比べて決して分量は多くなく、むしろコンパクトであるが、国家試験の対策としては十分なはずである。

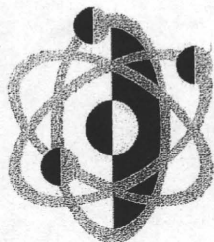
微生物学を勉強する諸君に意識して欲しいのは、微生物も他の動物や植物と同様生きており、その増殖のメカニズムは基本的に共通している、という点である。ヒトの遺伝子を大腸菌で発現させてリコンビナントドラッグを作り出すことができるのは、ヒトと大腸菌の遺伝子発現のメカニズムが共通しているからである。歴史的にも、大腸菌などの微生物の研究は、生物学の発展を常にリードしてきた。「生きる」とは何か、ということを理解する生物学において、微生物学は基本となる学問分野である。このことを意識して勉強に励んでもらいたい。

また、病原性に関する理解は、微生物による感染症を克服する上で重要である。この点は、他の領域の生物学にはない、微生物学に固有の課題である。感染症治療薬の創出は薬学に与えられた重要な使命の一つである。また、患者に対する感染症治療薬の適切な投与は、薬剤師の仕事として重要である。本書が、創薬研究者や薬剤師を目指す学生諸君の勉学に役立つことを願ってやまない。

本書を編集するにあたっては、それぞれの専門領域で活躍されている先生方に執筆のご協力をいただいた。また、本書の発刊に際して廣川書店社長廣川節男氏には多大なご尽力をいただいた。さらに、同書店の野呂嘉昭氏、粟屋恭行氏、小暮 渉氏には編集の労をいただいた。ここに厚く御礼申し上げたい。

2010年12月18日

東京大学薬学部教授 関水 和久

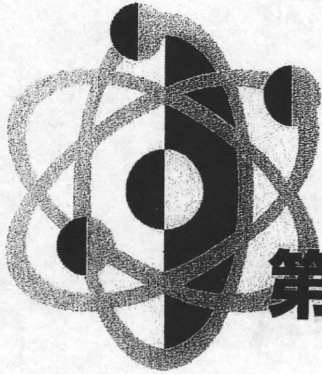


目次

第1章 微生物学の基礎	1
1.1 微生物学を学ぶ意義.....	1
1.2 微生物の種類.....	4
1.3 微生物の構造.....	7
1.4 微生物の生活環.....	11
1.5 生態系における微生物の役割.....	11
1.6 細菌の増殖.....	12
第2章 細菌におけるDNAの複製, 転写, 翻訳	17
2.1 細菌のDNA複製.....	17
2.2 細菌のRNA合成.....	24
2.3 細菌のタンパク質合成.....	27
第3章 遺伝子工学のツールとしての大腸菌	31
3.1 大腸菌遺伝学の基礎.....	31
3.2 遺伝子工学の基礎.....	38
第4章 微生物の多様性と感染症	41
4.1 微生物感染症概論.....	41
4.2 細菌と感染症.....	48
4.2.1 細菌の多様性と病原性	48
4.2.2 グラム陰性桿菌	48
4.2.3 グラム陰性球菌	51
4.2.4 グラム陽性桿菌	51
4.2.5 グラム陽性球菌	52
4.3 真菌と感染症.....	53
4.3.1 真菌の性状	53
4.3.2 真菌症	58

4.4	寄生原虫・寄生蠕虫と感染症	62
4.4.1	原虫の形態と分類	62
4.5	蠕虫と疾患	65
4.5.1	線虫類	65
4.5.2	条虫類	66
4.5.3	吸虫類	66
4.6	ウイルスと感染症	67
4.6.1	ウイルスの構造	67
4.6.2	ウイルスの分類	68
4.6.3	ウイルスの増殖過程	70
4.7	ウイルス疾患	71
4.7.1	DNAウイルス	72
4.7.2	RNAウイルス	73
4.7.3	レトロウイルス感染症	75
4.8	プリオンと感染症	76
4.8.1	プリオン	76
4.8.2	プリオン病	77
第5章	感染の防止	79
5.1	殺菌と静菌	79
5.2	消毒	80
5.3	防腐	83
5.4	院内感染とその防止対策	83
第6章	感染症治療薬・生物学的製剤	87
6.1	抗生物質の細菌に対する作用機序	87
6.2	細菌の抗生物質耐性の基本メカニズム	96
6.2.1	遺伝子変化を伴わない細菌の薬剤耐性機構	97
6.2.2	遺伝子の変化を伴う細菌の薬剤耐性機構	97
6.2.3	薬剤耐性を導く遺伝子の獲得様式	98
6.3	抗真菌薬, 抗原虫薬, 抗寄生虫薬	98
6.3.1	抗真菌薬	98
6.3.2	抗寄生虫薬	105
6.3.3	抗線虫薬	106
6.3.4	抗吸虫薬	107
6.3.5	抗条虫薬	107

6.4 抗ウイルス薬の作用機序と臨床応用	107
6.4.1 抗ヒトヘルペスウイルス薬	107
6.4.2 抗サイトメガロウイルス薬	109
6.4.3 抗インフルエンザ薬	110
6.4.4 抗ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 薬	110
6.4.5 抗肝炎ウイルス薬	114
6.5 新規抗菌治療薬の探索	115
6.5.1 抗菌治療薬の探索	115
6.6 ワクチンと抗毒素	117
模擬試験問題	119
索引	125



第1章 微生物学の基礎

私たちの身の回りには、肉眼では見えない小さな生き物たちが多数生息している。それらは総称して微生物とよばれる。本章では、微生物学の基礎知識を概説する。

1.1 ● 微生物学を学ぶ意義

大学の薬学部の微生物学の講義で取り扱われる対象は、細菌、真菌、原虫、及びウイルスである。特に感染症を引き起こす病原性微生物が重要である。病原性微生物により引き起こされる感染症治療薬の探索、開発、並びにその適正使用を確立することは、薬学に与えられた最も重要な使命のひとつである。また、生物学の研究材料としての微生物の意義を理解することも重要である。大腸菌が遺伝子工学のツールとして利用され、遺伝子組み換え（リコンビナント）ドラッグの多量生産系としての重要性が高まっている。

微生物の発見と感染症

微生物学の歴史は、オランダのメガネ屋であったレーベンフック Antonie van Leeuwenhoek が1674年、自作の顕微鏡で微生物を観察したことに始まると考えられている。それまで人類は、微生物がごく普通に身の回りにいることに気づかずにいたのである。その後、フランスの細菌学者パスツール Louis Pasteur (図 1.1) は、有名な著書「自然発生説の検討」の中で、微生物は微生物から生まれるのであり、自然に発生するのではない、ということを明らかにした。この頃から本格的な微生物学の研究が始まった。さらに1877年、ドイツのコッホ Robert Koch (図 1.2) は炭疽菌を発見した。それまでは感染症が微生物によるということは、はっきりしていなかった。コッホは病原性細菌と病気との因果関係を明らかにしたのである。その後、コッホは結核菌、コレラ菌等を発見し、細菌学の父と呼ばれている。細菌学の歴史において、日本人研究者の貢献は多大である。北里柴三郎 (図 1.3) はペスト菌を発見した。また、志賀潔は赤痢菌の発見者である。また、野口英世は狂犬病や黄熱病の研究で有名である。



第2章 細菌における DNA の 複製，転写，翻訳

細菌も他の生物と同様に DNA を遺伝子として持っている。その複製，転写，翻訳の過程は，本質的には他の生物と共通している。その反面，原核細胞である細菌の DNA は，その多くが環状構造を有するなど，真核生物とは異なる面もある。本章では，遺伝子としての DNA の複製，転写，翻訳について，大腸菌を例にして学ぶ。

2.1 ● 細菌の DNA 複製

遺伝子の実体である DNA は，細胞の中で複製されていく。全ての細胞に共通しているように，原核細胞である細菌においても，DNA 複製は増殖するうえで必須のプロセスである。DNA 複製の基本的なメカニズムは，原核細胞と真核細胞で共通しているが，その多くは，大腸菌を用いた遺伝学的ならびに生化学的方法により，明らかにされてきた。

DNA の構造

生きている細胞内の DNA は，二つの鎖が対になったらせん構造をとっている。DNA の一つの鎖は，ヌクレオシドとよばれる化合物が，リン酸ジエステル結合によりつながっている。ヌクレオシドは，4種類の塩基と糖からなる（図 2.2）。DNA を構成する塩基は，アデニン（A），グ

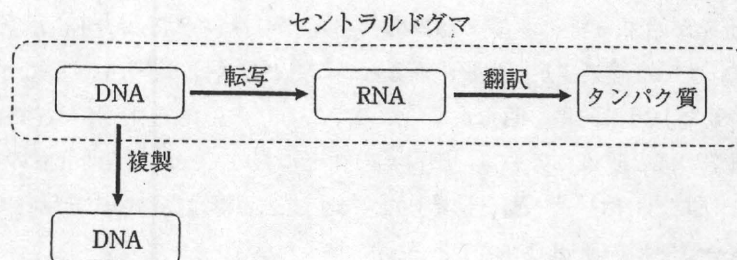
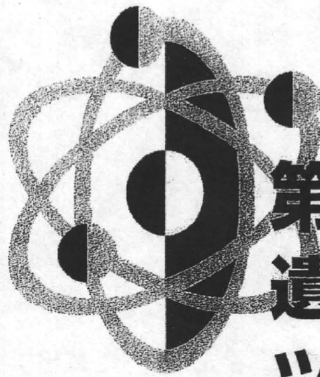


図 2.1 遺伝情報の流れ

フランシス・クリックが 1958 年に遺伝情報の流れは一方である，という「セントラルドグマ」を提唱した。



第3章 遺伝子工学の ツールとしての大腸菌

3.1 ● 大腸菌遺伝学の基礎

遺伝子工学において、大腸菌は目的とするヒトのDNAの増幅のためのツールとして、あるいはまた、ヒトのタンパク質をリコンビナントタンパク質として大量に生産するための工場として汎用される。ここで基本となるコンセプトは、大腸菌とヒトとの遺伝子発現機構の共通性である。それにより、ヒトの遺伝子を大腸菌で発現させることが可能となるのである。大腸菌をツールとして使いこなすためには、大腸菌の遺伝学の基礎知識を習熟する必要がある。ここでは、遺伝子工学を理解するために必要な大腸菌の遺伝学的手法の基礎知識を学ぶ。

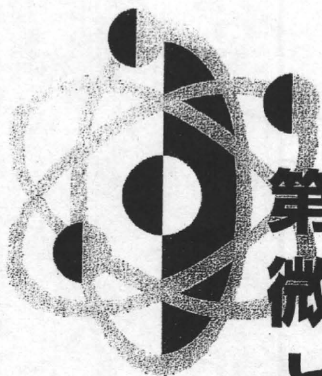
大腸菌の生物材料としての優位性

大腸菌を用いた研究が現代の生命科学の体系の構築に果たしてきた役割はきわめて大きい。現代生物学の発展の歴史の中で、大腸菌は最も基本となる生物として研究されてきたと言っても過言ではない。大腸菌が生物学の材料として汎用されてきた理由は、

- (1) 容易に培養でき、かつ、保存が可能である。
- (2) 増殖速度が速い。
- (3) 病原性がない。
- (4) 様々な研究手法が確立されている。

などの点にある。

大腸菌は、ヒトの大腸の常在菌である。出血性大腸菌 O157 のように病原性を有する株が知られているが、W3110 のような病原性がない実験室株が樹立されている。大腸菌の培養はきわめて容易であり、しかも菌株を乾燥したり適当な保存剤を加えることにより、生きたまま半永久的に保存することができる。また、栄養条件が良ければ、37℃にて20分で1回分裂させることができる。したがって、培養規模を大型にすれば、大量の菌体を入手することが可能である。また、大腸菌に関しては、以下に述べるように、遺伝子操作する様々な方法論が確立されている。それらを駆使することにより、大腸菌を用いた分子生物学は、現代の生物学において最も基本的な



第4章 微生物の多様性 と感染症

微生物には、細菌のほか、真菌、原虫など、いろいろな生物が含まれる。本書では、ウイルスも微生物として扱う。薬学で重要なのは、ヒトの病気を引き起こす微生物である。微生物による感染症を理解し、感染症治療薬を創製することは、薬学の創薬研究に与えられた使命の一つである。ここでは主な微生物感染症についての基本知識を整理する。

4.1 ● 微生物感染症概論

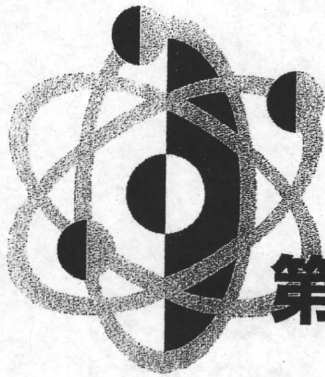
感 染

微生物がヒトの体内に侵入して異常に増殖することを外因感染、すでに体内に生息する微生物が異なる部位で増殖することを内因感染という。感染により引き起こされる疾病を感染症といい、原因となる微生物を病原微生物と呼ぶ。また、感染症の中で、ヒトからヒトに伝搬し、重篤な症状があらわれるものを伝染病という。感染成立後、臨床症状を示すことを顕性感染、症状が出現しない時は不顕性感染という。なお、感染から発症までの期間を潜伏期という。感染が成立するためには、感染源（病原体）、感染経路、宿主の感受性の三つの要因が必要であり、最終的に発症するか否かは病原体の病原性と宿主の抵抗力の力関係に依存する。

細菌やウイルス等の病原体は、ヒトの鼻腔、気管上皮などの粘膜、消化管、あるいは皮膚の創傷などからヒトの体内に侵入し、増殖して病気を引き起こす。それぞれの病原体が引き起こす病気の症状は、それぞれの病原体に特徴的である。したがって、感染症の治療に当たっては、症状を観察し、原因となる病原体を推定することが行われる。痰、大便、血液などのサンプル中に存在している病原体を検出し、原因となる病原体を推定することは、治療方法の確立の上で重要である。

感染の種類

全く未知の病原体により新たに出現した感染症を新興感染症、すでに制圧されたと考えられた感染症が再び出現し始めた場合を再興感染症という。AIDS（エイズ）やSARS（重症急性呼吸器



第5章 感染の防止

微生物感染症を防止するにあたっては、環境や食物に存在する病原体を排除したり、増殖を抑えることが大切である。本章では、殺菌と静菌、消毒、及び、防腐について学ぶ。さらに、医療現場である病院における感染とその防止策についても学ぶ。

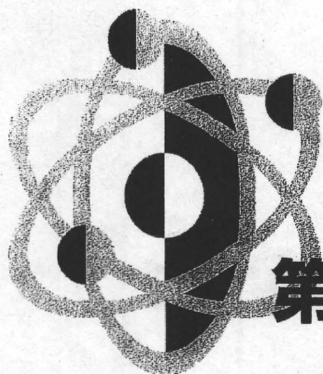
5.1 ● 殺菌と静菌

RNA合成やタンパク質合成を阻害する多くの抗生物質の作用は、細菌の増殖を止めるだけで、細菌を殺さない。これは静菌的作用と呼ばれ、消毒剤のように細菌を殺してしまう作用、すなわち殺菌作用と区別される。

殺菌作用

文字通り、菌を殺してしまうのが殺菌である。5.2節で述べる消毒薬は細菌などの病原体を死滅させる。ある種の抗生物質は殺菌作用を示す。しかしながら、多くの抗生物質は菌を殺すことなく、菌の増殖を止める作用を示す。その場合、菌は死んでおらず、抗生物質の濃度が下がれば、再び増殖を開始する。したがって、臨床上殺菌効果を示す抗生物質は重要である。殺菌効果を示す抗生物質の代表的な例は、ペニシリンとキノロンである。両者はそれぞれ、細胞壁合成の阻害、及び、DNA合成の阻害を作用機序とするが、殺菌的に作用する。ペニシリンが作用した細菌は、細胞壁が不完全なまま細胞質が大きくなるので、その結果浸透圧に耐えられなくなり、菌は死んでしまう。また、キノロンはDNA合成に必要な酵素であるDNAジャイレースの活性を阻害するが、その場合、DNAに切断が入る。その結果、菌は死んでしまうのである。これらの抗生物質が殺菌的であるのに対し、多くのRNA合成やタンパク質合成を阻害する抗生物質は、殺菌作用を示さない。

殺菌作用をもたらす薬剤や処理の評価は、処理前後での生菌数を測定することにより行う。生菌数の測定で最も汎用されるのは、寒天培地上でのコロニー数を数える方法である。一つの生菌から一つのコロニーが形成されるので、コロニーの数によりサンプル中の生菌数を求めることができる。



第6章 感染症治療薬・ 生物学的製剤

微生物感染症に対する治療方法としては、感染症治療薬の投与による化学療法が重要である。感染症治療薬には、微生物由来の抗生物質のほか、化学合成された有機化合物が含まれる。感染症治療薬の作用機序を理解し、感染症に対して適切な治療方法を確立することは、医療現場における重要な課題である。本章では抗生物質を中心にその作用機序、探索方法、臨床応用について学ぶ。また、感染症予防のためのワクチンや細菌毒素を中和するための抗毒素は生物学的製剤と呼ばれ、保健・医療に対する貢献もきわめて大きい。

6.1 ● 抗生物質の細菌に対する作用機序

抗生物質の発見は、人類の寿命を飛躍的に伸ばしたと考えられている。抗生物質は、感染症の原因である病原微生物に直接作用し、その増殖を抑えることにより疾病の根本的な原因を取り除く。細菌が増殖していく上で、DNA複製、RNA合成、タンパク質合成、ペプチドグリカン合成は必須の生化学反応である。これらの反応はいずれも酵素タンパク質によって触媒されている。抗生物質は、これらの酵素タンパク質の活性を阻害することにより細菌の増殖を阻害する。ここでは細菌の増殖を阻害する主な抗生物質について、その作用機構を学ぶ。

抗生物質とは

1940年、S. A. ワックスマンは、抗生物質を「微生物により生産され、微生物の増殖を抑える物質」と定義した。その後、有機化学の進歩により、微生物の増殖を抑える多くの有機化合物が合成されるようになり、抗菌薬（あるいは合成抗菌薬）と総称されている。現在では、微生物が生産した抗生物質を化学的に修飾した抗菌薬も多く使用されているので「抗生物質」と「合成抗菌薬」の区別は、それほど厳密ではない。細菌以外の真菌、原虫、ウイルスによる疾患を治療する物質を含めて、感染症治療薬あるいは化学療法剤と呼ばれる場合もある。さらに、微生物に限らず、がん細胞の増殖を抑える物質も抗生物質や化学療法剤の範疇に入れて論じられる場合が多い。

