

ヒトは微生物からどのように身を守るのか？

胃液には腐食性の強い塩酸や、タンパクを分解するペプシンが含まれているので、多くの感染微生物を殺す。

また外分泌腺から出た、ムチンを主体とする粘液は粘膜を覆い、感染微生物が直接粘膜上皮細胞と接触するのを妨げている。

### 3) 常在細菌の働き

粘膜には数多くの細菌が棲み着いており、一定の常在細菌叢を形成している。これらの常在菌は、栄養物の競合や産生する殺菌物質で感染微生物を排除する (Chapter 6 参照)。

## 2. 自然免疫

免疫系には、それぞれ異なった機能と役割をもった**自然免疫系**と**獲得免疫系**とがある。

**自然免疫系** 自然免疫には食細胞、NK 細胞、補体の別経路、インターフェロン、抗菌ペプチドなどが関与する。食細胞などの自然免疫系のレセプターをもつ細胞は、感染微生物を即座に感知して、そのシグナルを細胞内に送ることにより、活性化され迅速に感染微生物を貪食する。また、自然免疫系は獲得免疫応答の引き金としても働く。

**獲得免疫系** これに対して獲得免疫系では、T細胞やB細胞という特殊な機能をもったリンパ球が働いている。すなわちB細胞が産生した免疫グロブリン (抗体) は、毒素やウイルスを中和し、補体の古典経路、肥満細胞や好塩基球を活性化することで感染微生物を排除する。また、感染微生物によって活性化されたT細胞 (感作T細胞) は、標的細胞を取り除く。しかし抗体や感作T細胞は、感染微生物を排除するばかりでなく、アレルギーを起こすことがある (Chapter 13 参照)。

以下に自然免疫に関連する食細胞、NK 細胞、補体の別経路、インターフェロン、抗菌ペプチドなどについて概説する。

### 1) 食細胞 phagocytes

**貪食** 好中球やマクロファージなどは感染微生物を貪食する。これらの食細胞は、貪食できない感染微生物に対しては活性酸素を生成したり、リソソーム酵素を集積して脱顆粒を起こすことでタンパクを変性させ、殺菌する。さらに一酸化窒素 (NO) も細胞内殺菌に関与している。

**好中球** 好中球は白血球の中では最も多く、成人では全白血球の70%を占め、遊走能と強い貪食能をもつ。また、細胞内殺菌作用はマクロファージよりも強い。好中球は食作用によって感染微生物を捕えて分解するが、数時間後には自らも死

滅して膿になる (図 1-1)。

**マクロファージ** マクロファージは組織に定着して食作用を営む細胞で、血中を循環しながら食細胞として機能しているものを単球という (図 1-2)。マクロファージとは類縁で樹状細胞と呼ばれる、食作用は劣るが、優れた抗原提示作用を示す細胞がある。神経組織にあって同じような働きをしている細胞はミクログリア、皮膚組織で食作用と抗原提示作用を示すものはランゲルハンス細胞、肝臓ではクッパー細胞と呼ばれる。

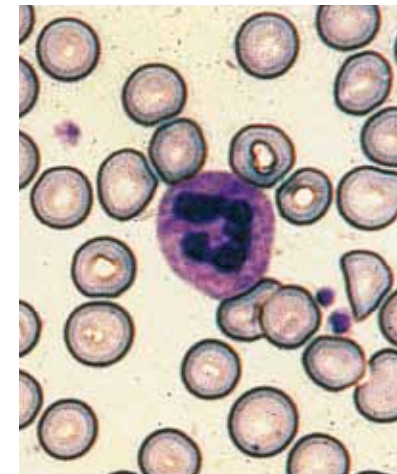


図 1-1 好中球

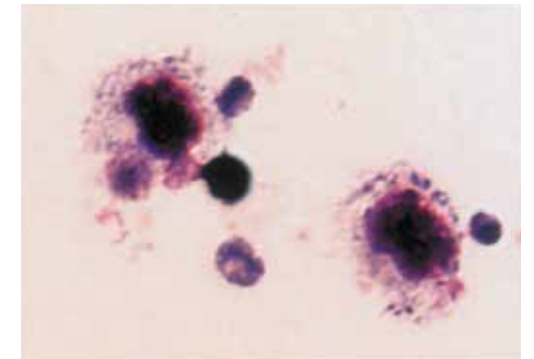


図 1-2 マクロファージ

**マクロファージの活性化** マクロファージは感染微生物を貪食して食胞 (ファゴソーム) に包み、加水分解酵素が詰まった小胞 (リソソーム) と会合させて細分化する。また、一部を細胞内で主要組織適合抗原複合体 MHC class II と会合させ、MHC class II の上に細分化された感染微生物 (抗原) を乗せた形で細胞外に出し、T細胞に提示する (Chapter 13 参照)。

最近、自然免疫系のレセプターに関連する情報が集積しているので、もう少し詳しくマクロファージの働きをみてみよう。

#### (1) 感染微生物の特定の構造を認識する

**a) 病原体認識レセプターと病原体関連分子パターン** 前述したように、マクロファージは感染微生物の特定の構造 (PAMPs: pathogen-associated molecular patterns) (図 1-3) を認識するレセプターをもつ。このレセプターが特定の構造を認識すると、宿主は感染微生物の存在を知り警戒態勢をとる。

マクロファージのほかに図 1-3 に示す細胞が病原体認識レセプターをもつ。

**b) PAMPs の特徴** PAMPs の構造は化学的にかなり異なっているが、共通する特徴をもっている。まず、ヒトの組織には存在しない構造である。ついで、これらの構造は細菌の生き残り (生存) にとって重要であり、感染微生物のグループを代表する特徴でもある。例えば LPS は、すべてのグラム陰性菌の細胞壁を構

## 微生物各論

### ◆細菌

#### 酸素の存在下で生育できる代表的な細菌 (好気性菌、通性嫌気性菌、好二酸化炭素性菌を含む)

グラム陽性球菌：ブドウ球菌、レンサ球菌、腸球菌

グラム陽性桿菌：放線菌、バチルス、コリネバクテリウム、乳酸桿菌

グラム陰性球菌：ナイセリア

グラム陰性桿菌：大腸菌、赤痢菌、サルモネラ、エルシニア、ヒブリオ、  
緑膿菌、ヘリコバクター、レジオネラ、カンピロバクター、  
ヘモフィリス、アクチノバチルス、キャブノサイトファーガ

抗酸菌：マイコバクテリウム

#### 酸素の存在下で生育できない代表的な細菌(偏性嫌気性菌)

有芽胞菌：クロストリジウム

無芽胞菌

グラム陽性球菌：ペプトストレプトコッカス

グラム陽性桿菌：放線菌、ビフィドバクテリウム、ユウバクテリウム、  
シュードラミバクター

グラム陰性球菌：ベイヨネラ

グラム陰性桿菌：バクテロイデス、ポルフィロモナス、プレボテラ、  
ポリネラ、スピロヘータ

その他の細菌

リケッチア、クラミジア、マイコプラズマ

### ◆真菌：カンジダ

### ◆ウイルス

DNAウイルス：ヘルペスウイルス、B型肝炎ウイルスなど

RNAウイルス：ポリオウイルス、ノロウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、  
ムンプスウイルス、HIV、インフルエンザウイルス、  
A型、C型、肝炎ウイルス、コクサッキーウイルスなど

### ◆プリオン

## 1. 細菌

細菌は、おおまかに酸素の存在下で発育する菌（好気性菌、通性嫌気性菌、好二酸化炭素性菌を含む）と発育しない菌（偏性嫌気性菌）に分けることができる。それぞれグラム染色性と形態で、グラム陽性球菌、グラム陽性桿菌、グラム陰性球菌、およびグラム陰性桿菌に区別できる。

通性および偏性嫌気性菌は皮膚・粘膜表面、口腔、腸管の常在菌叢として優勢に存在しており、口腔の感染症に重要な細菌が含まれている。

### 1) 酸素の存在下で生育できる細菌(好気性菌、通性嫌気性菌、好二酸化炭素性菌を含む)

#### (1) グラム陽性球菌

偏性嫌気性菌以外の主なグラム陽性球菌には、ブドウ球菌、レンサ球菌、腸球菌、ラクトコッカスなどがある。その中でヒトに病気を起こす細菌は、ブドウ球菌、レンサ球菌、腸球菌である。

#### a) ブドウ球菌属 *Staphylococcus*

ヒトの病巣から検出されるブドウ球菌は限られており、その中で黄色ブドウ球菌は最も病原性が強い(図3-1)。

黄色ブドウ球菌は、遺伝学的にも病原性の面からも多彩な細菌である。多くの黄色ブドウ球菌は、ヒトの常在菌叢や外界に分布しており、後述の化膿レンサ球菌とともに化膿性炎を起こす。これは、黄色ブドウ球菌がコアグラゼを産生するためである。黄色ブドウ球菌は、とき

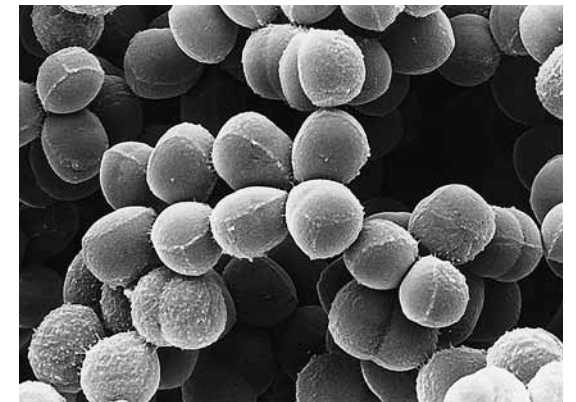


図3-1 ブドウ球菌

として弱毒菌感染症である内因

感染症や菌交代症による腸炎を引き起こす。また、院内感染の原因菌としても働く。院内感染には特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)が関係する(Chapter 5参照)。院内感染は弱毒菌感染症タイプに属するので、健常人が発症することはないが、主として接触感染により易感染性宿主に感染し、発症させる(Chapter 12参照)。さらに剥脱性毒素、腸管毒、毒素性ショック症候群毒素(TSS-1)などの外毒素を産生する黄色ブドウ球菌は、それぞれ表皮剥脱性皮膚炎、食中毒、毒素性ショック症候群を起こし、いわゆる外因感染の原因菌として働く。毒素性ショック症候群毒素は、スーパー抗原活性をもつと考えられている。スーパー抗原については後述する(Chapter 13参照)。

図 6-8 MSA での *Streptococcus mutans*図 6-9 Rogosa SL agar での *Lactobacillus casei*

#### 4) 細菌をみる (光学顕微鏡)

##### (1) 生きた細菌をみる

歯垢や運動性のある細菌を、薄手のスライドガラスに載せて、カバーガラスを置いて圧接し、余分な水分を吸い取り、マニキュアで周囲を封鎖したものを位相差顕微鏡や暗視野照射法で観察すると、固有運動をしている細菌をみることができる。口腔領域で運動性をもつ微生物には、スピロヘータ (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*)、一部の *Clostridium*, *Butyrivibrio*, *Succinimonas*, *Succinivibrio*, *Anaerovibrio*, *Anaerobiospirillum*, *Wolinella*, *Selenomonas*, *Pectinatus*, *Acetivibrio*, *Lachnospira*, *Campylobacter* などがある (図 6-10a, b)。

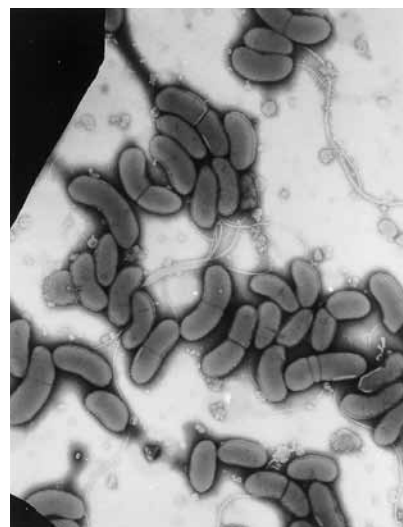


図 6-10a 長軸が彎曲している運動性菌

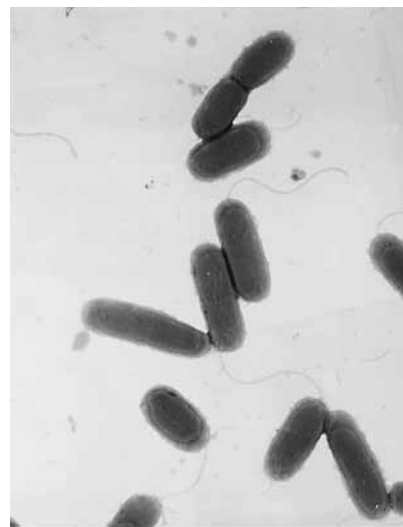


図 6-10b 長軸が真直ぐな運動性菌

##### (2) 細菌を染めてみる

染色法には、単染色と特殊染色とがある。単染色は、フクシンやメチレンブルーなどを用いて、1種類の色素で染める方法である。また特殊染色には、グラム染色、芽胞染色、鞭毛染色、抗酸性菌染色などがある。このなかでグラム染色は、細菌を細胞壁の構造の違いで、グラム陽性菌とグラム陰性菌とに分けることができるので、研究室では最も頻繁に行われている染色法である。

**a) グラム染色** グラム染色の術式は、①塗抹、乾燥、固定、②ゲンチアナ紫で1分間染色、③ルゴールで1分間染色、④無水エタノールで45秒間脱色、⑤水洗、⑥ピフェル液で2分間染色、⑦水洗、⑧乾燥である。グラム染色で、グラム陽性菌はゲンチアナ紫の紫色に、グラム陰性菌はピフェル液の赤色に染まる。

このようなグラム陽性菌と陰性菌の染め分けは、両者の細胞壁の構造に違いがあるためである。グラム陽性菌の細胞壁は厚いペプチドグリカンとタイコ酸からなる。一方、グラム陰性菌の細胞壁は外膜と薄いペプチドグリカンからなり、外膜はリポ多糖、リポタンパクなどの脂質を多く含んでいる。グラム染色の術式の中で、グラム陽性菌と陰性菌はともにゲンチアナ紫で染色後、ルゴールを作用させることで細胞内に入り込んだゲンチアナ紫とルゴール(ヨウ素)が複合物を作る。次の無水エタノールでの脱色操作により、グラム陰性菌の場合は、薄いペプチドグリカンと外膜を構成している脂質が溶け出すため、細胞壁に穴が開いてゲンチアナ紫-ヨウ素複合物が細胞外に出てしまう。ところがグラム陽性菌の場合は、細胞壁がほとんど変化しないためゲンチアナ紫-ヨウ素複合物は細胞内に残る。水洗後のピフェル液による染色でグラム陰性菌だけが染まるので、グラム陽性菌と陰性菌は染め分けられると考えられている。

**b) 形を見極める** 顕微鏡で細菌の形態を観察するとき、それぞれの細菌に特徴的な形態や配列が存在することに注意しなければいけない。例えば球菌では、連鎖をしたもの(レンサ球菌の仲間)、不規則な配列のもの(ブドウ球菌の仲間)、2つの細胞が向き合ったもの(双球菌)などがみられる。同じ双球菌でも肺炎球菌(グラム陽性)はランセット形をしており、ナイセリア(グラム陰性)の場合、空豆の形をしている。

グラム陽性桿菌のうち、乳酸桿菌の形態は比較的定型であり、*Actinomyces*, *Arachnia*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Bacterionema*, *Rothia* (球菌も含まれる)などはY字型、V字型、T字型をしている。

グラム陰性桿菌の形態も様々である。*Fusobacterium*の多くは、菌体の両端が紡錘状をしている。*Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*は多形性を示し、多くの球状細胞に桿菌が混じっている像が観察される。*Capnocytophaga*は松葉を散らしたような細い桿菌であり、*Aggregatibacter*は短桿菌である。

細菌ではないが、*Candida*の仲間(真菌)も口腔感染症や口腔常在菌叢から分

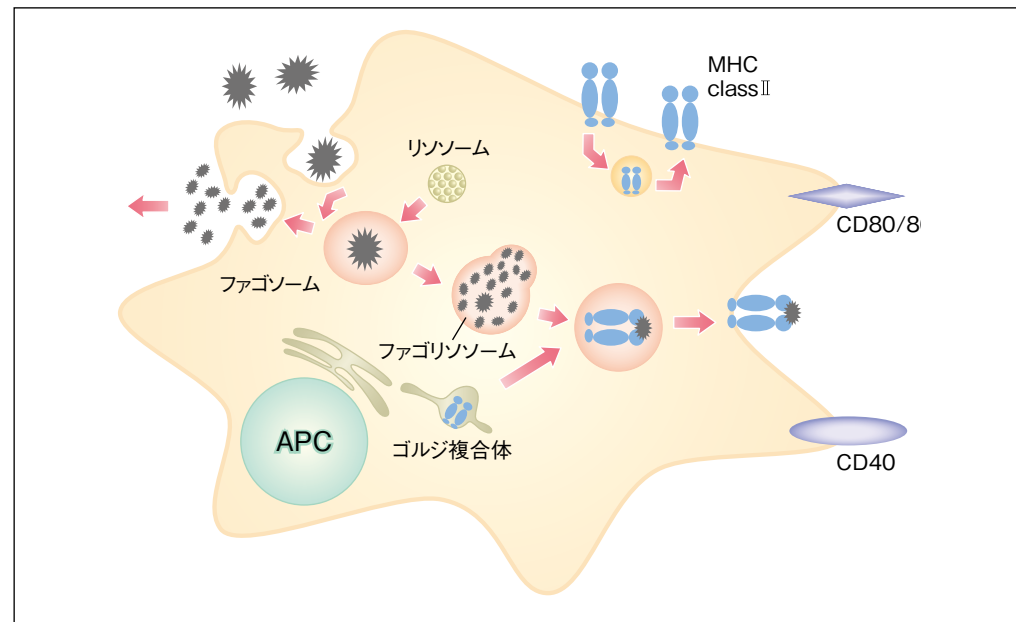


図 13-7 抗原提示と副刺激分子の表出

ヘルパーT細胞によって認識される（MHC class II拘束性）。しかし、数多くのヘルパーT細胞の中から、抗原に特異的に結合するT細胞レセプター（TCR）をもつヘルパーT細胞のみが選ばれ、活性化し、増殖する（Burnetのクローン選択説）。

### 3) ヘルパーT細胞の働き

選ばれたヘルパーT細胞は、CD4分子の助けを借りて抗原提示細胞とTCRで結合する。両者は、さらに抗原提示細胞上に新たに表出したCD80/86分子とヘルパーT細胞上のCD28分子で結合し、T細胞に刺激が入る。

同時に抗原提示細胞からIL-1が放出され、ヘルパーT細胞はIL-2レセプターを表出するようになる。

ヘルパーT細胞には2つのサブタイプがあり、IL-2を自ら産生するTh1細胞とIL-2レセプターを表出するが、自らIL-2を産生しないTh2細胞とがある。Th2細胞は主として抗体産生に関わっている。Th1細胞は細胞性免疫に関係する（「本章9. アレルギー」p.191参照）。

抗原提示細胞と結合し、IL-2レセプターを表出したTh2細胞は、IL-2の刺激で細胞増殖を起こし、エフェクター細胞として働く。そして一部は記憶細胞になる（図13-8）。

### 4) B細胞の働き

膜結合型抗体を細胞表層に表出したB細胞のうち、抗原と特異的に結合するB

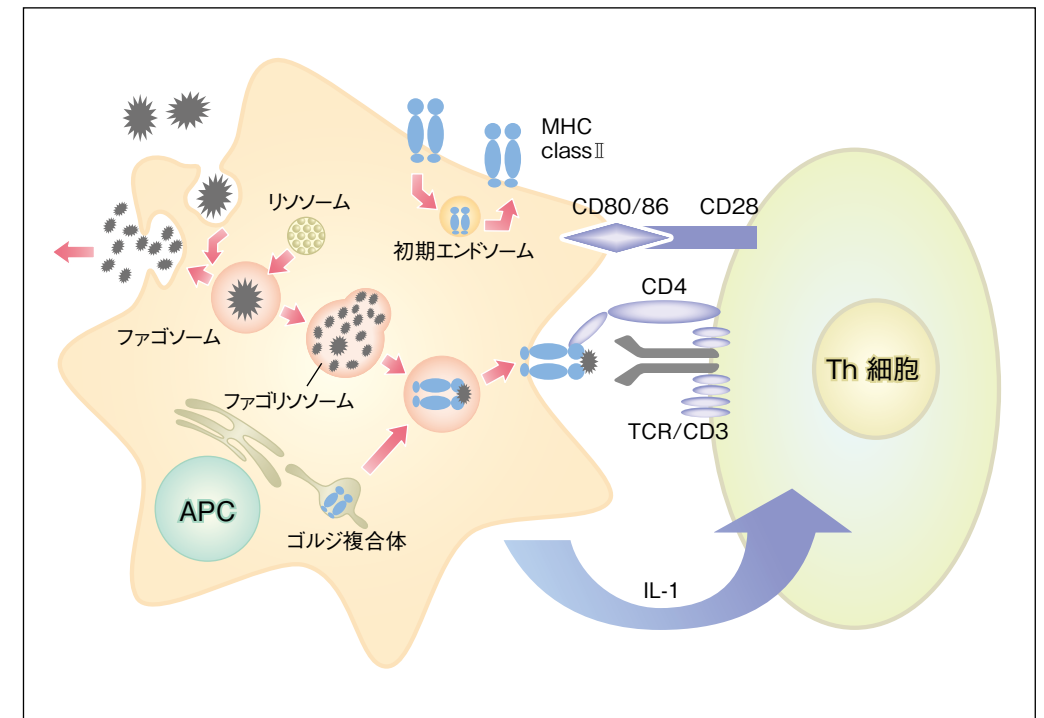


図 13-8 ヘルパーT細胞の働き

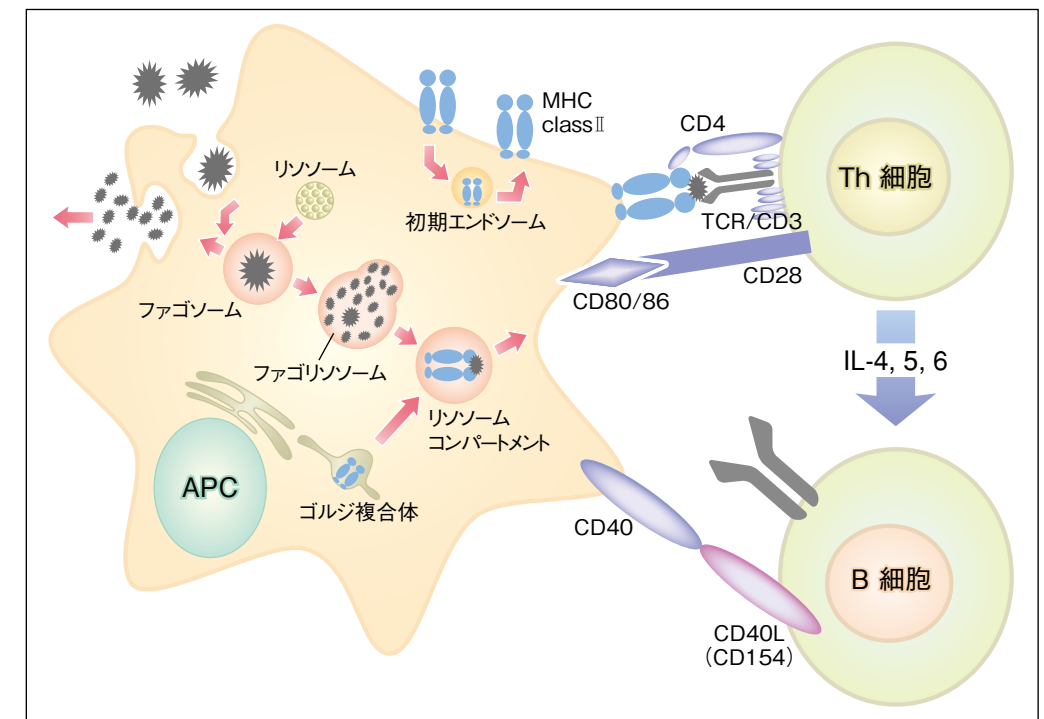


図 13-9 B細胞の働き