

最新 微生物学

河西 信彦 編
入江 昌親
上野 芳夫



最新 微生物学

河西 信彦
入江 昌親 編
上野 芳夫

講談社サイエンティフィク

編者紹介

河西 信彦

1948 年 東京薬学専門学校卒業
1977 年現在 昭和大学薬学部・教授

入江 昌親

1953 年 東京大学医学部薬学科卒業
1977 年現在 星薬科大学・教授

上野 芳夫

1955 年 東京教育大学理学部卒業
1977 年現在 東京理科大学薬学部・教授

最新微生物学

NDC 465 370 P 27 cm



編者	河西 信彦 入江 昌親 上野 芳夫	1977 年 6 月 1 日 第 1 刷発行
発行者	野間 省一	
発行所	株式会社 講談社 東京都文京区音羽 2-12-21 電話 03 (945)-1111 (大代表) 振替 東京 8-3930	
印刷所	新日本印刷株式会社	
製本所	藤沢製本株式会社	

落丁本・乱丁本はお取りかえいたします

© 1977 N. Kasai, M. Irie and Y. Ueno

編集 講談社サイエンティフィク

Printed in Japan

ま え が き

薬学の分野において教えるべき微生物学の範囲は年々増大している。たとえば、古くから薬学の微生物学の中心であった病原微生物学に加えて、第二次世界大戦以後急速に進歩した、抗生物質の産生などに関連した発酵微生物学が加わってきた。また最近、環境問題に関連した微生物学の分野が占める比重がしだいに増大している。

一方、各分野の研究の成果は、基礎、応用の両面において著しい。細菌・ウイルスの遺伝学、抗生物質の研究、近代免疫学などの発展は眼をみはらせるものがある。高等動物のホルモン合成を導く遺伝子を細菌に組み込み、細菌にホルモンを合成させようという時代であり、現在の研究の進歩、新しい時代の要請はいよいよ基礎分野の知識を十分に修得する必要性を大にしている。

一例をあげるならば、抗生物質の耐性がプラスミドに関係していることが明らかになり、抗生物質の作用を理解するために、遺伝学の基礎知識が必要となっている。また湖水の富栄養化に伴った湖水の汚染、食品のカビ類による汚染などを十分に理解するには細菌・カビの生理、分類などの生物学的知識が必要となっている。

本書はこのような薬学領域に必要な基礎知識の増大と、学問の進歩にできるだけ対応するよう配慮した、薬学系学生を対象とした一般微生物学の教科書として編集されたものである。しかしながら、広範な分野を限られた紙面に盛り込むため、従来の微生物学の教科書に比して細菌などの各論をやや縮少し、実用上重要と思われるもののみを限定して取りあげるにとどめた。またウイルス、原生動物の章はやや通常の各論と異なり、現代の微生物学に分子生物学がどのように反映しているか、現代の微生物学の発展がどのような動向にあるかの1つの例をあげるため、いくつかのケースについて重点的説明を行なうことを試みてみた。

本書の各項は薬学、医学の分野において微生物学を教え、研究している担当者が分担執筆している。しかしながら短期間に編集を行なったため、内容の誤り、項目の選択の誤り、各項目間の不統一など不十分な点もあると思われる。これらはすべて編者たちの責任であり、近い将来に改める予定であるので、お気づきの点をぜひ御教示、御指摘下さるようお願いしたい。

本書の刊行にあたって、終始熱心に御協力いただいた講談社サイエンティフィクの高島雅映、早瀬弥生の両氏に心から感謝の意を表したい。

1977 年 4 月

編 者 一 同

執筆者一覧

(執筆順, カッコ内担当)

いり	え	まさ	ちか	
入	江	昌	親	(星薬科大学薬学部・教授) [1.1, 1.2, 1.4, 1.5]
ひさ	つね	かず	ひと	
久	恒	和	仁	(城西大学薬学部・教授) [1.3]
こう	の		めぐみ	
河	野		恵	(東京薬科大学薬学部・教授) [1.6]
み	た		あきら	
三	田		昉	(昭和大学薬学部・助教授) [1.7]
なか	の	まさ	やす	
中	野	昌	康	(自治医科大学医学部・教授) [2.1]
あお	き	よし	お	
青	木	良	雄	(昭和大学医学部・教授) [2.2]
お	さわ		あつし	
小	沢		教	(東海大学医学部・教授) [2.3]
うえ	の	よし	お	
上	野	芳	夫	(東京理科大学薬学部・教授) [3.1, 3.2, 4.1, 4.2]
お	せ	よう	き	
小	瀬	洋	喜	(岐阜薬科大学薬学部・教授) [3.3]
こ	やま	やす	まさ	
小	山	泰	正	(東邦大学薬学部・教授) [4.3]
か	さい	のぶ	ひこ	
河	西	信	彦	(昭和大学薬学部・教授) [4.4, 4.5, 5章]
う	だ	しゆん	いち	
宇田川	俊		一	(国立衛生試験所衛生微生物部・室長) [6章]
あん	どう	とし	お	
安	藤	俊	夫	(東京大学医科学研究所・助教授) [7章]
み	た		たかし	
三	田		隆	(国立がんセンター研究所・室長) [8章]

最新 微生物学・目次

〈総 論〉

1 微生物学の基礎

1.1	微生物学の領域	1
1.1.1	病原微生物学を中心とした研究	2
1.1.2	発酵工業、農業に関連をもつ研究	3
1.1.3	環境問題に関連した分野	3
1.1.4	生物学としての微生物学	3
1.2	微生物の分類	4
1.2.1	微生物の分類	4
1.2.2	微生物の分類法	5
1.2.3	微生物の命名	9
1.2.4	細菌の分類の例	10
1.3	微生物の形態、構成成分	13
1.3.1	細菌の形態と構成成分	14
1.3.2	真菌の一般形態、微細構造と構成成分	38
1.3.3	微生物の観察法	42
1.4	微生物の栄養・生理	45
1.4.1	微生物の増殖	45
1.4.2	微生物の培養法	50
1.4.3	微生物の栄養源利用・エネルギー獲得	52
1.5	微生物の代謝・生合成	57
1.5.1	糖、脂肪酸の代謝	57
1.5.2	含窒素化合物の代謝	67
1.5.3	細胞壁構成物質の生合成	80
1.6	遺 伝	82
1.6.1	遺伝物質	82

1.6.2	突然変異	83
1.6.3	細胞間での遺伝子の授受	88
1.6.4	薬剤耐性	92
1.7	免疫	96
1.7.1	抗原抗体反応	97
1.7.2	抗体産生と細胞学的背景	110
1.7.3	アレルギー（過敏症）	114

2 微生物と疾患

2.1	感染症	117
2.1.1	感染と発病	117
2.1.2	感染症の分類	119
2.1.3	感染成立の過程	119
2.1.4	感染における宿主寄生物関係	121
2.1.5	感染の経過	130
2.1.6	感染症と免疫	131
2.2	感染症の診断	134
2.2.1	微生物学的診断	135
2.2.2	免疫学的診断	142
2.2.3	薬剤感受性検査	149
2.3	感染症における化学療法	150
2.3.1	寄生現象と感染	151
2.3.2	“opportunistic infection” の特徴	152
2.3.3	化学療法の理論と実際	153

3 微生物と環境

3.1	微生物による食品の汚染	158
3.1.1	自然環境からの汚染	158
3.1.2	食品の処理・加工における汚染	159
3.1.3	腐敗と細菌性低分子毒	160
3.1.4	食中毒細菌と高分子毒素	162
3.1.5	真菌毒素	167
3.1.6	真菌性高分子毒素	183

3.1.7	その他の微生物毒素	184
3.2	微生物による大気汚染	185
3.3	微生物による水の汚染	186
3.3.1	水の使用と排水の微生物汚染	186
3.3.2	一般細菌と大腸菌群	187
3.3.3	水系汚染	190
3.3.4	微生物による給水障害	192
3.3.5	温泉水と微生物	195
3.3.6	公共浴用水と微生物	195
3.3.7	海洋微生物	197
3.3.8	河川水と微生物	199
3.3.9	水環境と微生物	200

4 微生物と薬品

4.1	微生物の利用	203
4.1.1	微生物とのかかわり合い	203
4.1.2	生理活性物質としての代謝産物	204
4.1.3	生産技術の改革	205
4.1.4	生体攪乱物質としての微生物薬品	205
4.2	発酵生産物	206
4.2.1	有機溶媒と有機酸	207
4.2.2	アミノ酸	210
4.2.3	ヌクレオシド、ヌクレオチド	213
4.2.4	菌体と菌タンパク質	215
4.2.5	酵素剤	216
4.3	化学療法剤	219
4.3.1	化学療法の発展	219
4.3.2	化学療法剤の試験	221
4.3.3	化学療法剤の作用点と分類	222
4.3.4	細胞壁合成系に作用する薬剤	224
4.3.5	核酸ならびに核酸合成系に作用する薬剤	229
4.3.6	タンパク合成系に作用する薬剤	232
4.3.7	細胞質膜に障害を与える薬剤	238
4.3.8	代謝拮抗物質、その他	239

4.4	生理活性物質	242
4.4.1	植物生長促進物質	242
4.4.2	植物生長阻害物質	242
4.4.3	殺虫性ペプチド類	244
4.4.4	ステロイド系ホルモン	245
4.4.5	ペプチド性タンパク分解酵素阻害物質	247
4.5	生物学的製剤	249
4.5.1	生物学的製剤の種類	249
4.5.2	生ワクチン	250
4.5.3	死菌または不活化ワクチン	252
4.5.4	トキシイド	253
4.5.5	抗毒素	254
4.5.6	血液製剤	256

《各 論》

5 細菌 (Bacteria)

5.1	グラム陽性菌	259
5.1.1	無孢子球菌群	259
5.1.2	有孢子桿菌群	263
5.1.3	無孢子桿菌群	267
5.2	グラム陰性菌	269
5.2.1	好気性球菌群	269
5.2.2	好気性桿菌群	270
5.2.3	通性嫌気性桿菌群	271
5.2.4	嫌気性菌	278
5.3	その他の特殊細菌群	278
5.3.1	スピロヘータ	278
5.3.2	リケッチア	280
5.3.3	マイコプラズマ	280
5.3.4	クラミジア	281

6 真 菌 (Fungi)

6.1 鞭毛菌亜門.....	284
6.1.1 ツボカビ綱.....	285
6.1.2 ササゲカビ綱.....	285
6.1.3 卵菌綱.....	285
6.2 接合菌亜門.....	287
6.2.1 接合菌綱.....	287
6.3 子囊菌亜門.....	289
6.3.1 半子囊菌綱.....	290
6.3.2 不整子囊菌綱.....	290
6.3.3 核菌綱.....	292
6.3.4 盤菌綱.....	295
6.3.5 小房子囊菌綱.....	295
6.4 担子菌亜門.....	296
6.4.1 半担子菌綱.....	297
6.4.2 菌じん綱.....	297
6.4.3 腹菌綱.....	299
6.5 不完全菌亜門.....	299
6.5.1 分生子果不完全菌綱.....	300
6.5.2 線菌綱.....	300

7 ウイルス (Viruses)

7.1 動物ウイルス.....	305
7.1.1 ウイルスの形態と分類.....	305
7.1.2 パポバウイルス科.....	308
7.1.3 アデノウイルス属.....	313
7.1.4 ヘルペスウイルス属.....	316
7.1.5 ボックスウイルス属.....	318
7.1.6 その他の DNA ウィルス.....	319
7.1.7 リューコウイルス属.....	319
7.1.8 ビコルナウイルス科.....	325
7.1.9 トガウイルス科.....	326
7.1.10 オルトミクソウイルス属.....	326

7.1.11 パラミクソウイルス属	327
7.1.12 その他の RNA ウィルス	328
7.2 細菌ウィルス (バクテリオファージ)	329
7.2.1 T偶数ファージ	330
7.2.2 λファージ	333

8 (付) 原生動物 (Protozoa)

8.1 原生動物の分類	339
8.1.1 鞭毛虫類	340
8.1.2 肉質虫類	342
8.1.3 孢子虫類	342
8.1.4 有毛類	343
8.2 原生動物の形態と特徴	344
8.2.1 原生動物の核	345
8.2.2 原生動物の核小体	345
8.2.3 繊毛虫類の2核性	346
8.3 原生動物の生化学的特徴	347
8.3.1 原生動物の DNA	347
8.3.2 原生動物のヒストン	349
8.3.3 原生動物の RNA とリボソーム	350
8.3.4 原生動物の核酸合成	351
8.3.5 原生動物の動植物性	352

索引	353
----	-----

1

微生物学の基礎

1.1 微生物学の領域

微生物学の対象となる微生物は、顕微鏡でのみ観察可能な小さな生物であると考えerことは当然のことであろう。しかし、現実には微生物学の対象として取り扱われている生物はこの枠からはずれているものも数多い。微生物学の取り扱う生物は図 1.1 に示す菌類、原生動物、藻類、藍藻類、細

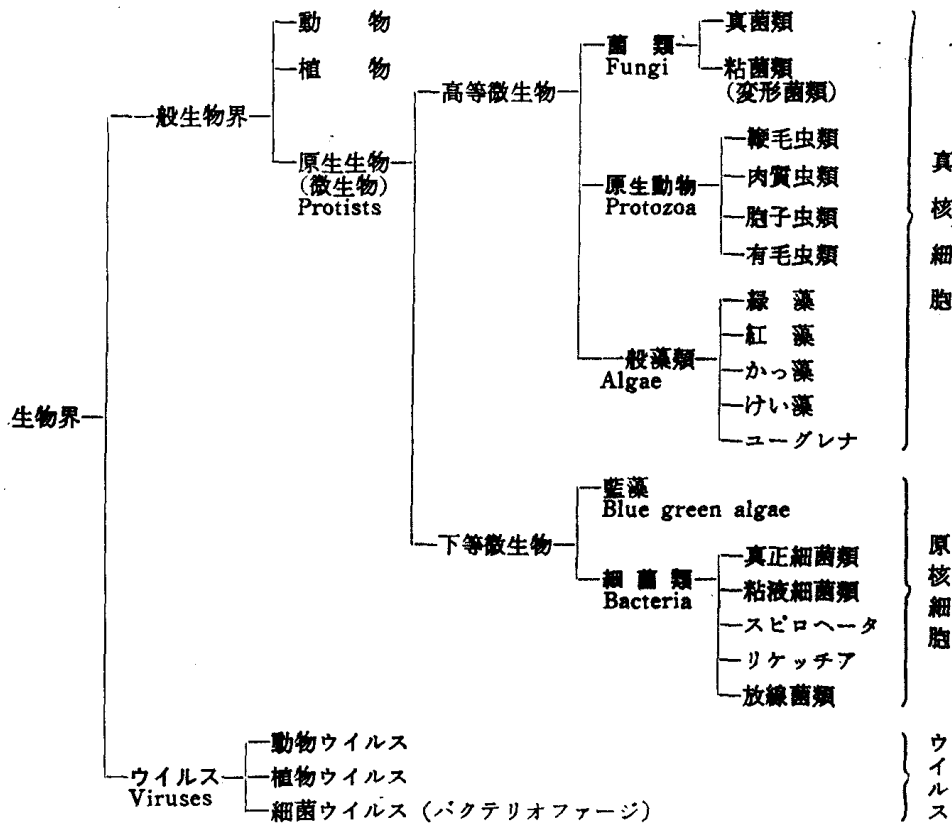


図 1.1 微生物の分類 (太字部分はさらに各論を参照されたい)

菌類に及んでおり、キノコ類（担子菌）、藻類などの大きな生物も含まれている。これらの大きな生物はどのような理由で細菌、カビのような小さい生物の仲間入りをしているのであろうか。微生物学で扱う生物は、動物・植物が多細胞生物であり、組織の分化が明瞭であるのに比較し、単細胞であるか、複数の細胞からなる場合でも菌糸形をとったり、海藻のように組織の分化の程度の低いと考えられる生物である。しかし、医学・薬学の領域で扱う微生物は主として微視的な細菌および菌類と、生物と無生物の間に位置するウイルスであることも事実である。これは医学・薬学が主として病原微生物を研究の対象としてきたからである。

微生物は古来、いろいろな意味で人類の生活に関係してきた。ここで微生物学について述べるにあたって、人間がどのような面で微生物を対象とした研究を行ってきたかを概説しておくのも意味のあることであろう。薬学が人類の病気の治療と予防に関する学問であるとする、直接薬学と関連のあるのは微生物学のどの分野であるのか、そしてその理解のためにはどのような基礎が必要であるのかを考えることも必要なことであろう。

1.1.1 病原微生物学を中心とした研究

微生物研究の最も歴史的なものとして常に2つの研究があげられている。1つは Louis Pasteur (1822~1895) による、微生物が自然発生で生ずるのではないことを証明した実験と、彼らによる発酵の研究である。他の1つは Robert Koch (1843~1910) による種々の病原菌の発見とその純粋培養の成功である。Koch は炭疽病の動物から病原菌を分離し、これを再び動物に接種すると発病することを証明し、単離した菌が真の病原菌であることを明らかにし、続いて結核菌、コレラ菌などの病原菌を発見し、分離に成功している。このように、微生物感染によってひきおこされた人間の病気の研究は微生物学の発展の大きな柱となった。また現在行なわれている微生物の単離、純粋培養の技術の基本的なものは Koch によって確立されたことも注目すべきことであろう。破傷風菌、赤痢菌など数多くの病原微生物が明らかにされ、微生物感染症に対処するため消毒法、滅菌法の技術が研究された。この結果、細菌感染に対する予防法が進歩した。この端緒となったのは Joseph Lister (1867) による石炭酸による消毒滅菌であろう。

一方、細菌による感染症の治療の目的で、細菌の発育を阻止する薬物が研究されだしたのは Paul Ehrlich をそのはじめとする。Ehrlich は塩基性色素が宿主よりも病原菌に親和力を持つことを基礎として種々の化合物を合成して効力を検定し、梅毒の治療薬サルバルサンを発見している。この発見は化学療法剤研究の始まりである。この発見に続いて Domagk らによってスルホンアミド剤が開発され、化学療法剤の研究は大きく発展した。1929 年 Alexander Fleming は *Penicillium* 属のカビが他の微生物の発育を阻害する物質、ペニシリンを産生することを見いだした。その後、1940 年に Chain と Florey がペニシリンを再発見し、これが工業的なペニシリン生産に結びついた。ペニシリンの生産、それに続いた放線菌からの Waksman による抗結核剤ストレプトマイシンの発見は微生物の産生する抗菌性物質、現在の抗生物質を化学療法の主役にした。現在、日本薬局方（9局）に 36 種もの抗生物質が収載されているのをみてもこの事実がわかるであろう。

同じ伝染病の予防、治療の目的で全く異なった研究の方向がある。1880 年代に Pasteur はニワトリコレラの病原菌の古くなった培養液を注射したニワトリは、軽い病気にかかるがその後に病原菌を注射しても発病しないことにヒントを得、弱毒菌の注射による予防、現在のワクチン療法の基礎を作った。ブタ丹毒、炭疽病、狂犬病ワクチンなども Pasteur らによって作られたものである。現在この面での研究の成果は、百日咳、コレラ、腸チフスなどの細菌に対するワクチン、結核菌に対する BCG など人類に大きな恩恵を与えている。特にポリオに対するワクチンの開発を行なった Enders, Salk および Sabin らの研究は、この面で特筆すべきものであろう。現在 BCG は結核予防とは別な観点からがんの免疫療法に用いることが研究されていることは興味深い。

細菌による感染症とともに、現在では多くのウイルスによる感染症が見いだされているが、有効な抗ウイルス剤が見いだされていない現在、免疫学が予防医学の領域で占める割合は大きい。

1.1.2 発酵工業、農業に関連を持つ研究

Koch と並んで微生物学の始祖ともいえる Pasteur は、酒類の発酵の研究を行ない、酵母が嫌気的条件下で発酵を行ない、酸素が存在すると呼吸を行なって発酵の速度を抑制することを見いだし (Pasteur 効果)、また酒類の低温殺菌法 (pasteurization) を発見するなど、醸造業の発展に寄与している。

古来世界各国で酒類の醸造にコウジ菌、酵母などを用いているので、醸造学は応用微生物学の主要な分野となっているが、微生物を利用して乳製品、有機酸、アルコールを生産する工業もおこり、グルタミン酸などのアミノ酸、またイノシン酸などの核酸系調味料の発酵による生産へと発展している。これらの発酵工業の面でわが国は世界に先駆けている。また最近ではステロイドホルモンなどの合成の過程で、天然のステロイドを微生物により異なった化合物に変化させ、新しい医薬品の原料とする、いわゆる微生物転換が注目され、医薬品工業に利用されている。また農業に関連した問題として微生物によるタンパク資源の生産がある。未来のタンパク資源の不足を予想し、石油の微生物による資化、クロレラなどを用いた太陽のエネルギーを利用したタンパク質の生産が検討されている。

1.1.3 環境問題に関連した分野

環境の改善をめざす微生物学の一分野がある。下水の処理における活性汚泥の役割、廃水中の合成洗剤を分解して汚染を減ずる細菌の研究、環境の汚染の指標としての微生物の生態を研究する分野など、衛生化学の分野での微生物学は近時見直され、研究の盛んになった分野といってさしつかえないであろう。

1.1.4 生物学としての微生物学

微生物は多くが単細胞であり、構造が簡単であるうえ、その分裂速度がきわめてすみやかであるため、生化学・遺伝学・免疫学の研究材料としてすぐれている。Buchner (1897) が酵母の無細胞

抽出物を用いてアルコール発酵を行なうことを見いだしたことをはじめ、代謝の生化学に微生物が寄与した例は数多い。また Beadle らのアカバシカビを使用した遺伝学の研究に始まった微生物遺伝学は、大腸菌、ウイルスなどを用いた遺伝学へと発展し、遺伝子の解析、遺伝情報の伝達の機構を明らかにしつつある。これらの研究は抗生物質の作用機構、薬剤耐性機構の解明など、直接医薬品に関係があるのみでなく、得られた知識を基にした動物・植物での生化学に対するわれわれの知識の拡大など、間接的に薬学・医学に寄与するところが多い。

微生物学の扱う領域は上に述べてきたように広大であり、現在までに得られた知識もきわめて大きい。本書ではこの広範な微生物学の中で、特に薬学に関連のある部門を選んで概説を試みてあることに注意してほしい。現在の自然科学の進歩が顕著であることを考えると、まだ見逃されていた分野がいつ重要な分野になるか予測がつかないので、広く本書以外の微生物学の分野にも眼を向けてほしい。

1.2 微生物の分類

1.2.1 微生物の分類

微生物という名で考えられている生物はどの範囲の生物をいうのであろうか？ 生物界を動物、植物に分類していた時代には原生動物 (protozoa) は動物界に、藻類、菌類、細菌は下等植物として扱われていた。しかし、しだいにこれらの下等生物を一括して原生生物 (protista) として取り扱うようになってきている。微生物として現在取り扱われている生物は、先に記したように顕微鏡でのみ見られるような微小な生物と考えることだけでは定義できないものが含まれている。図 1.1 に通常の微生物の分類上の関係を示してある。この図では微生物界はさらに大きく分けられている。細胞構造のないウイルスと、細胞に核膜を持ち、明確な核を持った真核細胞 (eucaryotic cell) および核膜を持たない原核細胞 (procaryotic cell) の3つである。真核細胞の微生物を高等微生物と称し、これには菌類、原生動物、一般藻類の3種類が属する。藻類は葉緑体を持ち光合成を行なっているが、他の2種は光合成能を持たない。原生動物は単細胞で運動性を持つものが多いが、菌類は一般に運動性がない。

一般藻類中で緑藻の例はクロレラ (*Chlorella*)、マリモ (*Cladophora*)、アオサ (*Ulva*) などである。紅藻にはアサクサノリ (*Porphyra tenera*)、テングサ (*Gelidium*) などが属する。褐藻には昆布 (*Laminaria*) のような多細胞のものがある。ユーグレナ (*Euglena*) は単細胞で鞭毛を持つ。

原生動物 (protozoa) 中、鞭毛虫類にはトリコモナス (*Trichomonas*)、トリパノソーマ (*Trypanosoma*)、孢子虫類にはマラリア原虫 (*Plasmodium*)、トキソプラズマ (*Toxoplasma*) などの病原性をもつものが含まれている。

菌類については別に述べることにする (p. 283)。

原始核細胞を持った生物を下等微生物 (lower protists) と呼んでいるが、これには藍藻と細菌類が含まれている。藍藻は光合成生物である点で他の細菌類とは異なっている。藍藻にはネンジュ藻 (*Nostoc*) などが属している。細菌類には真正細菌 (eubacteria), スピロヘータ, リケッチア, 放線菌が属する。このうち放線菌は菌糸を形成したり, 気菌糸に胞子をつけたり, 糸状菌に似た形態を持つ細菌である。真正細菌の分類については次に詳しく述べることにする (p.10)。

1.2.2 微生物の分類法

自然界に存在する微生物の種類は数えきれないほどであるが、取り出された微生物がどのような種類に属するか、どのような性質を持っているかを明らかにするためには、すでに知られている微生物を一定の規則に従って規則的に分類しておかなければならない。分類を行なうにあたって、微生物の数多い属性のうちどの性質を中心にして分類するのが一番適切であるかがたいせつな問題であり、これによって分類の体系が異なってくる。

A. 自然分類 (Natural classification)

微生物を分類する場合に、動物・植物において試みられているように、どの生物とどの生物が類縁性を持っているかを検討し、類似の性質をもったグループをつくり、さらにこのグループが他の大きなグループのどれとより近縁であるかを見、共通の祖先から進化し、分岐したと考えられるグループとして統一していく方法がある。このように進化の方向を考慮した分類法を“系統発生的分類法”という。この方法は自然の進化をよく反映していると考えられるが、この基礎には多くの形態学的研究(組織の形態学的比較)が必要であり、また化石になった古い時代の生物との比較も重要な問題となる。したがって微生物のように組織の形態学的分化があまり明確でなく、かつ化石の研究が行えない場合には適用しにくい点が多い。しかし有性生殖を行なう真菌などの分類には系統発生的な分類が適用されている。細菌においてもこの分類をめざしたものが提出されている。この場合微生物の形態、グラム染色性などを重要な分類の手段としている。この例として有名な細菌の分類同定の本として広く用いられている *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* がある。しかし無性生殖をしている微生物や細菌などでは、この分類が進化の系統を正確に反映しているかどうか適確な証拠がないことに留意すべきことである。

B. 人為的分類 (Artificial classification, Special classification)

生物を分類する場合、ある特定の性質を選び分類する方法を人為的分類という。たとえば病原性を1つの鍵として微生物を分類することは医学的には意味のあることである。しかし、この分類はいわゆる自然分類法とは異なった意味をもつはずである。自然分類法というものは、人為的に生殖、形態、染色性などをおもな鍵として各微生物間の類似性を見たものとも考えられる。しかしどの性質を系統発生上の意味のある性質として取り上げるか、ということは人によって見解が異なる点であろう。人為的分類法は系統発生ということを考えなければ、その目的によってはきわめて有用であろう。