

口腔微生物学・免疫学

第5版

大阪大学大学院教授 川端 重忠

広島大学大学院教授 小松澤 均

岡山大学学術研究院教授 大原 直也

新潟大学大学院教授 寺尾 豊

[編]



Oral Microbiology and Immunology

医歯薬出版株式会社

I 微生物学の歴史と発展

① 疫病の認識

紀元前 3180 年頃のエジプト第 1 王朝時代に、大きな伝染病があったとする記述が残っている。それ以降、エジプトのパピルス古文書に流行病の記載 (1500 B.C. 頃)、中国では天然痘と思われる病気の記載 (1112 B.C.) やローマを襲った疫病の内容 (790~640 B.C.) の記述などが古代文明の発祥地域で散見される。

Hippocrates (459~377 B.C.) は、病気を四体液 (血液、粘液、黄胆汁、黒胆汁) の変調によるものと考え、疫病の発生は汚れた空気によるものとするミアズマ *miasma* 説を唱えた。Aristoteles (384~322 B.C.) や Galenos (129~199) らの時代になると、疫病の伝染性を明らかに想定していた。時代をはるかに下ると、イタリアの Girolamo Fracastoro (1483~1553) が“De Contagione”を出版 (1546) し、伝染生物説 *contagium vivum theory* を提唱した。彼は伝染の仕方には、接触、空気、第三者を介するものがあることを示唆した。

② 微生物の観察から自然発生説の否定へ

オランダの Antonie van Leeuwenhoek (1632~1723) は、手製の単眼顕微鏡を作製し、自分の身のまわりのさまざまなものを観察した (図 1-1-1)。この中には、ヒトの

デンタルプラーク *dental plaque* (以下、プラーク) に存在する微生物の観察も含まれる (図 1-1-2)。それらの膨大な観察結果は、友人の科学者の紹介により、1673 年以降、創立間もない英国の王立協会へ 200 以上の書簡として送付された。Leeuwenhoek は原虫、酵母、藻類、植物、精子と多彩な対象を観察し、その寄稿は英訳され、当時の人々を大いに驚かせた。しかし、顕微鏡製作技術を他人に明かさなかったため、その後の直接的な発展をもたらさなかった。

18~19 世紀にかけて、微小生物の発生に関する論争が多くの知識人の間で繰り返された。アイルランドの John T. Needham (1713~1781) は、ヒツジの肉汁を加熱後、ガラス容器を密封しても時間とともに微生物が発生すると主張し、自然発生説 *theory of spontaneous generation* を支持した。これに対しイタリアの Lazzaro Spallanzani (1729~1799) は、肉汁を十分に加熱すると微生物が自然発生することはないが、空気を送り込むと微生物が生育してくることを証明した。この主張は Needham の自然発生説を否定するものであった。

古代から続いた論争にピリオドを打ったのは、フランスの Louis Pasteur (1822~1895, 図 1-1-3) であった。Pasteur は『自然発生説の検討』という著書の中で、微生物といえども先行する微生物の存在なくしては生じ得ないことを巧みな実験で証明してみせた (1861)。肉汁を加熱滅菌し、空気に触れさせても、その空気中に微生物が存在

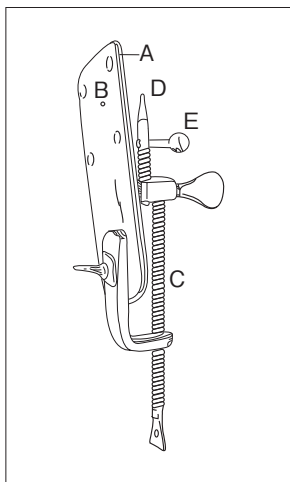


図 1-1-1 Leeuwenhoek 手製の顕微鏡
2 枚の金属板 (A) の間にレンズ (B) を挟み、ネジ (C) で観察対象物 (D) (金属棒先端に載せる) を上下移動させ、金属ブロック (E) を押すことによりピントを合わせる。

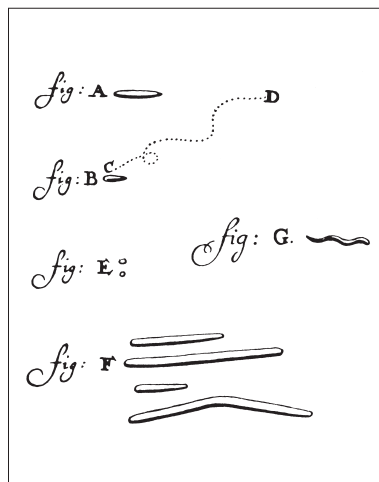


図 1-1-2 Leeuwenhoek の描いたヒト口腔のさまざまな形態の細菌
B の C-D 間の点線は菌の移動能を示している (1683 年 9 月 17 日付英国王立協会宛書信より)。



図 1-1-3 Louis Pasteur (1822~1895)
(学校法人北里研究所)

V

細胞性免疫

1 T細胞と細胞性免疫

細胞性免疫 cell-mediated immunity は、獲得免疫の中
に位置づけられており、自然免疫による応答に引き続いて
誘導され、特に抗原特異的な T 細胞を中心とした免疫応
答である。

1) T細胞の種類と性状

ナイーブ T 細胞に抗原提示細胞を介した抗原認識が起
こると、いくつかの異なる機能をもつエフェクター T 細胞
effector T cell へ分化する。CD8 T 細胞は、MHC クラ
ス I 分子に提示された病原微生物の抗原ペプチドを認識し
て感染細胞を殺傷することができる細胞傷害性 T 細胞 cy-

tototoxic T cell (細胞傷害性リンパ球 cytotoxic lympho-
cyte : CTL, キラー T 細胞) へ分化する (図 2-5-1)。

それに対して、CD4 T 細胞は MHC クラス II 分子に提
示された病原微生物の抗原ペプチドを認識すると、状況に
応じて異なるサブセットの Th1 (T helper type 1) 細胞、
Th2 (T helper type 2) 細胞、Th17 (T helper type 17)
細胞、Tfh (T follicular helper) 細胞、あるいは制御性 T
(T regulatory : Treg) 細胞といったエフェクター CD4 T
細胞へ分化する。これらのサブセット分類は、分泌するサ
イトカインによって基本的に定義されている (図 2-5-1)。
一般的に、B 細胞の抗体産生やマクロファージが取り込
んだ病原体の殺菌などを担う CD4 T 細胞をヘルパー T 細胞
という。CD8 と CD4 は細胞表面に発現しているタンパク
質で、T 細胞では補助受容体として機能しており、細胞を

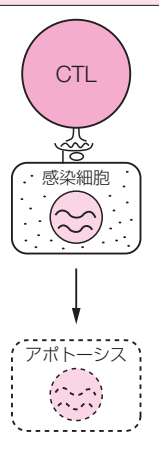

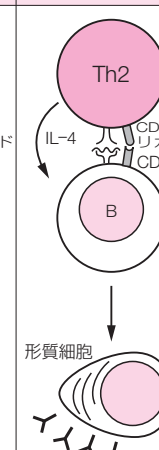
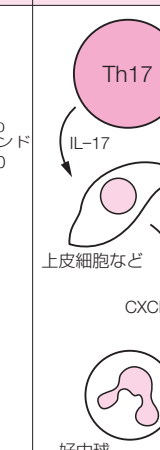
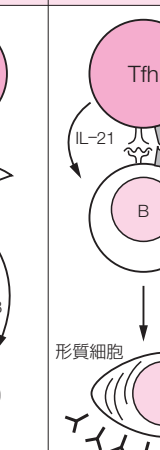
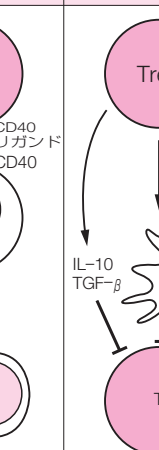
T細胞の種類	CD8 T細胞	CD4 T細胞				
	細胞傷害性 T細胞	Th1細胞	Th2細胞	Th17細胞	Tfh細胞	制御性 T細胞
分化への サイトカイン	—	IL-12 IFN-γ	IL-4	IL-6 TGF-β IL-23	IL-6	TGF-β
T細胞の 主な働き	 ウイルスなどが細胞内へ感染した細胞の殺傷	 感染マクロファージの活性化	 B細胞の抗体産生と IgE へのクラススイッチ	 組織の細胞に働きかけて好中球をよび寄せる	 B細胞の抗体産生とクラススイッチ	 T細胞の抑制
産生する サイトカイン	—	IFN-γ IL-2, TNF-α	IL-4, IL-5 IL-6, IL-10 IL-13	IL-17 IL-21 IL-22	IL-21 (IL-4, IL-5, IL-6, IFN-γ, TGF-β)	IL-10 TGF-β
機能発現に 重要な転写因子	—	T-bet	GATA3	RORγT	Bcl6	FoxP3

図 2-5-1 T細胞の種類と性状

CD8 T 細胞は細胞傷害性 T 細胞 (CTL) となり、感染細胞の MHC クラス I 分子と結合した病原微生物由来の抗原ペプチドを認識し、アポトーシスを誘導して破壊する。Th1 細胞、Th2 細胞と Tfh 細胞は、MHC クラス II 分子と結合した病原微生物由来の抗原ペプチドを認識し、CD40 リガンド /CD40 を介してそれぞれの抗原提示細胞を活性化する。Th1 細胞は IFN-γ を産生して、感染マクロファージを活性化し、細胞内の感染微生物を殺傷する。Th2 細胞は IL-4 を産生して、B 細胞を活性化し、特に IgE へのクラススイッチを誘導する。Tfh 細胞は IL-21 を分泌し、B 細胞を活性化してクラススイッチを誘導することで各種免疫グロブリンの産生を促す。Th17 細胞は IL-17 を産生して、局所の細胞に作用し好中球を動員するケモカインの産生を促す。制御性 T 細胞 (Treg 細胞) は IL-10 や TGF-β を産生するとともに樹状細胞に働きかけて T 細胞の活性化を抑制する。

V

ワクチンによる感染症の予防

ワクチン vaccine は病原体の抗原を投与することで、抗原特異的な免疫記憶を獲得させ、感染症を予防する方法である（表 2-9-1）。感染前にはその病原体に特異的なリンパ球は非常に少なく、感染防御に必要な数のクローンの増殖と活性化に時間がかかる。そのため、感染初期には病原体が増殖し、発症する。しかし、ワクチンの接種により病原体に特異的な免疫を構築しておけば、構築された病原体に対する免疫記憶は、病原体の侵入に対して迅速に強い免疫活性を発揮し、感染しても発症前に病原体は排除されるか、重症化が抑制される。ワクチンはこのように接種した人への直接的な効果と、社会の大部分の人が免疫を獲得することで、集団としての流行を防ぐ効果がある（集団免疫の獲得）。また一部のワクチンは、病原体に曝露した後、発症に至るまでの間に接種することで免疫を獲得あるいは増強して、発病を防ぐ。さらにワクチンは感染症の予防のみでなく、がんなどの疾患の予防などにも使われ始めている。B 型肝炎ウイルスによる肝臓がんやヒトパピローマウイルスによる子宮頸がんなどが相当する。

免疫学の歴史で述べたように、ワクチンの歴史は Jenner によって始められ、今日まで多くのワクチンが開発され

た。ポリオ、麻疹、百日咳を含む多くの小児の疾患でもワクチンの接種は顕著な成果をあげている。

① ワクチンの種類と特徴（表 2-9-2）

ワクチンは、①生ワクチン、②不活化ワクチン、③コンポーネントワクチン、④トキソイド、⑤核酸ワクチン、⑥ウイルスベクターワクチンに大別される。

生ワクチンは、病原性を弱めたウイルス、細菌が主成分で、それらが体内で生存、増殖することで特異的抗体や免疫担当細胞の誘導を行う。接種後に得られる免疫能は他のワクチンに比べて強い。1 回のワクチン接種に必要な免疫応答を賦与できる。しかし、免疫原性を長期間持続させるためには、自然感染や追加接種による刺激が必要である。毒力復帰株出現の可能性は否定できず、また副反応が現れる危険性は他のタイプのワクチンに比べて高い。免疫機能の低下した人への生ワクチン接種は、発症の危険性が増す。

不活化ワクチンは大量に増殖させたウイルス粒子や細菌の菌体などを精製し、加熱やホルマリン処理によって、免疫原性を残しながら病原性を消失あるいは毒素を無毒化したものである。ワクチン株が体内で増殖することによる副反応はなく、免疫機能の低下した人にも接種できる。しかし、十分な免疫応答を誘導するために、多量の抗原が必要であり、免疫の持続期間が短いため複数回のワクチン接種が求められる。

コンポーネントワクチンは、微生物由来成分の中で、高い免疫原性を有している感染防御抗原を抽出・精製、あるいはその抗原の組換え体を作製したものである。不活化ワクチン同様、副反応は少なく、生ワクチンに比べ免疫原性は弱い。しかし、感染防御抗原が明確な場合には、大量か

表 2-9-1 ワクチンの具備すべき条件

予防効果	病原体感染による発症を軽減または防御できること
持続性	病原体感染に対する効果が長期にわたり持続すること
安全性	ワクチン接種による発病や副反応を起こさないこと
接種法	接種が容易で、接種時に痛みや不快感を伴わないこと
安定性	長期間の保存や温度変化によっても力価が低下しないこと
製造コスト	安価であること

表 2-9-2 ワクチンの種類と特徴

種類	特徴	誘導される免疫	基本的な接種回数	効果の持続性
生ワクチン	生きた病原体。健常者に病原性なし	細胞性免疫、体液性免疫	1 回	長期間
不活化ワクチン	不活化（死滅）した病原体。感染性、増殖性なし	主に体液性免疫	複数回	比較的短期間
コンポーネントワクチン	感染防御抗原	体液性免疫	複数回	比較的短期間
トキソイド	無毒化した細菌外毒素	体液性免疫	複数回	比較的長期間
核酸ワクチン*	抗原の遺伝子や mRNA を使用	体液性免疫、細胞性免疫 自然免疫も賦活	複数回	比較的短期間？
ウイルスベクターワクチン*	感染性はあるが増殖しないウイルス粒子に抗原遺伝子を組み込む	細胞性免疫、体液性免疫 自然免疫も賦活	1 回	比較的短期間？

* ヒトへの使用実績は短く、不明な点が多い。

コールでは消毒が可能となる。ワクチンや治療薬はなく、対症療法を行う。

7 コロナウイルス科 *Coronaviridae*

ウイルス粒子の外観が、太陽のコロナ corona に似ていることから命名された (図 3-9-13)。すなわち、ロリポップ状のスパイクをエンベロープ全周に発現する。ウイルス直径は 120~160 nm で、ゲノムは 27,000~31,000 塩基のプラス鎖一本鎖 RNA である。ゲノムにコードされる S タンパクが三量体を形成し、1 本のコロナ状スパイクとなる。これが、ヒト細胞上の膜型エンドペプチダーゼファミリー (ACE2 および DPP-4) に吸着し、細胞侵入を果たす。増殖過程でウイルスは感染細胞を直接傷害するが、重症化の主たる要因はヒト免疫系の過剰応答による自己傷害と考えられている。

約 60 種のコロナウイルスのうち、7 種がヒトに感染し病原性を示す。はじめに発見されたヒトコロナウイルスの 4 種 (HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-NL63, HCoV-OC43) は、主にかぜ症候群を引き起こす。重症化しないことから、本ウイルス科には大きな注意が払われなかった。しかし、他の哺乳動物 (コウモリと推定される) を自然宿主とするコロナウイルスが変異し、ヒトへの感染性と高い病原性を獲得した。2020 年までに、SARS コロナウイルス (SARS-CoV), MERS コロナウイルス (MERS-CoV), そして SARS コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2: 新型コロナウイルス) が発生し、それぞれ重症急性呼吸器症候群を引き起こした。SARS-CoV-2 は、現代人が真に経験した初のパンデミック病原体となった。

1) SARS コロナウイルス (SARS-CoV)

(1) 特徴

アウトブレイクした新興感染症である (p.208 参照)。SARS コロナウイルス severe acute respiratory syndrome virus は、2002 年 11 月に中国広東省仏山市で検出された。世界各地へ伝播し、香港、台湾、シンガポール、北米などで約 8,000 人が重症急性呼吸器症候群 (SARS) を発症し、約 800 人が死亡した。コウモリが自然宿主と目されており、変異を繰り返しながらハクビシンを介しヒトへ感染したと考えられている。ヒトからヒトへ感染する変異を獲得し、呼吸器へ飛沫感染した後、腸管などの他臓器へと拡散する。アンジオテンシン変換酵素 2 angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) を標的に侵入したウイルスは、増殖サイクル内で直接的に細胞変性や傷害を引き起こす。しかし主たる病態は、ウイルスに誘発された大量のサイトカイン (p.91 参照) 産生と過剰な免疫応答 (サイトカインストーム) による自己組織傷害と推察されている。感染症法上、SARS は二類感染症に定められた。

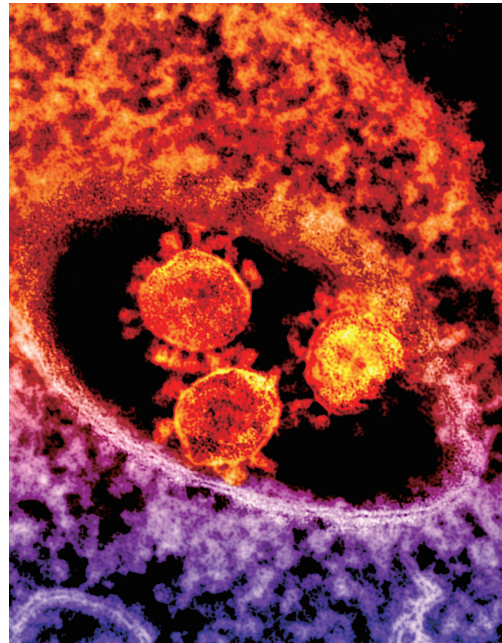


図 3-9-13 コロナウイルス (CDC)

(2) 感染と病態

2~10 日の潜伏後、急激な発熱、咳、呼吸困難を主症状とし発症する。発症初期ではウイルスが検出されにくい。発症 1 週~10 日で呼吸器症状が悪化する際には、肺でウイルス増殖が活発化しその検出率も高まる。発症 2 週目以降には SARS を起こし、重症化する。死亡率は約 10% であるが、年齢によるばらつきが大きい (25 歳未満は 1% 未満, 65 歳以上は 50% 以上)。

(3) 検査と診断

感染地域への渡航歴の問診、リアルタイム PCR 法 (p.55 参照) による遺伝子検査、およびイムノクロマト法による迅速検査を行う。

(4) 予防と治療

ワクチンや有効な治療薬はない。感染地域への渡航自粛の他、対人距離の確保ならびにマスク着用などの咳エチケット、含嗽が有効である。

2) MERS コロナウイルス (MERS-CoV)

(1) 特徴

アウトブレイクした新興感染症である。MERS コロナウイルス Middle East respiratory syndrome virus は、2012 年にサウジアラビアとヨルダンで検出された。その後、中東や欧州を中心に伝播し、次いで 2015 年には韓国で、2016 年には再度サウジアラビアで流行した。合計約 2,500 人が MERS を発症し、約 850 人が死亡した。自然宿主と目されるコウモリからヒトコブラクダを介し、ヒト-ヒト感染する変異を獲得したと考えられている。上述の SARS-CoV と比較すると感染力は低く、一方で致死率は高い。そのため、起源ウイルスの由来は異なると推測されている。飛沫で呼吸器へ感染し、細胞上の DPP-4 (dipep-

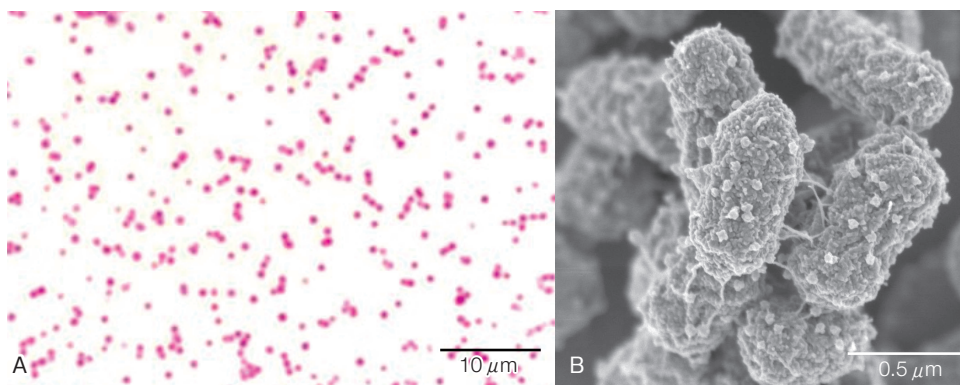


図 4-4-8 *P. gingivalis* のグラム染色像 (A) と走査型電子顕微鏡像 (B)
(B は国立感染症研究所 小林宏尚様, 中尾龍馬博士)

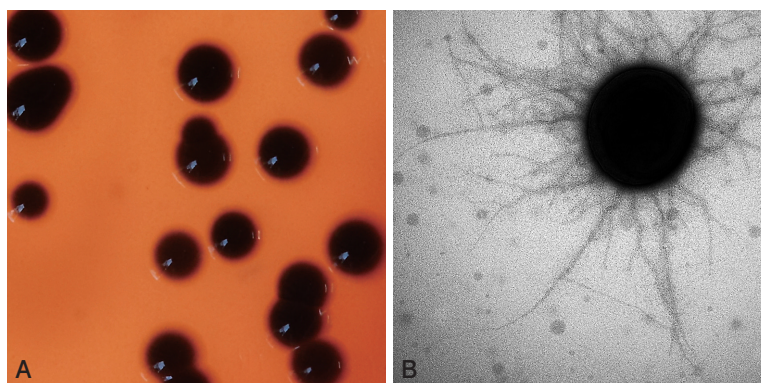


図 4-4-9 *P. gingivalis* の血液寒天培地上のコロニー (A) と電子顕微鏡像 (B)
(B は長崎大学 中山浩次博士, 柴田敏史博士)

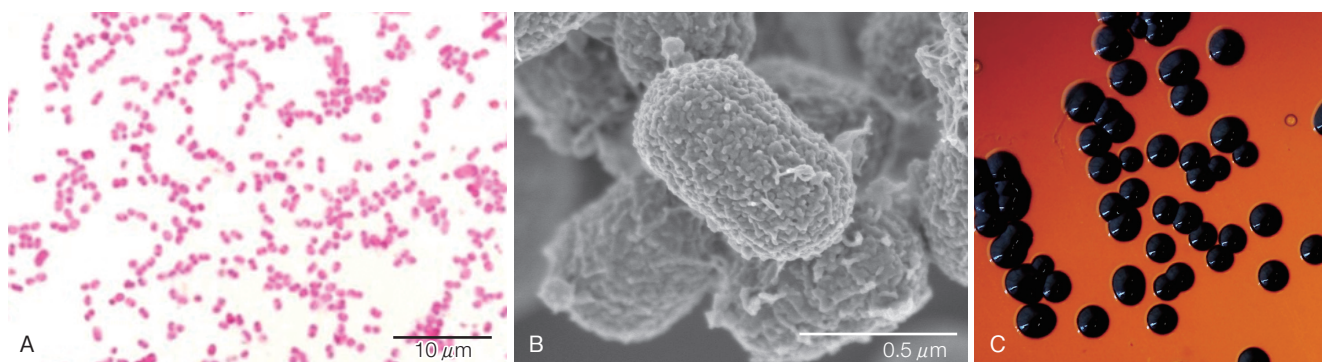


図 4-4-10 *P. intermedia* のグラム染色像 (A), 走査型電子顕微鏡像 (B), および血液寒天培地上でのコロニー (C)
(B は国立感染症研究所 小林宏尚様, 中尾龍馬博士)

3) その他の黒色色素産生菌

P. gingivalis および *P. intermedia* 以外に口腔内に認められる黒色色素産生性桿菌は *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella denticola* などがあるが、歯周疾患との関連性は明らかではない。

5 非黒色色素産生 *Prevotella* 属

Prevotella 属には黒色色素産生菌と非産生菌があり、口腔内から両型がともに分離されている。非黒色色素産生性 *Prevotella* 属は健常者のプラーク、歯肉溝から分離される。

また、歯周炎病巣部から分離されるが、その病原性との関連性は明らかではない。口腔から分離される菌種は *Prevotella buccae*, *Prevotella heparinolytica*, *Prevotella oralis*, *Prevotella oris*, *Prevotella veroralis* などである (表 4-4-7)。

1) *P. oralis*

本菌は球桿状で、血液寒天培地上で 1~2 mm のスムーズ型のコロニーを形成する。増殖時にヘミンおよびメナジオンを要求しない。溶血性を示さず、悪臭の原因となる硫化水素やインドールを産生しない。口腔内の他に上気道や