

## 講演 1

### アスペルギルス属による食品汚染

真菌はマイコトキシンと呼ばれる二次代謝産物を産生する。マイコトキシンは真菌から独立している代謝産物の一種で、発がん性、遺伝毒性、肝毒性、腎毒性、神経毒性などの活性を持つ。マイコトキシンの産生菌としてよく知られているのは *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium* の3菌種で、中でも *Aspergillus flavus* などが産生するアフラトキシンは代表的なマイコトキシンであり、ピーナツやピスタチオナツツなどに付着する。汚染された食品を食べることで毒性が発現し、熱に安定で、一度汚染されると除去は難しい。2004年と2005年にはケニアでアフラトキシンに汚染されたトウモロコシにより、それぞれ121名、9名が死亡している。

### 感染症新法

感染症新法は正式名称を「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」と言い、感染症法、感染症予防法とも呼ばれ、1999年4月1日から施行されている。従来の「伝染病予防法」「性病予防法」「後天性免疫不全症候群の予防に関する法律」の3つを廃止・統合して制定された法律で、2003年11月には動物由来感染症およびバイオテロリズムへの対策を強化するために改正され、2007年4月には「結核予防法」を廃止・統合して大幅に改正された。

### 抗真菌薬

真菌症の治療方法は「抗真菌薬の投与」と「病変部の切除」に大別される。表在性真菌症に対する治療薬は数多く開発されている。一方、深在性真菌症の場合は原因菌の菌種が多様な上に、全身的な投与が必要となるが、抗真菌薬の抗菌スペクトラムが狭く、全身投与では副作用が強い傾向がある。このため、深在性真菌症の治療には困難なことが多く、時に切除により患部を除去する方法も選択される。

### 第3種病原体

生命や健康に影響する可能性がある感染症の病原体等は、バイオテロリズムに使用されるおそれから日本では管理されており、病原体は危険性が高い順に第1種～第4種に分けられている。第1種病原体にはエボラウイルス、クリミア・コンゴ出血ウイルスなどの6種類が該当し、病原体の所持は国または政令で定められた法人のみとされている。第2種病原体にはSARS、コロナウイルスや炭素菌など6種類が該当し、試験研究等の目的で厚生労働大臣の許可を受けた場合に所持が可能となる。第3種病原体には、Q熱コクシエラ、狂犬病ウイルスなど23種類が該当し、病原体の種類等については厚生労働大臣への事後届け出(7日以内)が義務付けられている。第4種病原体にはインフルエンザウイルス(H2N2, H5N1, H7H7)、黄熱ウイルスなど16種類が該当し、病原体に応じた施設基準や保管方法などを遵守しなければならない。

### 第四類感染症

感染症新法では、感染力や罹患した場合の症状の重篤度などに基づき、感染症を危険性が高い順に第一～五類に分類している。この分類は2003年11月に見直しされ、2007年4月には大きな変更が行われた。第一類に南米出血熱が、第二類にはSARSおよび結核が、第三類にコレラ、細菌性赤痢、腸チフス、パラチフスが、第四類には11疾患が追加となった。

	感染症名
第一類感染症 (7疾患)	エボラ出血熱、クリミア・コンゴ出血熱、天然痘、ペスト、マールブルグ熱、ラッサ熱、南米出血熱
第二類感染症 (5疾患)	ポリオ、ジフテリア、重症急性呼吸器症候群(SARS)、結核、トリインフルエンザ(H5N1)
第三類感染症 (5疾患)	腸管出血性大腸菌感染症、コレラ、細菌性赤痢、腸チフス、パラチフス
第四類感染症 (41疾患)	E型肝炎、ウエストナイル熱、A型肝炎、エキノコックス症、黄熱、オウム病、回帰熱、Q熱、狂犬病、トリインフルエンザ(H5N1型を除く)、コクシジオイデス症、サル痘、腎症候性出血熱、炭疽、ツツガムシ病、デング熱、ニパウイルス感染症、日本紅斑熱、日本脳炎、ハンタウイルス肺症候群、Bウイルス病、ブルセラ症、発疹チフス、ボツリヌス症、マラリア、野兔病、ライム病、リッサウイルス感染症、レジオネラ症、レプトスピラ症、オムスク出血熱、キャサナル森林病、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、鼻疽、ベネズエラウマ脳炎、ヘンドラウイルス感染症、リフトバレー熱、類鼻疽、ロッキー山紅斑熱
第五類感染症 全数把握疾患 (16疾患)	アメーバ赤痢、ウイルス性肝炎(E型肝炎およびA型肝炎を除く)、急性脳炎(ウエストナイル脳炎、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、日本脳炎、ベネズエラウマ脳炎およびリフトバレー熱を除く)、クリプトスポリジウム症、クロイツフェルト・ヤコブ病、劇症型溶血性レンサ球菌感染症、後天性免疫不全症候群、ジアルジア症、髄膜炎菌性髄膜炎、先天性風疹症候群、梅毒、破傷風、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)感染症、風疹、麻疹
定点把握疾患 (25疾患)	RSウイルス感染症、咽頭結膜熱、A群溶血性レンサ球菌咽頭炎、感染症胃腸炎、水痘、手足口病、伝染性紅斑、突発性発疹、百日咳、ヘルパンギーナ、流行性耳下腺炎、インフルエンザ(トリインフルエンザおよび新型インフルエンザ等感染症を除く)、急性出血性結膜炎、流行性角結膜炎、性器クラミジア感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマ、淋菌感染症、クラミジア肺炎(オウム病を除く)、細菌性髄膜炎、ペニシリン耐性肺炎球菌感染症、マイコプラズマ肺炎、無菌性髄膜炎、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症、薬剤耐性緑膿菌感染症

### 二形性真菌

真菌は大きく分けて3つに分類される。1つ目は糸状菌で、生活環(生物の成長、生殖に伴う変化の周期)のすべてを通じて菌糸と呼ばれる分岐性フィラメント状の多細胞性構造体を持つ。2つ目は酵母(球状体)で、生活環の大部分あるいはすべての時期を単細胞の状態で過ごす。3つ目は二形性真菌で、発育条件に依存して、菌糸形と酵母形のいずれかまたは両方の発育形態をとる性質を持つ。二形性真菌の多くは腐生的条件下(自然界や通常の培地)では菌糸形をとり、寄生的条件下(生体組織内)では酵母形として発育する。

## BSL (バイオ・セーフティ・レベル)

微生物を扱う実験室はその安全設備によってBSL 1～4のレベルに分類されており、最も嚴重な病原体封じ込め施設はBSL4である。

BSL	実験室の型	作業方式	安全機器
基本一BSL1	基本教育, 研究	GMT	特になし; 開放型作業台
基本一BSL2	一般医療, 診断検査, 研究	GMT + 保護衣, バイオハザード標識	開放型作業台 + エアゾール発生の可能性ある場合は BSC
封じ込め一BSL3	特殊診断検査, 研究	BSL2 + 特別な保護衣, 入域の制限, 一定気流方向	全操作を BSC/ ないし, その他の封じ込め機器を用いて行う
高度封じ込め実験室一BSL4	特殊病原体施設	BSL3 + 入口部はエアロック, 出口にシャワー, 特別な廃棄物処理	クラスIII BSC または陽圧スーツ + クラスII BSC (壁に固定した) 両面オートクレーブ; 給排気は濾過

BSC: biological safety cabinet (生物学的安全キャビネット)  
GMT: good microbiological techniques (基準微生物実験技術)

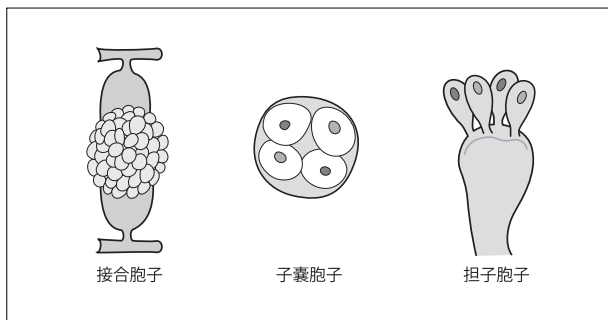
実験室バイオセーフティ指針 (WHO 第3版, 2004) より一部改変

## 有性生殖

真菌は、基本的に無性生殖によって発育・増殖するが、多くの真菌は有性生殖を行う能力も有している。有性生殖の第一の利点は、より好適な遺伝子型への組換えが可能になることである。有性生殖能を持つ真菌は完全菌と呼ばれ、有性生殖能がまだ確認されていない真菌は不完全菌と呼ばれる。完全菌は栄養的・環境的条件が発育に適していれば無性的に生活を継続するが、環境の変化により発育条件が不適となり、かつ配偶子の交配が可能な場合には有性的な生活環(生物の成長、生殖に伴う変化の周期)へ移行する。その後、遺伝子組換えによって環境に適応した後代が生じるか、あるいは環境条件が好適に戻れば、もとの無性生活環へ戻る。

## 有性胞子

真菌の生殖様式は胞子形成により行われる。有性生殖で形成された胞子を有性胞子、無性生殖で形成された胞子を無性胞子と呼ぶ。有性胞子は異なる性(-/+などと表現される)の配偶子が生じると、双方が融合して2倍体相の接合子を作り、減数分裂を経て1倍体相の有性胞子が生殖器官内に産生される。有性胞子の形成は「接合胞子」「子嚢胞子」「担子胞子」の3つに分かれる。接合胞子は、互いに異なる性の菌糸から伸びた、同じサイズの配偶子の接合によって配偶子嚢が形成され、その中に胞子が産生される。子嚢胞子は、両配偶子の核が一方の配偶子内に移行し分裂を続けて、複核菌糸体を形成し子嚢を形成する。二核が融合した2倍体相の核は減数分裂により4個または8個の新しい単相核を生じ、各々が細胞質で囲まれて胞子となる。担子胞子は両配偶子が融合した後、一方の配偶子の核がもう一方の配偶子の核と融合し、その後直ちに減数分裂により4個の単相核が新生される。これらの核は4個の小さなフラスコ型構造を経て外方へ移動し、細胞質に包まれて胞子となる。



## Immune complex (免疫複合体)

免疫反応により、抗原・抗体・補体などが互いに結合し形成された複合体のこと。

## ウイルスの増幅

ウイルスは増幅動物と呼ばれる動物の体内で増殖する。増幅動物とはArbovirusに感受性を有する脊椎動物のうち高濃度のウイルス血症を長期間持続し、多数の媒介節足動物にArbovirusを伝播しうる動物の総称である。日本脳炎ウイルスの場合はブタの体内で増殖し、ウイルス血症を起こす。このブタの血液を吸った蚊の体内(中腸)でウイルスが増殖し、唾液腺に蓄積される。ヒトはこの蚊による吸血で感染する。

## ウエストナイル熱

ウエストナイルウイルスは自然界では「トリ-蚊-トリ」のサイクルで維持されており、従来はアフリカ、中近東、西アジア、ヨーロッパで時々流行がみられていたが、1999年北米大陸への侵入が確認された。その後、ウエストナイル熱、ウエストナイル脳炎はアメリカを中心に大流行を起こしており、カナダ、中米、カリブ海諸国、南米にも浸入している。

## Fcレセプター

食細胞(マクロファージなど)の表面に存在するレセプターで、免疫グロブリン(特にIgG)のFc部分に結合する。異物表層の抗原に対する特異的抗体が存在する場合、まずIgG抗体が抗原に結合し、さらにその抗体のFc部に高い親和性を有するFcレセプターが結合し、食細胞により異物が貪食される。

## クリミア・コンゴ出血熱(CCHG)

クリミア地方(1940年代)とコンゴ地方(1956年)に別々に分離されたウイルスが後になって同一ウイルスであることが判明したことから、このような名前になった。原因となるクリミア・コンゴ出血熱(CCHG)ウイルスはマダニを媒介昆虫とし、ウシ、ヒツジ、ヤギや野生動物を自然宿主とする、ヒトへの感染経路はマダニによる吸血および感染した家畜や動物の血液や臓器との接触である。また、患者の血液、排泄物などを介した院内感染も報告されているが、空気感染は否定されている。東欧、中央アジア、中近東、中国(新疆ウイグル自治区)、アフリカ全域でCCHGウイルスの感染が確認されているが、近年の地球温暖化によりマダニの生息域が北上していることから、CCHG流行域の拡大が危惧されている。

## コレラ

コレラ菌(*Vibrio cholera* O1)で汚染された水や食品を介して経口感染する。WHOの統計によると、コレラの患者報告数は年間数万程度で推移していたのが、1991年以降はこれまでコレラの非感染地域であった南米諸国にも拡大しており、年間数十万人を数えるようになってきている。また、1982年よりコレラ毒素を産生するがO1コレラ菌ではないO139型(新型コレラ、ベンガル型コレラ)がインドおよびバングラデシュのベンガル地方で流行し始め、これらの地域での流行が現在も消長しており、世界流行につながる可能性も危惧されている。

## 赤痢

赤痢菌 (*Shigella*属) は感染症法で第三類に指定されている細菌性赤痢の原因菌である。赤痢は10個程度の菌数の摂取で感染が成立し、多くは食品と水の汚染によって感染が拡大する。日本における最近の赤痢患者は年間1,000例前後で、輸入感染例が半数を超えている。

## チクングニヤ熱

チクングニヤウイルスにより発症し、関節炎を主訴とする。発熱や筋肉痛、出血傾向、発疹の症状も認められ、アフリカ、インド、東南アジアに分布している。

## DIC (播種性血管内凝固症候群)

さまざまな原因により発現する。主として全身の微小血管内に血栓が多発し、そのため止血に必要な血小板や凝固因子の消費が低下することから出血傾向がみられる。また、各種臓器は虚血性機能不全をきたす。

## 伝播様式(感染経路)

病原体が感受性のある宿主に伝播される経路のこと。

直接伝播	直接接触(接触、接吻、性交、咬創など)と直接投射(くしゃみ、咳、会話などにより飛沫が噴霧される場合)により感染
間接伝播	<ol style="list-style-type: none"> <li>媒介物感染… 食器、注射針、ハンカチなどの汚染された器物、または水、食物、血液などを媒介して感染</li> <li>媒介動物感染… 昆虫など節足動物を介した感染</li> <li>空気感染… 微生物を含む直径5<math>\mu</math>m以下の空中懸濁物(微生物エアロゾル)が気道に撒布される感染 <ol style="list-style-type: none"> <li>飛沫核感染 感染者から排出された飛沫の水分が、蒸発して生じた微小残留物を吸入することによる感染</li> <li>塵埃感染 土壌、衣服、寝具などから生じる、病原体を含むいろいろな大きさの小粒子の吸入による感染</li> </ol> </li> </ol>

## リフトバレー熱

アフリカを流行地域とし、家畜やげっ歯類を自然宿主、蚊を媒介昆虫としてヒトに感染する。出血熱や脳炎を主訴とする。

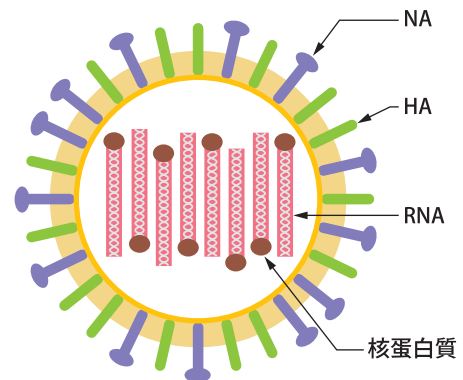
## RT-PCR (逆転写ポリメラーゼ連鎖反応)

PCRがDNAを増幅する方法であるのに対し、RT-PCRはRNAを増幅する方法である。RNAを逆転写酵素(RT)でcDNAに変換後、PCRを行う。

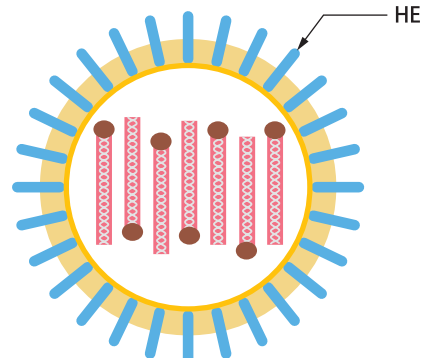
## インフルエンザ (A型, B型, C型)

インフルエンザウイルスはオルソミクスウイルス科に属し、A型、B型、C型の3つの型に分類される。分類はウイルス粒子の主要な内部蛋白質である核蛋白質(NP)とマトリックス蛋白質(M1)の抗原性の違いに基づいて行われる。ウイルス粒子は、エンベロープに包まれ、その表面にスパイク構造を持っている。球状粒子で直径は80~120nmであるが、分離当初はすべての型で多形性が認められ、しばしば300nmを超える糸状粒子も認められる。しかし、C型は継代を重ねても糸状の形態を維持する傾向が強くみられる。A型、B型のエンベロープ状には赤血球凝集素(HA)とノイラミニダーゼ(NA)という2種類の糖蛋白質が各々3量体、4量体でスパイク構造物を形成している。HAはレセプター結合能、膜融合能を、NAはレセプター破壊能を有する。抗原性の違いからA型インフルエンザウイルスのHAは16の亜型(H1~H16)に、NAは9の亜型(N1~N9)に分類される。C型のエンベロープには、A型のHAとNAの能力をあわせ持つhemagglutinin-esterase(HE)蛋白質が3量体からなる1種類のスパイクを形成している。

A型(B型)インフルエンザウイルス



C型インフルエンザウイルス



**家禽疾患対策小委員会**

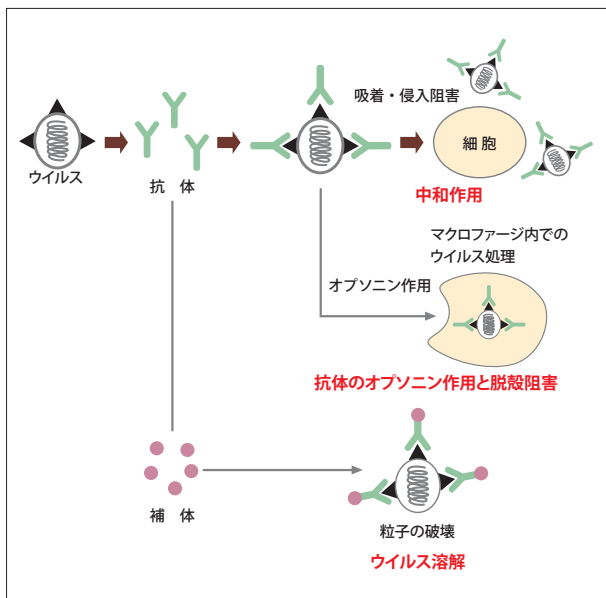
農林水産省が開催する食料・農業・農村政策審議会消費・安全分科会家畜衛生部会の小委員会。

**集団感染**

昭和45年4月14日厚生省公衆衛生局長通知によると、集団感染の定義は感染経路によって分けられており、「同一感染経路によることが明らかな場合；同一施設内で1週間以内に2例以上の発生」「感染経路が明らかでない場合；同一施設内で1週間以内におおむね10人以上の発生」となっている。

**中和**

ウイルス中和の機序には3つのタイプがある。1つはウイルス粒子表面に抗体が結合することにより、ウイルスが細胞表面レセプターへの結合を阻害する(吸着・侵入阻害)タイプである。2つ目は表面に抗体が結合したウイルス粒子がマクロファージなどの貪食細胞により取り込まれて処理されるよう作用するタイプ(オプソニン作用)。3つ目はウイルス粒子表面に抗体が結合した後さらに補体が結合し、補体作用によってウイルス粒子が破壊されるタイプ(ウイルス溶解)である。



**トリインフルエンザ** (トリ、ブタ、ヒトの種の壁)

トリインフルエンザウイルスのHAが認識するレセプターは、隣接するガラクトースとの結合様式が $\alpha$ 2-3結合のシアル酸であり、トリインフルエンザウイルスの増殖の場であるトリの腸粘膜上皮には $\alpha$ 2-3結合型のシアル酸が存在している。一方、ヒトインフルエンザウイルスのHAは $\alpha$ 2-6結合型のシアル酸を認識し、ヒトの気道粘膜には $\alpha$ 2-6結合型のシアル酸が存在する。このように、ヒトインフルエンザウイルスとトリインフルエンザウイルスはレセプター認識が異なっており、また宿主によってシアル酸が異なることから種の壁を越えて直接トリからヒトに感染することは予測されていなかった。トリからヒトに感染するためにブタが介在する必要があり、ブタの気道上皮細胞に $\alpha$ 2-3と $\alpha$ 2-6の両方のシアル酸が存在するため、トリとヒトのウイルスに混合感染しブタがmixing vessel (混合容器)として働くと、遺伝子再集合により新亜型ウイルスが産生されブタで増殖しやすいように馴化してから、ヒトで大流行を起こすと考えられてきた。

しかし、H5N1高病原性トリインフルエンザウイルスは、1997年香港でヒトへの感染(18例罹患うち6例死亡)が報告され、2003年10月以降の東南アジア、中国では家禽に流行した。現在はアフリカ、ヨーロッパまで拡大し、それに伴いヒトへの感染例も増加し、2008年9月11日までの累計でヒト感染者387例、うち死亡例245例と報告されている(WHO)。これらはトリからヒトへの直接感染を示唆しており、ほとんどがトリと濃厚な接触がみられた例であった。「ヒト-ヒト」感染の疑われる例もあるが、家族内感染に限定される。

