

結核菌発見 100 年記念総説

結核菌の基礎的研究

戸井田 一郎

財団法人結核予防会結核研究所

受付 昭和 57 年 6 月 30 日

1. はじめに

Koch による結核菌の発見は、一面からみれば生物の一つの新しい種の発見・同定・記載であつて、こうした観点からはイリオモテヤマネコヤンバルクイナのような新種の発見と本質上何の区別もつけるべきでないかも知れない。しかし、結核菌の発見は、例にあげたような新種の発見とは、人間の生活史に及ぼした影響の点からも、科学史における意義の上からも、全く違う意味合いを含んでいる。第一に、発見された生物種と人間とのかわりあいのありかた、その大きさと深さの違いがある。人間の最大の災厄の一つである結核症の原因としての結核菌の発見が、結核症の予防・治療への途を拓き、結核症の克服への展望を与えるものであつたことは、今さら言うまでもない。第二に、Koch は、結核菌の発見にかかわる研究をとおして、ある細菌がある病気の病因であることを証明するために充たさなければならない条件を明確にした。これは後に、Koch の条件または Koch の要請として定式化されたものであるが、これは細菌によつて起こる病気についてのみではなく、ビールスも含めた微生物によつて起こる病気全般についても、さらには大気汚染や化学物質によつて起こる病気についても、一定の修正条項を付けてではあるが、ある要因がある病気の原因であると確定するための手続きとして採用することができる。すなわち、Koch は、結核菌の発見にかかわる研究を通じて、病因論一般の基礎を定式化したのである。第三に、Koch は結核菌の分離に固型培地を採用したが、このことは、Koch に先立つ Pasteur が終始液体培地を用いていたのに比べて質的な転換とも言える大きな進歩であつた。すなわち、固型培地の導入によつて、一つ一つの菌種を分離・同定することができるようになり、細菌における「種」の概念の確立へと途が拓かれたのである。このように、Koch による結核菌の発見は、結核菌という人生と非常に大きいかかわりあいをもつ生物種の発見、その結果としての結核症に対する科学的な対策の確立、というそれ自体大きい医学的、社会的意義

をもつものであるとともに、病因論一般のための方法論の確立、微生物における種概念の導入のための基礎の確立、という一般生物学史・医学史上の広く大きい意義をもつものと言える。

そして結核菌の発見から100年が経過した。この100年の間に、結核菌についての基礎的な研究がどのように進展したか、どのような点が明らかにされ、どのような点が不明のままに残されているのか？最後の設問に重点をおいて考察を試みたい。最初に、結核菌の基礎的研究を主な内容とし、現在もなお引用されることの多い単行本・シリーズ・総説を年代順に並べてみた(表1)。この表は必ずしも網羅的ではないが、ここから結核菌に関する基礎的研究の進歩のあとをうかがうこともできるし、この小文ではとうてい立ち入ることのできぬ個々の問題についての参考文献ともなるであろう。

2. 分類・同定

表2は1977年の Barksdale らの表をもとに作つたものであるが、ここに列記された *Mycobacterium* 属の菌種のうち半数以上は1950年以降に報告されたものであつて、抗酸菌の仲間にはいる菌種の数は Koch の時代からの年数とともにいわば対数的に増加してきた。それだけ結核菌研究の裾野がひろがつたと言えよう。そして、ナイアシンテストを始めとする生化学的試験法の導入によつて、これら菌種間の鑑別・同定の方法は著しい進歩をとげ、人型結核菌と牛型結核菌、人型結核菌と非定型抗酸菌の区別も比較的容易に確実にできるようになつた。さらに *Mycobacterium* と *Corynebacterium*, *Nocardia* との類縁関係も明らかにされ、属としての *Mycobacterium* が系統分類上に占める位置もほぼ定着したように思われる。

一方、*Mycobacterium* 属の各菌種の系統発生上の相互関係はまだあまり明らかにされていない。最近緒につき始めた DNA homology の研究によつて、各菌種の系統発生上の類縁関係が明らかにされるものと期待できる。もしある非寄生性の菌種が *Mycobacterium* 属の細菌のプ

ロタイプであり、何らかの機会に寄生性(病原性)を獲得するとともに独立生活の能力を失つていつたという仮説が正しいとするならば、どのような菌種をこのような仮説上のプロトタイプとみなすことができるのだろうか?。

さらに、人型結核菌の間での亜型の分類が、理論上も臨床・疫学の面からも、興味深かつ緊急の問題として残されている。*Mycobacterium avium*-*M. intracellulare*-*M. scrofulaceum* グループではある程度まで成功している血清型・ファージ感受性・脂質パターンの組み合わせによる型分けが、人型結核菌の型分けにどこまで応用できるだろうか、全く新しい方法が開発されるのを待たねばならないのだろうか?

3. 形態・染色性

Koch 以来の結核菌研究の最大の進歩の一つは、電子顕微鏡の導入による結核菌の微細構造の解明であろう。武谷らの先駆的な業績以来、我が国の学者はこの分野で多くの貢献をなしてきてきた。第57回結核病学会総会のシンポジウム「結核菌研究の進歩」での福士の発表はこの分野での最尖端の業績と言えよう。

一方、生体内、とりわけ乾酪化した病巣の内部で、結核菌がどのような形態をとつて生きながらえているのかという難問には、依然として解答が得られていない。感染後長い年月後の発病や一たん不活動性となつた病巣の再発の問題の解明は、病巣内の菌の問題の解明なしにはありえない。

1882年3月の生理学会における Koch の講演に感動した Ehrlich は、「その日」のうちに結核菌染色法の改良に着手したと言われている。それ以来の古くして新しい問題が抗酸性の問題である。室橋は第43回結核病学会総会の特別講演で、抗酸性の本態にとつて、ミコール酸を始めとする何か特定の物質の存在そのものよりも「細胞壁の構築」が重要であると述べ、抗酸菌のいろいろな菌種・菌株の間の抗酸性・紫外線照射に対する感受性・毒力の違いを相互に関連づけて「抗酸菌地図」という魅力的な概念を提案している。その後細胞壁に関する知識は飛躍的に増加し、基本構造が明らかになつた。室橋が「細胞壁の構築」の差と表現したものを、例えば、ミコール酸の構造の差、細胞壁単位面積当たりのミコール酸残基の数の差、アラビノガラクトラン多糖体網目の目の細かさの差、細胞壁単位面積当たりのムコペプチド数の差、基本構造を修飾する副次的な構造要素の差、あるいは単なる細胞壁の厚さの差、などとして実体的に把握することも不可能ではなくなつてきている。このような細部が明らかにされたとき、抗酸性の機序も最終的に明らかになるのであろう。そして抗酸菌の最も生物学的な指標である抗酸性と、最も医学的な特性である病原性とを包括して

とらえようとする室橋の「抗酸性地図」の概念も実体的な裏づけを得、さらには *Mycobacterium* の系統発生樹の樹立へと発展するのではないだろうか。

4. 毒 力

Koch 以来、結核菌の毒力について無数の研究が行なわれてきた。Rich はその著書のなかでその時点までの毒力に関する研究を総括し、結核菌にはそのみで毒力を規定しているような毒性物質は存在せず、結核菌の毒力(あるいは菌力)は、結核菌が宿主生体内で生存し増殖しうる能力であると述べている。しかし、その後いろいろの毒性物質あるいは毒力関連物質が報告された。それ自体毒性をもつ物質として cord factor や sulfolipids (?), それ自体は毒性を持たないが毒力株に存在し無毒株に存在しない(あるいはその逆)ので毒力の指標となりうるものとして sulfolipids, virulence indicator lipid, attenuation indicator lipid などがその例である。加藤は cord factor の毒性の機序について精力的な検討を行ない、結核菌の毒力を cord factor の毒性によつて説明し尽くそうと試みたが、必ずしも説得力があつたとは言えない。また、毒力の指標であるとされている物質については、それらが毒力とどのように関連しているかの機序が明らかにされていない。

毒力株は食細胞に食食されても、phagosome と lysosome の fusion を阻止し、このようにして食細胞内で生存し増殖しうるという仮説は魅力的であり、この阻止に関与する物質としての sulfolipids の役割の解明や、金井-近藤らの結核菌と食胞膜とのかわりあいに焦点を置いた亜細胞下の感染論の発展が期待される。

INH 耐性化に伴う毒力の減弱の問題、南インドの結核患者から分離された結核菌の毒力が弱いという問題なども、臨床的・疫学的に重要であるにもかかわらず未解決のまま残されている。

いずれにしろ結核菌の毒力を論じる前提としては、問題の菌が毒力に関して均一のクローンであることが絶対的に必要であり、そのためには勝山らが H_2 株について行なつたようなマイクロコンピューターによる単個菌分離の根気強い仕事が必要とされるだろう。

今後ますます大きい問題になるにちがいない非定型抗酸菌(特に *M. intracellulare*)による発病の問題と絡んで、これらの菌の毒力の解明が宿主側の要因の解明とともに重要な問題となるが、このためにはまず適切な動物実験のシステムが確立されなければならない。

5. 遺 伝

結核菌は発育が遅く、単個菌液が作り難く、栄養要求変異のような適当な遺伝マーカーがみつかつていず、接合の現象もながく発見されていなかつた、などの理由に

よつて、結核菌の遺伝に関する研究は最近までみるべき進展がなかつた。抗結核剤の出現は薬剤耐性という恰好の遺伝マーカーを与えてくれ、遺伝研究の進歩を促した。バイオマイシンなどのペプチド系抗生物質耐性に関する遺伝子解析(山田ら)、*M. smegmatis* における性的接合の発見(水口ら)などの大きい業績が生まれている。

しかし、最も重要な問題である毒力の遺伝についてはなおほとんど手が届かない状態に残されている。INH 耐性化に伴う毒力の減弱およびカタラーゼ、ペルオキシダーゼ活性の消失という現象は、この問題の解決に一つの手がかりになるのではないだろうか。

フェージによる形質の transfection や DNA による transduction の実験も、散発的に報告されたにすぎず、もつと系統的に追及されるべきであろう。ミコバクテリアのスフェロプラスチ化(第57回結核病学会総会シンポジウム「結核菌研究の進歩」での水口の報告)、それを用いた細胞融合、などの新しい遺伝子工学の応用により、ミコバクテリアの遺伝研究にも新しい展開が期待できる。

6. 細胞壁

1960年代末から1970年代初にかけて、結核菌細胞壁の化学構造の研究は飛躍的に進展し、その基本構造単位はミコール酸-アラビノガラクトサン-ムコペプチドであることが明らかにされた。ひき続いて、細胞壁の免疫学的活性が、腫瘍の免疫療法とも関連して多くの研究者の関心を惹き、結核菌の基礎的研究の中心課題の一つになっている。これらの研究のなかから、結核菌の特徴であるアジュバント活性を担う最小構造単位は、細胞壁のムコペプチド部分のうちの N-アセチル-N-ムラミル-D-アラニル-イソグルタミン (MDP) であることが小谷らによつて明らかにされた。細胞壁の化学構造と免疫学的活性の解明は、Koch の結核菌発見以来 100 年の間の、結核菌に関する研究のうち最大の成果と言うことができるだろう。

しかし、結核菌細胞壁を免疫学的研究の手段とか腫瘍免疫療法剤として研究する立場は、それ自体重要な研究課題であることに疑問はないにしても、結核菌研究という観点からみればわき道のことと言わねばならない。結核菌が細胞内寄生体として食細胞に貪食されてもなお生存し増殖できることについて細胞壁はどのような役割を演じているのか、ミコバクテリアを通じて細胞壁の基本構造は同一であるとしても、各菌種間で個々の構成因子の質や量にどのような差違があるのか、またその副次的構造にはどのような差違があるのか、またそのような差違が各菌種間の毒力・フェージ感受性・抗酸性などの差違にどのように反映されているのか、抗結核剤耐性と細胞壁の構造や機能とは関連があるのだろうか、などなど結核菌研究の本筋に関連した多くの重要な課題が残され

ている。

7. ツベルクリン

Koch が治療剤として望みをかけたツベルクリンは、結核菌の産生する蛋白質抗原として、結核菌感染の診断に、また、免疫研究の手段として広く利用されている。Seibert の精力的な精製の努力により、彼女の PPDs は標準的な精製ツベルクリン標品として国際的に承認されている。しかし Seibert に続く数限りのない試みにもかかわらず、 π ツベルクリン、ツベルクリン活性ペプチド (TAP) などをも含めて今なお蛋白質として単一の精製標品は得られていず、PPDs を越える実用的な精製標品も作られていない。結晶化に成功したという報告も追試者の承認を得ることができなかつたし、蛋白質化学の最新の手法による試みでも、ある程度以上の精製は、少なくとも実用レベルの大量生産を考えると、現段階では望み薄であることが示唆されている。

臨床や疫学の面から切実に望まれているのは、人型結核菌感染と牛型結核菌感染 (BCG 予防接種を含む)、人型結核菌感染と非定型抗酸菌感染とを鑑別できるような特異的なツベルクリン標品である。この点については、永井らが BCG 日本株生菌から分離・精製した MPB70 に大きい期待が寄せられている。

8. 核 酸

核酸研究のバイオニアの一人 Chargaff は初期の核酸研究の材料にコウシ胸腺・サケ精巢とならんでミコバクテリアを選んでいるが、このことが今では奇異に感じるくらいに結核菌の核酸研究はその後の発展に乏しかつた。DNA による形質導入の成功やエピソードの存在の証明が散発的に報告されているにすぎない。最近、Barksdale, Imaeda らを中心に DNA homology の検討によつてミコバクテリア各菌種の系統発生上の類縁関係を明らかにしようという研究が進んでおり、成果が期待される。福土は美しい電子顕微鏡写真によつてミコバクテリアの DNA を形態学的に観察し、菌種間の比較を行なっている。

抗結核剤に耐性、特に多剤耐性を示す結核菌について、腸内細菌などで証明されている R 因子の存否が検討される必要がある。

Youmans らの RNA ワクチンについては「免疫」の総説でとりあげられると思うので割愛する。

9. 多 糖 体

結核菌体および培養濾液の多糖体の化学構造と免疫活性は、三崎ら、東らのグループによつてほぼ明らかにされている。結核菌をはじめとする *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Corynebacterium* はいずれもグルカン、マンナ

ン、アラビノマンナン、アラビノガラクトンの 4 種類を主要多糖体として含有しており、菌種間の差違は恐らくこれら多糖体の平均鎖長や構成単糖の比率などにみられるのだろう。このうちアラビノガラクトンは細胞壁の構成多糖体である。またアラビノマンナン、アラビノガラクトンは免疫活性をもち、Arthus 型皮内反応、沈降反応、補体結合反応、間接血球凝集反応などの抗原となるが、ツベルクリン型の遅延型皮膚反応を示さないことが明らかにされている。最近、結核菌の主として多糖体からなる標品の抗腫瘍活性が一般社会の話題になっているが、科学的な検討によつてはつきりした結論を示すことが結核菌研究に従事しているものの社会的責務かも知れない。

10. 脂 質

結核菌は他の細菌と比較して脂質含有量が非常に高く、質的にも他にみられない特有の脂質を含有していて、早くから研究者の注目を惹いてきた。Anderson のグループの先駆的な業績によつて結核菌の脂質研究は確かな礎が据えられたが、その後も興味深い生物学的活性を持つた脂質がいろいろと報告されてきた。毒力株に特有なコード状の発育を規定する物質とされた cord factor は、Bloch らによつて化学構造が明らかにされ (trehalose-6, 6'-dimycolate)、その特異な毒性の機序は加藤および著者などによつて検討された。また、毒力株に特有な呈色反応とされた中性赤反応は sulfolipids による反応であることが明らかにされたが、その化学構造は Goren らによつて確定され、その作用機序は phagosome と lysosome の fusion を阻止することにあるのではないかと示唆されている。また菌種特異的の糖脂質でありフェージレセプターであろうと考えられている mycosides は、*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. bovis* などで発見されており、化学構造の面からは C 型とその他の型との二つのタイプに分類されている。このほかにも、Goren の virulence indicator lipid, attenuation indicator lipid, 山村らの空洞誘起物質、高橋らの磷脂質抗原など種々の興味深い脂質が報告されている。著者らも最近、人型結核菌のうち毒力株 H₃₇R_v 株に存在し、無毒株 H₃₇R_a 株には存在しない新しい糖脂質を報告している。これらの脂質の生物学的意義の究明が期待される。

特筆すべきはミコール酸研究の進歩であろう。すでに Anderson は結核菌に特有な高分子脂肪酸としてミコール酸の存在を報告し、その構造が α -分枝- β -ヒドロキシ脂肪酸であることを明らかにしているが、その後 Lederer を筆頭とするフランス学派の精力的な研究によつて構造の詳細と菌種による差違がほぼ確定した。矢野らはガスクロマトグラフィー質量スペクトロメーター (GC/MS) を駆使してミコール酸の構造解析を行ない、同一菌

にも炭素鎖長や不飽和度を異にする多数の分子種が存在し、菌の培養温度の変化に伴つてこのようなミコール酸分子種構成に変化が誘導されることを証明した (第 57 回結核病学会総会シンポジウム「結核菌研究の進歩」)。また INH の作用機序はミコール酸の合成阻害にあることが Winder, Takayama によつて明らかにされ、これらの研究のなかから複雑な構造のミコール酸の生合成経路も次第に解明されつつある。ミコール酸は、細胞壁の構成要素、cord factor のアシル置換基部分として存在しているが、その他の存在様式は？菌自体にとつての生理的役割は？毒力や抗酸性における役割は？などなどなお不明の点が残されている。また *Mycobacterium* と近縁にある *Nocardia*, *Corynebacterium* もミコール酸と基本構造を同じくする α -分枝- β -ヒドロキシ脂肪酸をもっているが、その分子量は *Corynebacterium* → *Nocardia* → *M. phlei* → *M. smegmatis* → *M. tuberculosis* の順に次第に大きくなっており、これら菌群の系統発生を探る一つの手がかりになるのではなからうか。

代謝の項でもふれるように、ミコバクテリアの脂肪酸合成酵素系は一般細菌と違うことが明らかにされている。

このように結核菌の大きな特徴である豊富な脂質含量と特有な脂質の存在は、結核菌の細胞内寄生性 (いわば毒力) とどのように関連しているのだろうか、量的に豊富な脂質あるいは質的に特殊な脂質に保護されて食後殺菌・消化を免れるという考えは、思いつきやすい仮説であるが、マウス肺内で *in vivo* で増殖した結核菌では人工培地で *in vitro* に培養した結核菌と比較して、脂質、とくに結核菌特有の脂質を多く含むクロロホルム抽出脂質分画が著明に少ないと報告されており、上述の仮説は成立し難いと思われる。*in vitro* 菌で行なわれた脂質の研究が *in vivo* 菌の状況をどれほど忠実に反映しているかについて改めて検討を必要とする。

11. 代 謝

第二次世界大戦によつて国際的な学問の流れから切り離されていた日本の生化学者は、戦争の終了とともに流入してきた酵素の研究を中心とする「動的生化学」の文献に圧倒された。それまでの結核菌の代謝に関する研究と言えば、培養条件、とくに培地成分と菌の増殖との関連をみる研究が主流を占めていたが、「動的生化学」の導入とともに結核菌を材料とした酵素学的な研究が、そのころ世に出始めた抗結核剤の作用機序の研究とも関連して、猛烈な勢いで行なわれた。なかには流行の波に乗っただけの、他の細菌で行なわれた実験を結核菌についても何となくやつてみたというような研究も少なからずみられたが、結核菌における TCA サイクルの証明、結核菌特有の乳酸酸素添加酵素の発見と精製、脂肪酸合成酵素系および脂肪酸鎖長延長系の解明、PAS の作用

機序と関連した葉酸補酵素合成経路の研究、などの優れた成果が生み出された。この分野での最近の成果は、第57回結核病学会総会シンポジウム「結核菌研究の進歩」で紹介された楠瀬らの superoxide dismutase の研究である。ミコバクテリアは菌種で差はあるが一般に高い活性を示し、superoxide anion の解毒作用をもつこの酵素が結核菌の細胞内生存に何らかの役割を演じていることを示唆している。

酵素材料としての扱いの困難さもあつて結核菌の代謝の研究は戦後の一時期に比べて下火になっているが、重要な課題はまだ残されている。例えば、INH 耐性株でカタラーゼ、ペルオキシダーゼ活性が消失する問題も、一時盛んにとりあげられたが結論が得られないままである。さらに、何故結核菌の発育は遅いのか、何故人型結核菌はグルコースよりもグリセロールを好むのか、*in vivo* 菌は食細胞内でどのようなエネルギー代謝や生合成過程を営んでいるのか、*Mycobacterium-Corynebacterium-Nocardia* 群のミコール酸鎖長を調節しているのはどのような代謝機構なのか、非定型抗酸菌を群別する根拠である色素生産とその光調節の機構はどうなっているのか、などなど解決を待たれる問題は多い。

12. 抗結核剤の作用機序

多くの抗結核剤のうち何らかの理論的根拠に基づいて開発されたのは PAS のみであり、他は根気のよい trial and error によつて選別されたものである。他の細菌に対しても抗菌活性をもつ薬剤、例えば SM, KM, VM, RFP, CS などの作用機序は、まず他の細菌（例えば大腸菌）で確立されたのち同様のことが結核菌についてもあてはまるという形で確認された。SM, KM, VM などは 30S リボソーム上での蛋白合成の経路に、RFP は DNA-dependent RNA polymerase に、CS は細胞壁合成経路に、作用点をもつことが示されている。PAS, EB, INH, TH, PZA のようにミコバクテリアにのみ特異的に作用する薬剤の場合は、作用機序の解明はより困難であつたが、PAS については葉酸補酵素系の合成阻害、結核菌の鉄輸送系であるミコバクチンの合成阻害、INH についてはミコール酸の合成阻害、ひいては細胞壁形成阻害が報告されている。EB, TH, PZA については説得的な報告に乏しい。

既存の薬剤の作用機序の解明が新薬剤の開発につながるというような期待は、はかない希望にすぎないのだろうか。

13. 抗結核剤に対する耐性の機序

30S リボソーム上に作用点をもつ抗結核剤、特に VM 系抗生物質の作用機序、耐性の機構、耐性の遺伝の様式については、山田らのグループによつて見事に解析され

ている。INH 耐性の機構は ^{14}C -INH を用いた実験で、耐性菌での INH のとりこみの低下によつて説明されている。その他の薬剤の耐性機構はほとんど検討されていない。

耐性に関連して検討すべき課題は、結核菌における R 因子の存在である。腸内細菌で実証され、特に多剤耐性の伝達因子として臨床的にも疫学的にも問題になっている R 因子が結核菌にも存在するとすれば大きな問題である。また仮に R 因子が存在するとして、R 因子で伝達される耐性の機構が、他の細菌の場合のように、菌による薬剤の不活性化なのだろうか。R 因子によらないとしても薬剤不活性化による耐性化機構は結核菌では働いていないだろうか。もし働いているとすれば、耐性菌による薬剤不活性化作用を受けないように薬剤の化学構造を修飾することによつて、耐性菌にも抗菌力を示す薬剤が誘導されるはずである。また INH 耐性化の機構が INH に対する菌の透過性低下であるならば、それ自体抗菌力はなくとも INH 透過性を高めるような薬剤との併用によつて、INH 耐性菌にも INH が効果を発揮するはずである。

非定型抗酸菌、特に *Mycobacterium intracellulare* の各種抗結核剤に対する耐性(あるいは低感受性)は、人型結核菌耐性株の耐性機構と類似のものであろうか、それとも似て非なる現象であろうか。非定型抗酸菌症のための薬剤開発の手がかりとしても、非定型抗酸菌と人型結核菌との系統発生上の類縁関係を探るためにも、検討に値する問題である。

14. ミコバクテリオファージ

Koch の論文のなかに Virus という言葉が出てくるが、勿論今日的な意味でのウイルスではなく「病毒」というほどの意味であり、Koch は結核菌に特異的に感染するウイルスであるミコバクテリオファージの存在を知るはずもなかつた。この分野で最も関心を集めているのはファージ・タイピングの問題であり、特に人型結核菌の亜型分類には他に適切な方法がないだけに大きい期待がかけられている。そのためには、特異性の高いタイピング・ファージのセットをとり揃えることがまず要求される。土壌などからファージを分離するに際して、迅速発育性ミコバクテリアの助けを借りずに直接人型結核菌で増殖させる良い方法が開発されないだろうか。

結核菌では溶原化がどのくらいの頻度で起こっているのだろうか、溶原化によつて毒力・薬剤感受性・色素産生などがどのように影響されるのだろうか、ファージによる形質導入が自然界でも起こっているのだろうか、ファージ・レセプターはすべて mycoside 型の糖脂質なのだろうか、今までに mycoside がみつからない人型結核菌のレセプターは何であろうか、など興味深い問題

が残されている。

15. 生体内の結核菌

乾酪化病巣の内部でのように、通常の抗酸性染色や分離培養法で結核菌が検出できないにもかかわらず、何らかの形態で結核菌が生きながらえていたと考えざるをえない臨床例が古くから無数に観察されており、このような菌の存在様式について地道な研究が続けられた一方では憶測、空想に近い説をもてあそぶ人も多かつた。限部による独自の染色法を用いた病巣内の菌の観察は記念碑的な業績であるが、その後もこれを越える研究はみられず、このような菌が一体どのような代謝を営み、どのように生命形態を維持しているかは依然として不明のままである。著者の研究室の内山は、このような菌のモデルとして、液体培地表面を流動パラフィンでおおうことにより、栄養環境下の常温（37℃）で十数年以上も生存を続ける結核菌を作製している。

一方、Bloch らは結核マウス肺から分画遠沈法で *in vivo* で増殖した結核菌を分離し、*in vitro* の人工培地で増殖した菌との比較を行なつた。結核菌の生物学的活性の重要な部分を担う脂質組成が両者で大きく違つていたことは、この方向の研究の重要性を改めて強調するものである。金井・近藤の食胞膜と結核菌の干渉に焦点をおいた研究や D'Arcy Hart らの結核菌をとりこんだ食胞と lysosome との干渉の研究の今後の発展が切望される。

16. ま と め

著者の興味と能力の範囲でかなり恣意的に Koch 以後 100 年の結核菌の基礎研究の発展のあとを、どのような問題が残されているかに重点を置きつつ、辿つてみた。「結核菌の臨床検査」「BCG」「免疫」「化学療法の基礎」については別の論文が予定されているので立ち入らなかつた。

抗結核剤の開発は結核治療の面で計り知れない恩恵を人類にもたらしたばかりでなく、作用機序の研究や耐性マーカーによる遺伝解析などの面で結核菌の基礎研究の上にも大きい進展を促した。しかし、その反面、治療の進歩が結核研究にある種の頹廃をもたらしたことも否めない。結核は薬を与えておけば治るという風潮が未解決の重要な問題の真剣な追及をないがしろにしてしまつてゐる。また最近の風潮の一つとして、結核菌は免疫学研究の有力な武器であり抗腫瘍免疫療法剤として有用であるからまだまだ研究を続ける意義があると強調する向きがある。しかし、このような臨床的実利に主眼をおいた、あまりにも「医学的な」目標のみが結核菌研究の存在理由であつてはならないと思う。結核菌を興味深い生物種の一つとして徹底的に知り尽くそうという「生物学的な」発想の必要性が、むしろ、今強調されるべきだと思われる。Koch の結核菌発見 100 年の記念すべき年を機会に、結核菌という興味深い生物種への関心が再び強まることを期待したい。

表1 出版物からみた結核菌研究の進歩

年次	著者または編者	書名または論文表題	出版社または雑誌
1923	(「結核」発刊)		
1932	Wells, H. G. and Long, E. R.	The Chemistry of Tuberculosis (2nd Ed.)	Williams and Wilkins Co.
1940	Anderson, R. J.	The Chemistry of the Lipids of Tubercle Bacilli	The Harvey Lectures Series 35, 271
1944	Rich, A. R.	The Pathogenesis of Tuberculosis	Charles C. Thomas
1948	(Advances in Tuberculosis Research Vol. 1 発刊)		S. Karger
1949	隈部英雄	人体内に於ける結核菌の生態——シェーブに対する一考察——	保健同人社
1951	Rich, A. R.	The Pathogenesis of Tuberculosis (2nd Ed.)	Charles C. Tomas
1952	Asselineau, J.	Lipides du Bacille Tuberculeux	Adv. Tub. Res. 5, 1
1953	(「結核研究の進歩」発刊)	No. 1 結核の化学療法)	医学書院
"	植田三郎	結核菌の研究	南江堂
"	Drea, W. F. and Andrejew, A.	The Metabolism of the Tubercle Bacillus	Charles C. Thomas
1955	Canetti, G.	The Tubercle Bacillus in the Pulmonary Lesion of Man	Springer Pub. Co.
"	Wolstenholme, G. E. W., Cameron, M. P. and O'Connor, C. M.	Experimental Tuberculosis, CIBA Foundation Symposia	J. & B. Churchill
"	山村雄一	結核菌の生化学	共立出版
1956	Noll, H.	The Chemistry of Cord Factor, a Toxic Glycolipid of <i>M. tuberculosis</i>	Adv. Tub. Res. 7, 149
"	山村雄一, 中村 滋, 矢坂 茂	結核のアレルギー——実験的空洞——	医学書院
1957	(日本結核全書刊行開始)		金原出版
1958	Darzens, E.	The Bacteriology of Tuberculosis	Univ. of Minnesota Press
"	(第1回結核化学研究グループ研究会)		
"	Long, E. R.	The Chemistry and Chemotherapy of Tuberculosis (3rd Ed.)	Williams and Wilkins Co.
1959		結核研究の進歩 No. 26 結核菌	医学書院
1960	Asselineau, J. and Lederer, E.	Chemistry and Metabolism of Bacterial Lipids	in "Lipide Metabolism" John Wiley and Sons
"	Chapman, J. S.	The Anonymous Mycobacteria in Human Disease	Charles C. Thomas
1961	Goldman, D. S.	Enzyme Systems in Mycobacteria. A Review	Adv. Tub. Res. 11, 1
"	Russell, W. F. and Middlebrook, G.	Chemotherapy of Tuberculosis	Charles C. Thomas
1963	Redmond, W. B.	Bacteriophages of the Mycobacteria: A Review	Adv. Tub. Res. 12, 191
1964	Lurie, M. B.	Resistance to Tuberculosis: Experimental Studies in Native and Acquired Defensive Mechanisms	Harvard Univ. Press
"	Barry, V. C.	Chemotherapy of Tuberculosis	Butterworths
1965	Runyon, E. H.	Pathogenic Mycobacteria	Adv. Tub. Res. 14, 235
1966	Asselineau, J.	The Bacterial Lipids	Holden-Day
1967	Lederer, E.	Glycolipids of Mycobacteria and Related Microorganisms	Chem. Phys. Lipids 1, 294
1970	Show, G. A.	Mycobactins: Iron-Chelating Growth Factors from Mycobacteria	Bact. Rev. 34, 99
"	Juhasz, S. E. and Plummer, G.	Host-Virus Relationships in Mycobacterium, Nocardia and Actinomyces	Charles C. Thomas
1971	Lederer, E.	The Mycobacterial Cell Wall	Pure Appl. Chem. 25, 135
1972	Goren, M. B.	Mycobacterial Lipids, Selected Topics	Bact. Rev. 36, 33
"	Ramakrishnan, T., Suryanarayana Murthy P. and Gopinathan, K. P.	Intermediary Metabolism of Mycobacteria	Bact. Rev. 36, 65

年次	著者または編者	書名または論文表題	出版社または雑誌
1973	Jollès, P. and Paraf, A.	Chemical and Biological Basis of Adjuvants	Springer Verlag
1974	Iwainsky, H. and Kappler, W.	Mykobakterien: Biochemie und Biochemische Differenzierung	J. A. Barth
"	Bradley, S. G. and Bona, J. S.	Taxonomic Criteria for Mycobacteria and Nocardiae	Adv. Appl. Microbiol. 18, 131
"	Runyon, E. H. Karlson, A. G., Kubica, G. P. and Wayne, L. C.	Mycobacterium	in "Manual of Clinical Microbiology" (2nd Ed.)
1975	Lederer, E., Adam, A., Ciorbaru, R., Petit, A. and Wietzerbin, J.	Cell Walls of Mycobacteria and Related Organisms: Chemistry and Immunostimulant Properties	Mol. Cell Biochem. 7, 87
"	日本結核病学会	結核研究五十年	
1976	Lederer, E.	Cord Factor and Related Trehalose Esters	Chem. Phys. Lipids 16, 91
"	Ratledge, C.	The Physiology of the Mycobacteria	Adv. Microb. Physiol. 13, 115
1977	Ratledge, C.	The Mycobacteria	Meadowfield Press
"	Lederer, E.	Natural and Synthetic Immunostimulants Relative to the Mycobacterial Cell Wall	Med. Chem. 5, 257
"	Barksdale, L. and Kim, K.	Mycobacterium	Bact. Rev. 41, 217
1979	Youmans, G. P.	Tuberculosis	W. B. Saunders Co.
1980	Rado, T. A. and Bates, J. H.	Mycobacteriophage Structure and Function: a Review	Adv. Tub. Res. 20, 64

表2 *Mycobacterium* 属の菌種の増加 (1882~1974)

	<i>M. farcinogenes</i> (1973)
	<i>M. szulgai</i> (1972)
1970.....	
	<i>M. africanum</i> (1968)
	<i>M. gastri</i> (1966); <i>M. triviale</i> (1966)
	<i>M. diernhoferi</i> (1965); <i>M. nonchromogenicum</i> (1965)
	<i>M. vaccae</i> (1964); <i>M. simiae</i> (1964)
	<i>M. flavescens</i> (1962); <i>M. gordonae</i> (1962); <i>M. peregrinum</i> (1962)
1960.....	
	<i>M. xenopi</i> (1959)
	<i>M. paraffinicum</i> (1956)
	<i>M. kansasii</i> (1953)
	<i>M. scrofulaceum</i> (1952)
1950.....	<i>M. terrae</i> (1950)
	<i>M. intracellulare</i> (1949)
	<i>M. ulcerans</i> (1948)
1940.....	
	<i>M. fortuitum</i> (1938)
	<i>M. microti</i> (1937)
1930.....	
	<i>M. thamnopheos</i> (1929)
	<i>M. marinum</i> (1926)
1920.....	
1910.....	
	<i>M. chelonae</i> (1903); <i>M. lepraemurium</i> (1903)
1900.....	
	<i>M. phlei</i> (1898)
	<i>M. bovis</i> (1896)
	<i>M. paratuberculosis</i> (1895)
	<i>M. avium</i> (1891)
1890.....	
	<i>M. smegmatis</i> (1885)
	<i>M. tuberculosis</i> (1882)
1880.....	

(Barksdale, L. and Kim, K. S. より修正して引用)