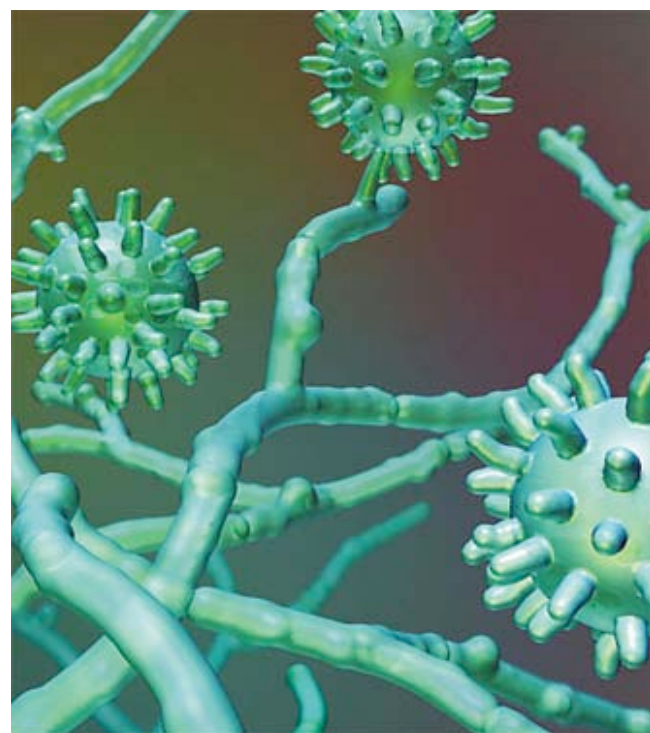


真菌学



Histoplasma capsulatum

学習課題

1. 真菌とは（細菌、動物細胞との相違点）
 2. 分類法
 3. テレオモルフとアナモルフ
 4. 有性孢子と無性孢子
 5. 主要な真菌症とその病原真菌
 6. マイコトキシン
 7. 代表的な抗真菌剤とその作用機作
-

病原体（病原微生物）

大きい
高等

原虫

多細胞真核生物

マラリア、トキソプラズマ、サナダムシ

真菌

真核生物

水虫、カンジダ（酵母）、かび

細菌

原核生物

結核、O-157、レジオネラ、MRSA、梅毒

リケッチア、クラミジア 偏性寄生性細菌

発疹チフス、ツツガムシ病

ウイルス 非生物

ウイロイド 感染性RNA

インフルエンザ、SARS、エイズ、C型肝炎

植物病原体

小さい
下等

プリオン

感染性たんぱく質

狂牛病 CJD

真核生物

核がある（核膜で囲まれている）

オルガネラがある（ミトコンドリア、小胞体、膜コンパートメント）

DNAはヒストンに巻き付いてヌクレオソーム構造を取る

イントロン、エクソンあり

リボソーム 80S
(60+40)

酵母以上、ヒトまで。

原核生物

核なし

オルガネラなし

DNAは裸

ポリシストロン
(オペロン) を形成

リボソーム 70S
(50+30)

細菌（バクテリア）、
らん藻

真菌とは？ カビ、酵母、キノコ

1. 真核生物（核膜、染色体、80 S リボソーム、オルガネラ）
2. 葉緑体なし（従属栄養）
3. 細胞壁（キチン、 β -グルカン、マンナン）あり
4. 多細胞（糸状菌、隔壁に穴）..ただし酵母は単細胞
5. 細胞膜にエルゴステロール（細菌、動物にはない、原虫にはあり）

多様性（68000種）、基本的には好気性

腐生菌（土壤中で腐食、有機物の分解）

有用菌（パン、チーズ、アルコール、みそ、醤油、ビタミン、抗生物質）

胞子のアレルギー、マイコトキシン（カビ毒）

病原性真菌（易感染性宿主）...感染性低い、50種ほど

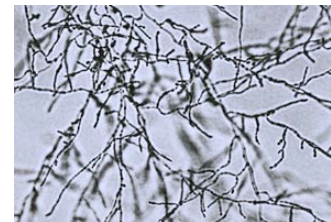
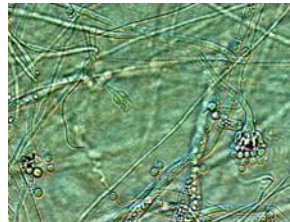
ヒトと似ているので治療が困難

形態

酵母型真菌 球形または長球形、3-5um、出芽で増える、通常1倍体
単細胞 （子囊菌、担子菌、不完全菌）



糸状菌（菌糸型真菌） 無隔菌糸、有隔菌糸（隔壁に穴）
仮性菌糸（次々に出芽、Candida等）
子實體（菌糸の集合）



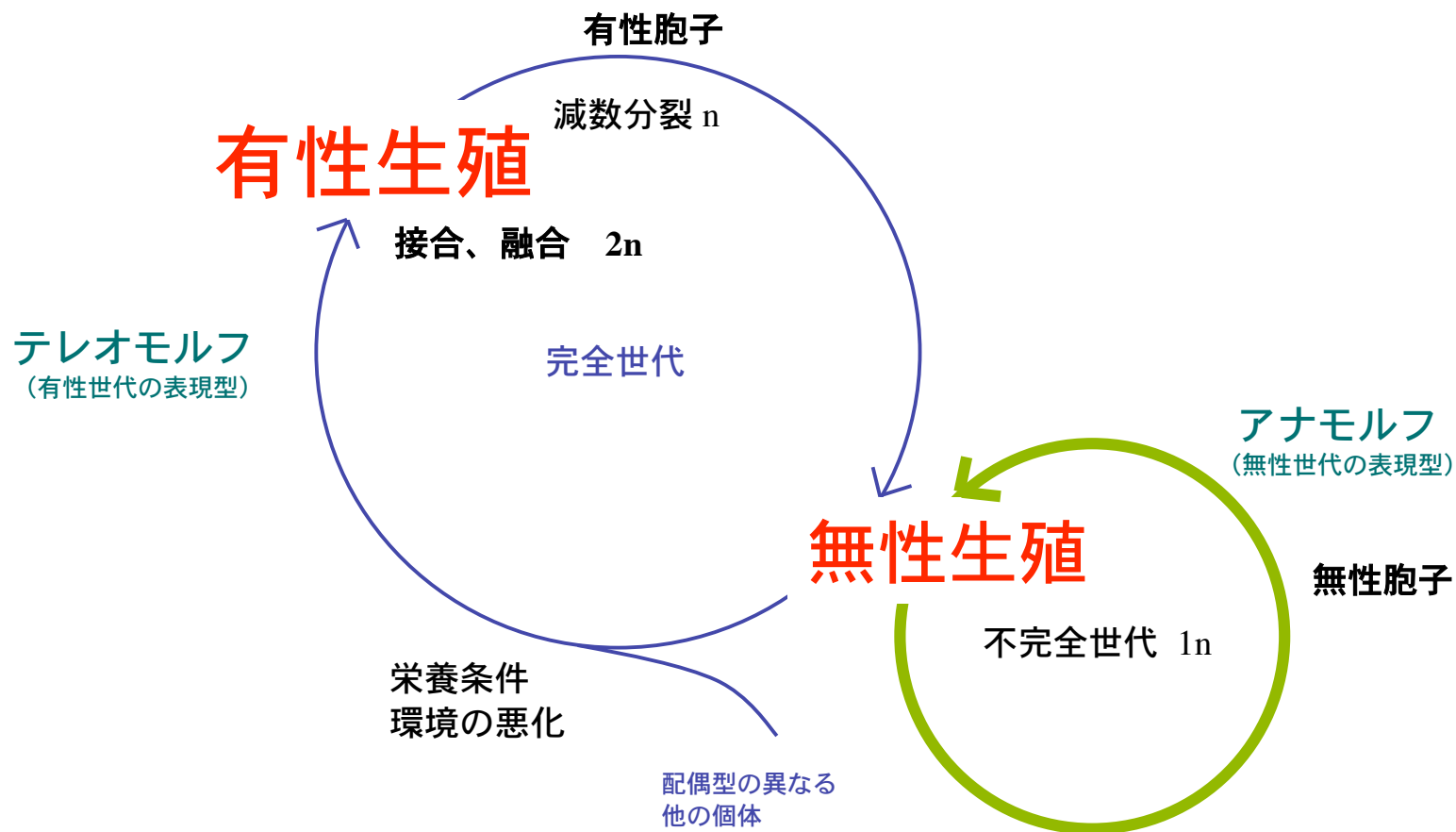
二形性真菌

外界では菌糸型、体内では酵母型. 病原性菌に多い

Candida albicans, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*,
Paracoccidioides brasiliensis, *Sporothrix schenckii*

参考：放線菌は菌糸を形成して糸状菌のように見えるが細菌（原核生物）

真菌の生活環



生活環のほとんどは n 体

分類（有性世代の表現型テレオモルフで分類） 生活環のほとんどはn体

1. **べん毛菌類** 水棲、無隔菌糸、有性胞子は卵胞子、無性胞子は遊走子
ツボカビ、ササゲカビ
2. **接合菌類** 無隔菌糸、有性胞子は接合胞子、無性胞子は孢子囊胞子
ケカビ、クモノスカビ、ムコール
3. **子囊菌類** 有隔菌糸、有性胞子は子囊胞子、無性胞子は分生子
パン酵母、ビール酵母、コウジカビ、糸状菌
アスペルギルス、カンジダ
4. **担子菌類** 有隔菌糸、有性胞子は担子胞子、無性胞子は分生子
キノコ、クリプトコッカス
5. **不完全菌類** 有性世代の表現型（テレオモルフ）が確認されていないもの
→ 最近は殆どのものにテレオモルフが見つかり、再分類されている。病原性菌が多い。
クリプトコッカス、アスペルギルス、カンジダ（旧分類で）

孢子

- I. 有性孢子 核融合して $2n$ （接合体）となり減数分裂（組み替え）によって $1n$ 孢子を生ずる
環境が悪化した（栄養状態が悪い）時など、変異、進化に必要

卵孢子 卵球と精子の接合 べん毛菌類
接合孢子 菌糸同士が接合
子嚢孢子 造嚢器（メス）が細胞融合によって子嚢を形成。減数分裂により4あるいは8個の $1n$ 孢子を造る
担子孢子 担子菌

- II. 無性孢子 核融合&減数分裂なし、ただ数を増やす。クローン

遊走子 鞭毛菌類の無性孢子
内生孢子（接合菌のような下等真菌に特有）
 孢子嚢孢子 孢子嚢柄がふくらんで中にたくさんの孢子が出来る
外生孢子（=分生子）
 分節型分生子（分節孢子）、厚膜型分生子（厚膜孢子）
 分芽型分生子、アレウリオ型分生子（大分生子、小分生子）
 アネロ型分生子、フィアロ型分生子

有性孢子

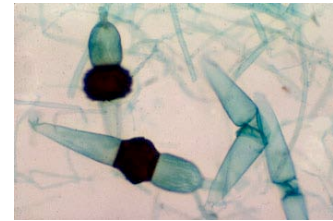
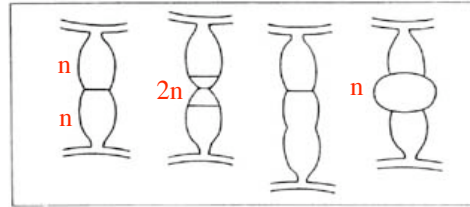
nとnが融合して一旦2nとなり、その後、減数分裂を経てできた孢子。
栄養状態が悪い等、生存に不利な時。
遺伝子の組み替えがおこる。

無性孢子

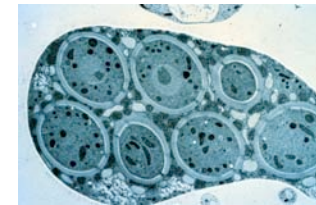
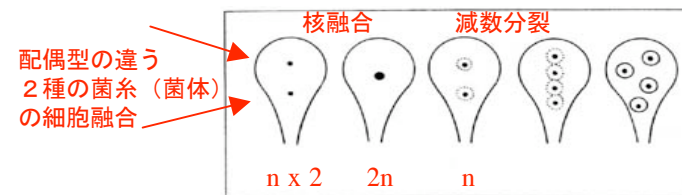
クローン増殖による孢子。
遺伝子配列は全く同じ。

I. 有性孢子 核融合して $2n$ となり減数分裂（組み替え）によって $1n$ 孢子を作る

接合孢子 菌糸同士が接合、接合菌類

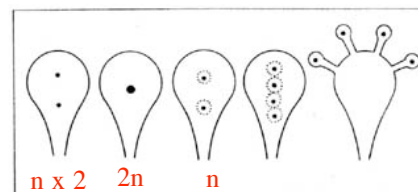


子嚢孢子 造嚢器（メス）が細胞融合によって子嚢を形成。減数分裂により4あるいは8個の $1n$ 孢子を作る、ほとんどの酵母。（孢子は細胞内）



担子孢子 担子菌 キノコ （孢子が細胞の外にできる）

配偶型の違う2種の菌糸（菌体）の細胞融合 → 2次菌糸（2核/細胞） → 子実体（キノコ） → 担子器 → 減数分裂



40X



10X



II. 無性孢子 核融合 & 減数分裂なし、クローン

遊走子 鞭毛菌類の無性孢子

内生孢子 (大部分の接合菌)

孢子嚢孢子 孢子嚢柄がふくらんで中にたくさんの孢子が出来る
子嚢孢子 (有性孢子) と混同しないように!



外生孢子 (=分生子)

分節型分生子 (分節孢子)

Coccidioides immitis



厚膜型分生子 (厚膜孢子)

Candida albicans



分芽型分生子

Candida spp.

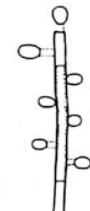


アレウリオ型分生子 (大分生子、小分生子)

大分生子

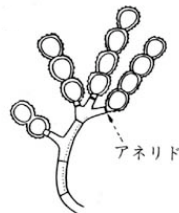
Tricophyton rubrum

小分生子



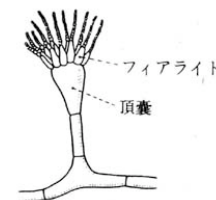
アネロ型分生子

Exophiala spp.



フィアロ型分生子

Aspergillus fumigatus



分類学

カビ
コウボ

門	綱	属	種
子囊菌	古生子囊菌	Pneumocystis	
	真正子囊菌	Ajellomyces	
		Arthroderma	
		Aspergillus	A. fumigatus
		Blastomyces	
		Cladophialophora	
		Coccidioides	
		Epidermophyton	
		Exophiala	
		Fonsecaea	
		Fusarium	
		Histoplasma	
		Hortaea	
		Madurella	
		Microsporum	
		Paecilomyces	
		Paracoccidioides	
		Penicillium	
		Pseudallescheria	
		Scedosporium	
		Sporothrix	
		Trichophyton	T. rubrum
	半子囊菌	Candida	C. albicans
		Geotrichum	
		Issatschenkia	
		Pichia	
		Saccharomyces	S. cerevisiae
担子菌	菌蕈（きんじん）	Cryptococcus	C. neoformans
		Filobasidiella	
		Schizophyllum	
		Trichosporon	
	サビキン	Rodotorula	
	クロボキン	Malassezia	
接合菌	接合菌	Absidia	
		Mucor	
		Rhizopus	
		Cunninghamella	
	トリコミセス		
ツボカビ	ツボカビ		
不完全菌		有性世代が見つからないもの	

アスペルギルス

トリコフィトン
カンジダ

クリプトコッカス

キノコ

下等

病原真菌データベース
へのリンク

<http://www.pfdb.net/>

良い？真菌

日本酒、焼酎、しょうゆ、みそ、みりん
チーズ、かつお節

Aspergillus orizae (黄麹、日本酒)

Aspergillus awamori (黒麹)

Aspergillus sojae (しょうゆ、みそ)

Aspergillus repens (かつお節)

Penicillium roquefortii (ゴルゴンゾーラ、青かび)

Penicillium camembertii (カマンベールチーズ、白カビ)

麹 (デンプンの糖化) → 酵母 (アルコール発酵)

ビール、酒、ワイン、パン

Saccharomyces cerevisiae (ビール酵母、イースト)

きのこ類

Reintinus edodes (しいたけ、担子菌)

抗生物質

Penicillium chrysogenum (ペニシリン、青かび)



Aspergillus orizae

こちらは細菌です

ヨーグルト、つけもの、生ハム
ゴーダチーズ、サワークリーム

Lactobacillus acidophilus

Bifidobacterium lactis

(乳酸菌：グラム陽性細菌)

お酢

Acetobacter aceti (酢酸菌)

納豆

Bacillus subtilis (枯草菌)

抗生物質

Streptomyces griseus (放線菌)

真菌と疾患

I. 真菌症 mycosis 伝染性は低い（性感染 -カンジダ、接触感染-みずむし）。
Immunocompromised host（免疫抑制剤、菌交代症）。感染部位によって分類。

1. 深在性真菌症（全身性真菌症） 内臓、肺。孢子等の吸入により
経気道感染。

1-1. 原発性

1-2. 日和見感染型

2. 深部皮膚真菌症 傷口から皮下に感染、慢性肉芽腫、
熱帯地域に多発

3. 表在性真菌症（皮膚真菌症） むずみし、いんきん等

II. アレルギー症 孢子や菌糸断片によるアレルギー
Candida, Aspergillus, Trichophyton

III. マイコトキシン症 肝臓、腎臓障害、神経障害
アフラトキシン（発ガン物質）

1. 深在性真菌症（全身性真菌症）

内蔵、肺より 孢子等の吸入による経気道感染。土壌中等からの原発性、常在菌の日和見感染。吸入、血管カテーテルからも感染。
白血病、糖尿病、自己免疫疾患患者に好発。全身性になると死亡。非伝染性

1-1. 原発性

中南米の土壌中に成育（二形性）、地域限局性。日本にはいない。健常人でも罹患。

ヒストプラズマ症（アメリカ、アフリカ、東南アジア）
ブラストミセス症（アメリカ南東部）
パラコクシジオイデス症（南米）
コクシジオイデス症（北米西側、中南米）

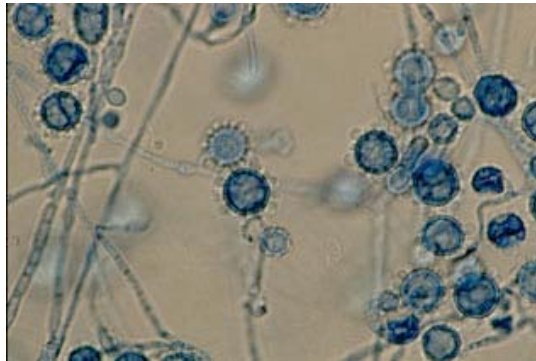
1-2. 日和見感染型

常在菌が宿主の免疫能低下により増殖、基本的には免疫抑制剤使用者、糖尿病、自己免疫疾患等の免疫異常患者や、抗生物質大量投与時（[菌交代症](#)）にのみ発症

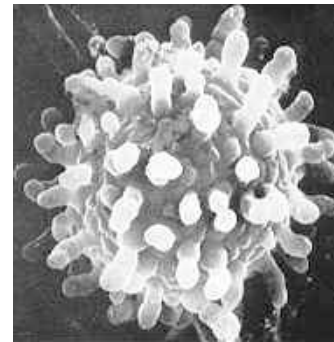
クリプトコッカス症、アスペルギルス症、カンジダ症、
ムコール症（接合菌症）、カリニ肺炎、トリコスポロン症

深在性：原発性

ヒストプラズマ症 *Histoplasma capsulatum* 中北米の限局した地域の土壌中に生息。
ミシシッピ川中流域では60%の人がキャリア。日本にはいない。
網膜に傷をつける。肺や腸管、リンパ節等にも。



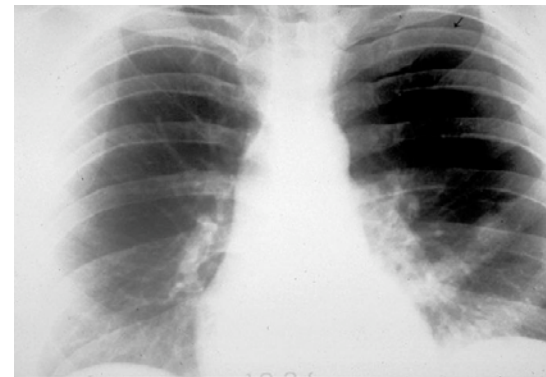
Histoplasma capsulatum



*Histoplasma*の孢子囊



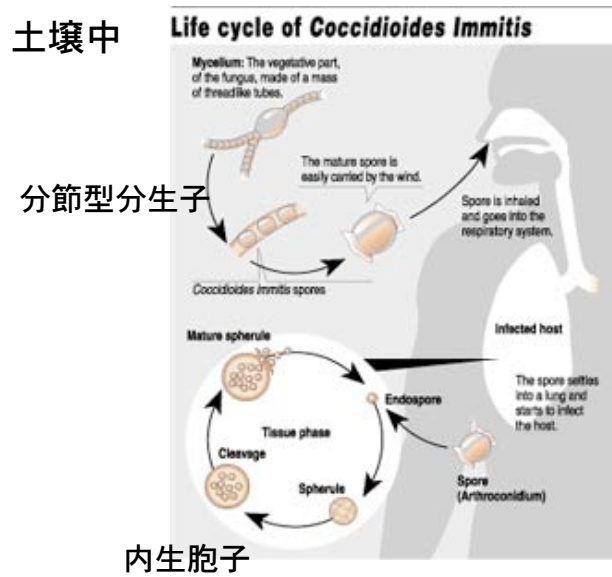
hist spot in retina



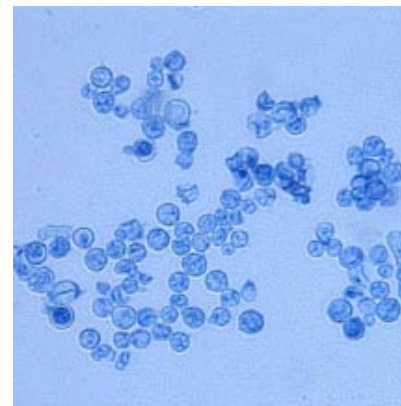
ヒストプラズマ肺症

深在性：原発性

コクシジオイデス症 中南米の風土病、土壤中



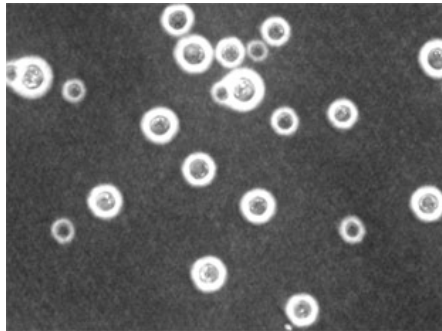
ブラストミセス症 アメリカ中東部、土壤中。皮膚、肺に小膿瘍、肉芽種



Blastomyces dermatitidis

深在性：日和見感染型

クリプトコッカス症 *Cr. neoformans*（担子菌に分類、酵母状）土壌、ハトの糞、肺炎、クリプトコッカス髄膜炎 莢膜があるので乾燥に強く空気感染
日和見型真菌のなかでは病原性強い



Cr. neoformans
の莢膜（墨汁法）



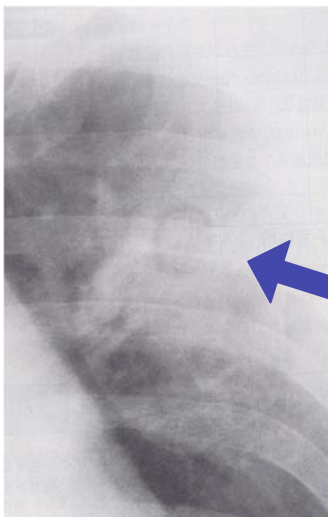
クリプトコッカス肺炎



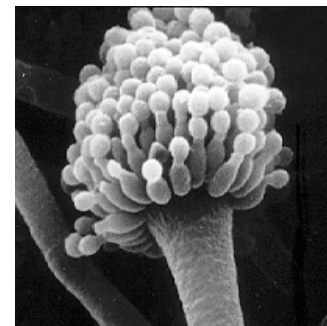
皮膚クリプトコッカス症

アスペルギルス症

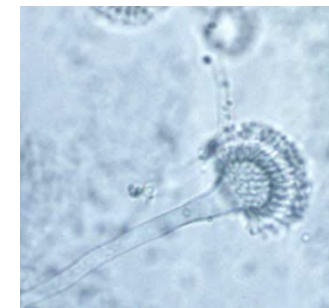
A. fumigatus 腐生性不完全菌、糸状菌、分生子を吸い込んで肺炎
抗生剤投与による菌交代症で発症
アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA） アレルギー
肺アスペルギローマ（肺に菌糸の塊）X線で結核、肺扁平上皮癌と
間違いやすい



fungus ball
(中空)



フィアロ型分生子が特徴的

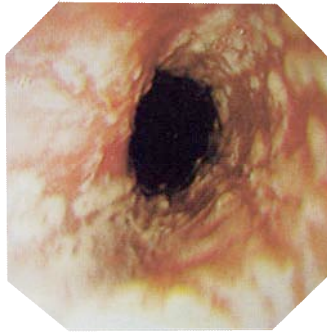


深在性：日和見感染型

カンジダ症

C. albicans 常在菌、二形性。体内でも菌糸型（真性、仮性）
37°C 培養で発芽管を形成

(*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*もあり)



食道カンジダ症

下部食道に点状～斑状の白色、隆起性病変あり



Candida albicans (仮性菌糸)



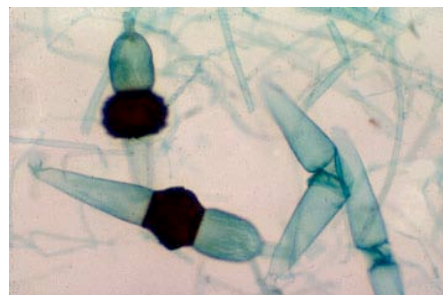
germ tube (コーンミール培地)

ムコール症 (接合菌症)

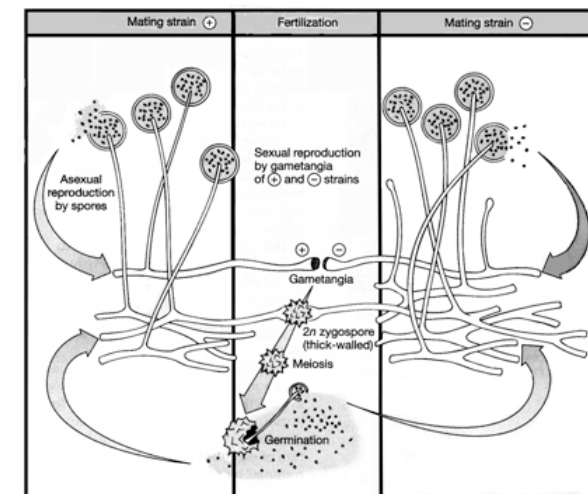
ムコール目 (*Rhizopus*等) 肺ムコール症、播種性ムコール症(全身性)
潰瘍、結節、下疳



鼻眼脳型ムコール症



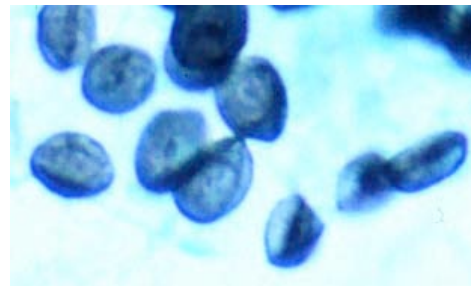
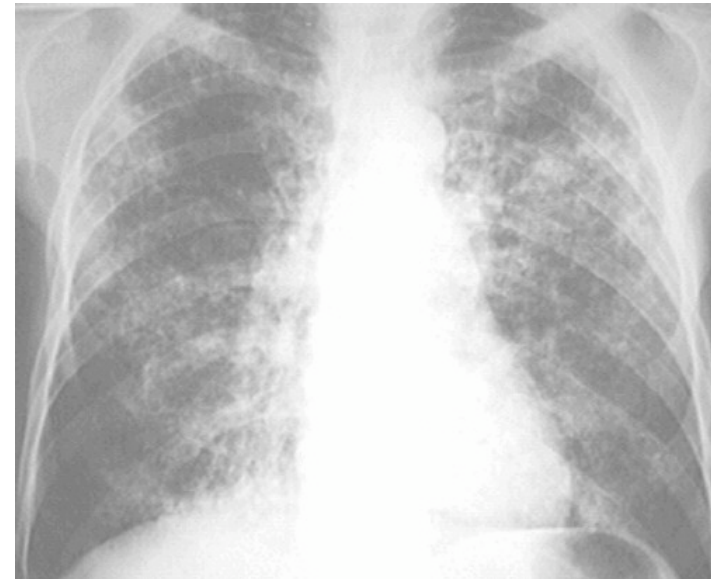
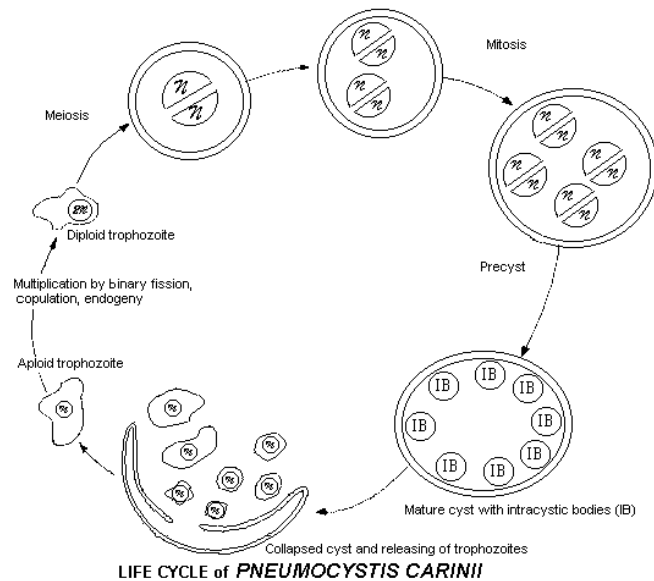
接合子



カリニ肺炎

Pneumocystis carinii エイズのカリニ肺炎

原虫に分類されていたが、DNA配列の相同性から現在は真菌に分類される。
肺に常在。エイズの死因の一つ。



cyst

2. 深部皮膚真菌症

傷口から皮下に感染、慢性肉芽腫、熱帯地域に多発、日本ではまれ。

スポロトリックス症
sporotrichosis

二形成不完全菌 *Sporothrix schenckii*
顔面、上肢に潰瘍、結節。 毎年150例ほど。



Sporothrix schenckii



黒色糸状菌症
chromomycosis
phaeohyphomycosis

デマチア科の不完全菌が主。熱帯地域。
皮膚、皮下組織に嚢腫、膿瘍。



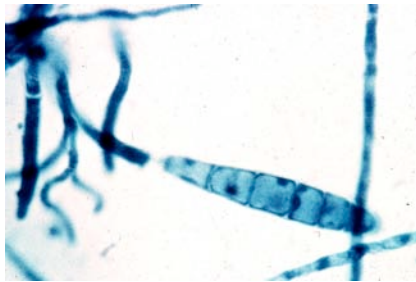
角膜真菌症 *Candida, Aspergillus, Fusarium* コンタクトの傷から潰瘍

3. 表在性真菌症（皮膚真菌症）

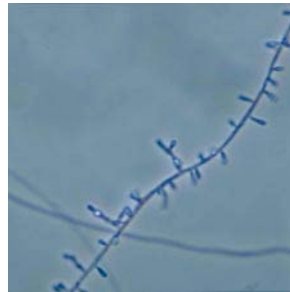
白癬（皮膚糸状菌症） 唯一の伝染性真菌症、罹患率10%（あらゆる感染症の中で最多）

不完全菌 *Tricophyton rubrum*（白癬菌）、*Microsporum*（小孢子菌）、*Epidermophyton*（表皮菌）の3種が主な原因菌。

発症部位によって、頭部白癬（しらくも）、体部白癬（ぜにたむし）、陰部白癬（いんきん）、足白癬（みずむし）、手白癬、爪白癬の6種に分類



*Tricophyton*の大分生子



小分生子



足白癬



頭部白癬



体部白癬



陰部白癬

表在性

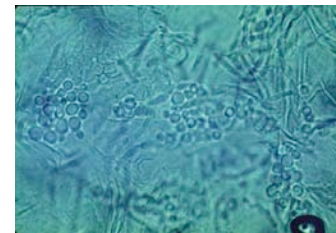
皮膚カンジダ症

C. albicans 口腔カンジダ症、外陰・膣カンジダ症
(妊婦、ピル常用者に多い。抗生剤使用時)



癬風 (でんぷう)

くろなまず。常在性不完全酵母 *Malassezia furfur*

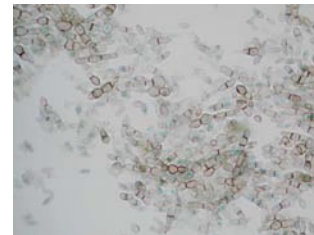


Malassezia furfur



黒癬 (こくせん)

黒色真菌 *Phaeoannellomyces werneckii*



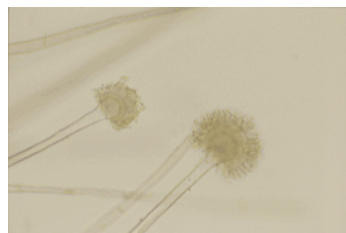
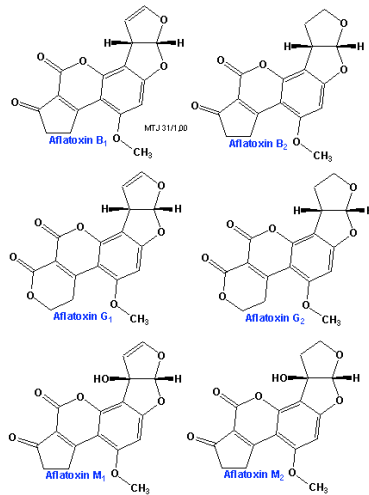
Phaeoannellomyces werneckii



マイコトキシン（かび毒）

アフラトキシン

ピーナツにつくカビ *Asp. flavus* の産生する毒素。肝臓ガンを誘発。
アポトーシス誘導、DNA修飾作用。



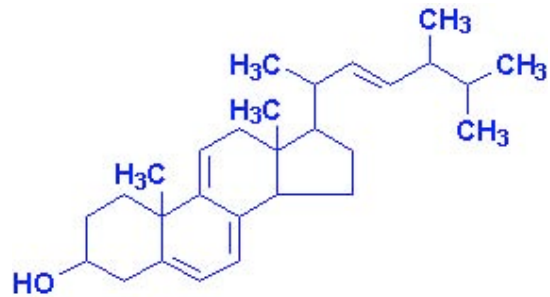
Aspergillus flavus

生産菌から見たマイコトキシン

群	マイコトキシン	生産菌名
I <i>Penicillium</i> 属	チトレオビリジン	<i>P. citreo-viride</i>
	チトリニン	<i>P. citrinum</i>
	クロールペプチド	<i>P. islandicum</i>
	サイクロピアゾニック酸	<i>P. cyclopium</i>
	エリスロスカイリン	<i>P. islandicum</i>
	ルテオスカイリン	<i>P. islandicum</i>
	パツリン	<i>P. patulum</i>
	ベニトレム A	<i>P. palitans</i>
	ベニシリル酸	<i>P. cyclopium</i>
	PR-トキシシン	<i>P. roqueforti</i>
	ルグロシン	<i>P. rugulosum</i>
	ルグラトキシシン B	<i>P. rubrum</i>
	ペルクロジェン	<i>P. verruculosum</i>
	<u>アフラトキシシン B1</u>	<i>A. flavus</i>
	フミトレモルジェン	<i>A. fumigatus</i>
	マルホルミン A	<i>A. niger</i>
II <i>Aspergillus</i> 属	オクラトキシシン A	<i>A. ochraceus</i>
	ビリジトキシシン	<i>A. viride-nutans</i>
	ステリグマトシスチン	<i>A. versicolor</i>
	キサントシリル-X	<i>A. chevalieri</i>
	ブテノライド	<i>F. sporotrichioides</i>
	フザリック酸	<i>F. moniliforme</i>
		<i>F. miniliforme</i>
	トリコテセン	
	ニバレノール	<i>F. nivale</i>
	T2-トキシシン	<i>F. tricinatum</i>
III <i>Fusarium</i> 属	フザレノン-X	<i>F. nivale</i>
	サイトカラシン	
	ケトグロボシン A	<i>Chaetomium globosum</i>
	サイトカラシン B	<i>Metarrhizium anisopliae</i>
	ロリジン A	<i>Myrothecium roridum</i>
	スポリデスミン	<i>Pitomyces chartarum</i>
IV その他		

抗真菌薬

....真菌は真核生物。いかにして選択性を出すか



エルゴステロール

紫外線照射によってvitamin D2になる。真菌の細胞膜の主成分。動物体内ではほとんど合成されない。

国内で使用可能な抗真菌剤

クラス	一般名	商品名
ポリエン系	アムホテリシンB	ファンギゾン
ピリミジンアナログ	フルシトシン (5-FC)	アンコチル
イミダゾール系	ミコナゾール (MCZ)	フロリードF
トリアゾール系	フルコナゾール (FLCZ)	ジフルカン
	イトラコナゾール (ITZ)	イトリゾール
カンディン系	ミカファンギン	ファンガード

ポリエン系 真菌の膜中のエルゴステロールと結合して膜を破壊

イミダゾール系 エルゴステロール合成阻害
トリアゾール

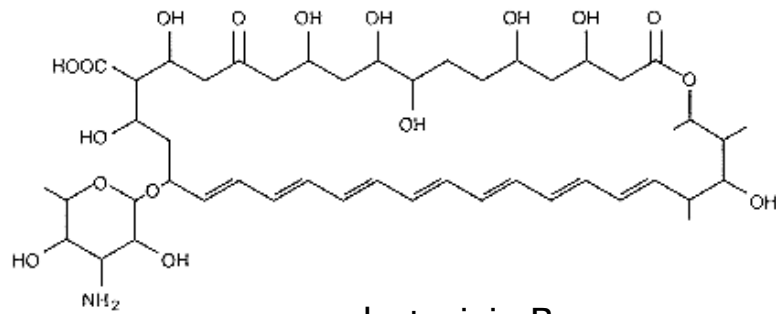
フルシトシン 核酸合成阻害

カンディン系 β 1-3グルカン合成阻害剤

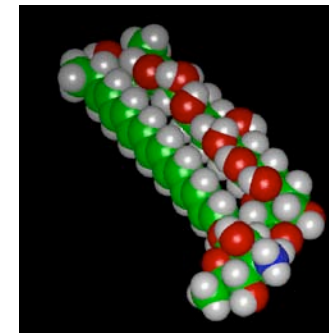
ポリエー系 アムホテリシンB

アムホテリシン B

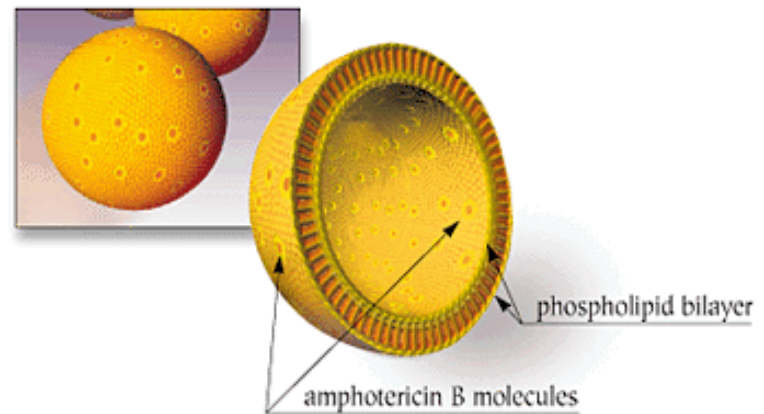
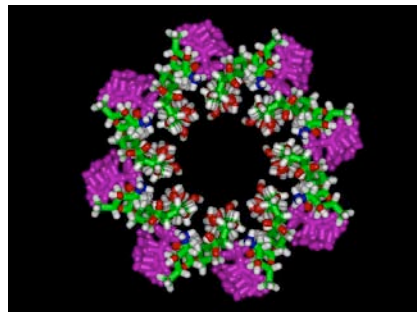
エルゴステロールと結合して膜を破壊



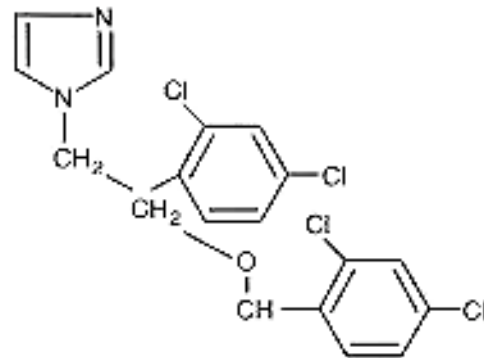
amphotericin B



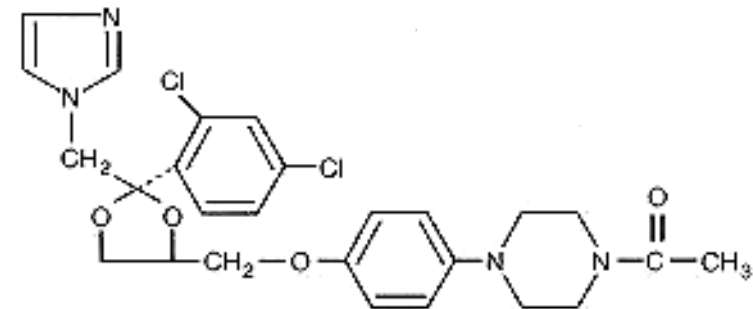
立体構造



アゾール系 エルゴステロール合成阻害 イミダゾール、トリアゾール

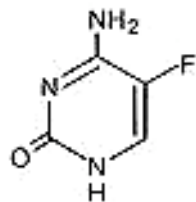


miconazole

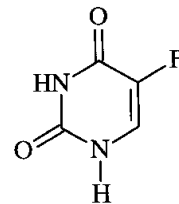
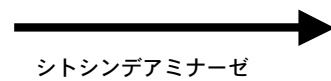


itraconazole

5-FC (シトシン) チミジン合成阻害。細胞内に取り込まれ、シトシンデアミナーゼによって変換される5-FUが活性本体。動物細胞ではシトシンデアミナーゼ(5-FCから5-FUへの変換酵素)の活性が弱いので選択毒性が出る。



5-FC



毒

5-FU
核酸アナログ

まとめ

1. 真菌 = カビ&酵母&キノコ = 真核生物
2. 病原性&伝染性低い、日和見感染が主（免疫力低下、菌交代症）
3. 真菌症（全身性、深部皮膚真菌症、表在性）
4. カビ毒（アフラトキシン）
5. 抗真菌薬 アムホテリシンB （エルゴステロールに結合）
6. 重要疾患&菌種
 - カンジダ症 *Candida albicans*
 - クリプトコッカス症 *Cryptococcus neoformans*
 - アスペルギルス症 *Aspergillus fumigatus*
 - 白癬（みずむし） *Trycophyton rubrum*