

人食いバクテリアの新たな免疫回避機構を発見

概要

京都大学大学院医学研究科の中川一路教授らの研究グループは、人食いバクテリアとして知られる A 群レンサ球菌が、宿主免疫応答を制御する新たなメカニズムを明らかにしました。A 群レンサ球菌は一般に咽頭炎などでよくみられる細菌ですが、一部の人では劇症化し、約 30%の致死率を示します。近年世界的に流行している A 群レンサ球菌株の解析から、病原性に重要と思われる毒素（SLO と Nga）は見つかっていましたが、どのようなメカニズムで感染に寄与するのかが不明でした。今回の研究により、ヒトの細胞内に侵入した A 群レンサ球菌は、SLO と Nga を分泌し、宿主の細胞内小器官であるゴルジ体を断片化させることで、免疫系の活性化に重要なケモカインの分泌を抑制したり、上皮バリアを弱体化させることで免疫を低下させるなどして、感染拡大につなげていることが明らかとなりました。この成果は、新たな細菌感染症治療法の開発ための重要な一歩と言えます。

本研究成果は、2021 年 2 月 9 日に米国科学誌「mBio」にオンライン公開されました。

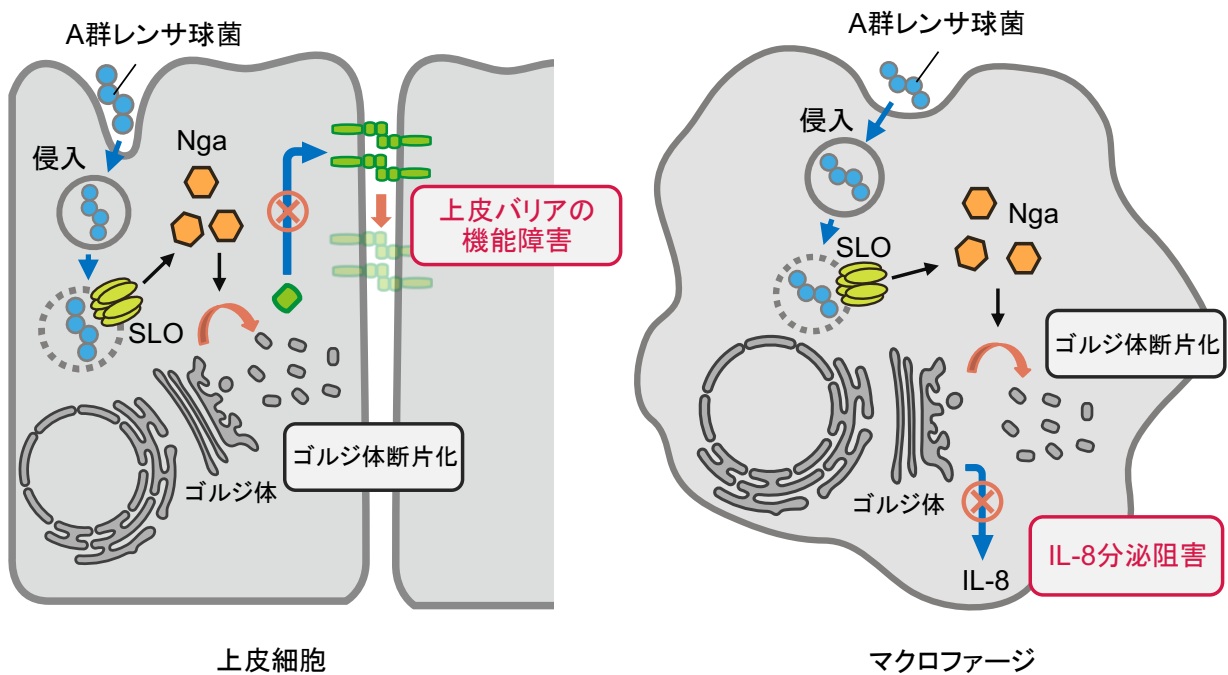


図 細胞に感染した A 群レンサ球菌による免疫回避機構

A 群レンサ球菌はヒトの上皮細胞やマクロファージなどの様々な細胞へ侵入します。侵入した菌は SLO と Nga を分泌し、Nga はその作用により細胞内小器官のゴルジ体を断片化します。ゴルジ体は、上皮バリアの維持やケモカイン (IL-8) の分泌を制御しており、免疫機能に重要な器官であるため、Nga によりこれらの機能が損なわれます。

1. 背景

A群レンサ球菌は、ヒトに咽頭炎や化膿性皮膚感染症、劇症型溶血性レンサ球菌感染症(streptococcal toxic shock syndrome ; STSS)を引き起こすグラム陽性細菌で、感染部位によって多彩な臨床症状を引き起こします。特に、近年増加傾向にあるSTSSにおいては、重度の敗血症、播種性血管内凝集性症候群様の病態を特徴とし、病態の進行が急激で死亡率も高いため、有効な治療法や予防法の確立が求められています。STSS患者から分離される菌株の多くは血清型M1、M3、M28等の菌株が占め、これらの菌株が本菌の病原性と密接に関連していると考えられています。また近年では、M89のうち、系統的に分けられたM89-clade-3株が、上気道炎や化膿性感染症、そして劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者から世界的に高頻度で分離されており、注目を集めています。M89-clade-3株の特徴として、ヒト細胞内へよく侵入することと、2つの毒素(SLOとNga)を多量に分泌することが知られていましたが、ヒト細胞内においてSLOとNgaがどのように機能することで感染に関わっているのかはわかっていませんでした。

2. 研究手法・成果

今回の研究では、病原菌の感染によって生じるヒト細胞内の変化を見つけるために、細胞内小器官の構造変化に焦点を当てて解析を行いました。その結果、A群レンサ球菌が感染した細胞では、細胞内小器官のゴルジ体が、通常扁平で巨大な袋状構造ではなくバラバラに断片化した状態に変化していることを発見しました。さらにこの断片化は、SLOもしくはNgaを産生しない変異株の感染では見られなかったことから、SLOとNgaの作用によることが示唆されました。ゴルジ体は分泌タンパク質や膜タンパク質の修飾などの機能を果たしており、様々な分子を細胞表層や細胞外に輸送する膜輸送経路(順行輸送経路)に重要な細胞内小器官です。そこで、ヒト細胞内の順行輸送経路を調べたところ、感染細胞では、SLOとNgaによって順行輸送が正常に動いていないことが明らかになりました。さらにその結果、上皮細胞では、細菌の組織深部への感染を防ぐのに重要な細胞間隙のバリアが弱くなっていること、またマクロファージでは、免疫活性化に重要なケモカインの分泌が阻害されていることが明らかになりました。以上の結果から、細胞内に感染したA群レンサ球菌は、分泌毒素SLOとNgaを介してゴルジ体を断片化させることで免疫機能に重要な膜輸送経路を攪乱していることが示唆されました。

A群レンサ球菌感染症の重症化にはSLOとNgaが非常に重要な毒素であることから、この毒素による免疫制御機序を明らかにした本研究の成果は、A群レンサ球菌感染症発症機構の解明につながるとともに、新たな感染症治療薬ターゲットとしての応用が期待できます。

3. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会(科学研究費補助金: 18K07109, 19HH03471)、日本医療研究開発機構(AMED)、第一三共生命科学研究振興財団、武田科学振興財団の支援を受けました。

<用語解説>

SLO: ストレプトリジンO(SLO)はA群レンサ球菌が菌体外に産生する膜傷害毒素です。ヒトの細胞に結合して膜孔を形成するとともに、他の産生毒素を細胞内に移行させる機能を持ちます。

Nga: NAD加水分解酵素(Nga)はA群レンサ球菌が菌体外に産生する生理活性物質の1つであり、外毒素としての機能はいまだに不明な点が多いものの、劇症型感染症などの病原性に関与していることが示唆されています。

ケモカイン：サイトカインの一種で、生体における様々な細胞の組織内移動や局在を制御します。特に白血球やリンパ球遊走活性を制御することから、炎症・免疫における役割について研究が進んでいます。

<研究者のコメント>

私たちは、A群レンサ球菌のような病原微生物の病原性発揮機構や感染症発症機序を明らかにすることで新たな創薬標的を見出して行きたいと考えています。感染症は病原体と宿主（ヒト）免疫機構との両サイドからの相互作用の結果であることから、今後も、宿主-病原体双方からのアプローチで研究を推進し、感染症研究基盤の充実と感染症治療法の開発を進めていきたいと考えています。

<論文タイトルと著者>

タイトル Intracellular Group A Streptococcus induces Golgi fragmentation to impair host defenses through Streptolysin O and NAD-glycohydrolase (A群レンサ球菌はストレプトオリジンOとNAD分解酵素を産生することでゴルジ体を断片化し、宿主免疫系を弱体化させる)

著者 Takashi Nozawa, Junpei Iibushi, Hiroataka Toh, Atsuko Minowa-Nozawa, Kazunori Murase, Chihiro Aikawa, Ichiro Nakagawa

掲載誌 mBio

DOI 10.1128/mBio.01974-20.