

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：82601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15142

研究課題名（和文）コモンマーモセットを用いたブドウ球菌エンテロトキシンAの下痢誘導メカニズムの解明

研究課題名（英文）Study on diarrhea-inducing mechanisms of staphylococcal enterotoxin A in common marmoset

研究代表者

廣瀬 昌平（Hirose, Shouhei）

国立医薬品食品衛生研究所・衛生微生物部・研究員

研究者番号：20722218

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：ブドウ球菌食中毒は嘔吐と下痢を引き起こす。嘔吐の原因毒素はブドウ球菌エンテロトキシンA（SEA）であることは知られているが、下痢の原因は未だ明らかにされていない。本研究ではコモンマーモセットを用いた実験により、SEAが嘔吐に加えて下痢を引き起こすことを明らかにした。嘔吐および下痢の最小発症毒素濃度には個体差が認められた。また、嘔吐と下痢の発現機構が深く関連しており、下痢単独では発現しないことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ブドウ球菌食中毒は、黄色ブドウ球菌に汚染された食品中で産生されたブドウ球菌エンテロトキシン（SEs）を経口摂取することにより引き起こされる。黄色ブドウ球菌はヒトの鼻腔や皮膚の常在菌であるため、ブドウ球菌食中毒は衛生管理の整備された近年においても完全な防除は困難である。ブドウ球菌食中毒の主な症状は嘔吐と下痢である。これまで、嘔吐の原因毒素はSEsであることが明らかにされていたが、下痢の原因は明らかにされていなかった。本研究により嘔吐の原因毒素であるSEAが下痢誘導活性を有することが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：Staphylococcal food poisoning causes vomiting and diarrhea. The causative toxin of vomiting is known to be staphylococcal enterotoxin A (SEA), but the cause of diarrhea has not yet been clarified. In the present study, common marmosets were used to study that SEA causes diarrhea in addition to vomiting. Individual differences were observed in the minimum effective concentration of SEA for vomiting and diarrhea. It was also suggested that the mechanisms of vomiting and diarrhea caused by SEA are closely related and that diarrhea does not occur without vomiting.

研究分野：細菌学

キーワード：黄色ブドウ球菌 ブドウ球菌エンテロトキシン コモンマーモセット 下痢 嘔吐

1. 研究開始当初の背景

ブドウ球菌食中毒は、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) に汚染された食品中で産生されたタンパク質「ブドウ球菌エンテロトキシン (SEs)」を経口摂取することにより引き起こされる。*S. aureus* はヒトの鼻腔や皮膚の常在菌であり、健康人の約3割で保菌が観察される。そのためブドウ球菌食中毒は衛生管理の整備された近年においても完全な防除は困難であり、毎年数百人から数千人にのぼる患者が発生している。ブドウ球菌食中毒の主な症状は嘔吐と下痢である。嘔吐の原因毒素として SEs が同定され (Dack GM et al., 1930)、抗原性の違いにより、SEA から始まる 27 種類の SEs が報告され、更に新たな種類が報告され続けている。SEs のうち最も強力な嘔吐活性を有する SEA の嘔吐発現機構が近年解明されつつある (Ono HK et al., 2019)。一方で、ブドウ球菌食中毒における下痢発症の原因因子は全く明らかになっていなかった。

2. 研究目的

これまで、スンスウヤウサギを用いた研究で SEs の下痢誘導活性が確認できなかったことから (Maina EK et al., 2012)、SEs は下痢活性をもたないと考えられていた。しかし、下痢症状は単独ではなく必ず嘔吐と共に発症することも知られており (Le Loir Y et al., 2003)、上記大規模食中毒事例においても、74.7%の有症者が嘔吐を、78.9%が下痢症状を呈した。そのため、SEs、特に SEA が嘔吐と共に下痢を誘導すると仮説を立て、ヒトに近縁なモデル動物として小型霊長類であるコモンマーモセットを用い SEA の下痢活性の解析を試みた。

3. 研究の方法

(1) マーモセットにおける SEA の下痢誘導活性

マーモセットに精製した SEA を経口投与し、嘔吐・下痢反応の有無および各反応の回数、潜伏時間などを観察・記録した。また、腸管ループを作製して PBS あるいは SEA を接種し、SEA の分泌性下痢誘導活性を解析した。

(2) 嘔吐活性の抑制と下痢活性発現の関連性

迷走神経切除術の施術あるいは嘔吐発現経路の阻害剤を前投与した個体に SEA を経口投与し、嘔吐・下痢反応の有無を観察・記録した。

4. 研究の成果

(1) マーモセットにおける SEA の下痢誘導活性

マーモセットに SEA を経口投与し、嘔吐および下痢の発現を確認した結果、嘔吐および下痢の発現が認められた(図 1)。嘔吐および下痢の最小発症毒素量には個体差がみられた。また、どの個体においても濃度依存的に嘔吐回数が増加すること、下痢が単独で発現することではなく、嘔吐した個体のみ下痢を発現することが明らかとなった。腸管ループ実験では、SEA の直接投与により結紮部位への内容物の貯留が観察され、分泌性下痢誘導活性が認められた

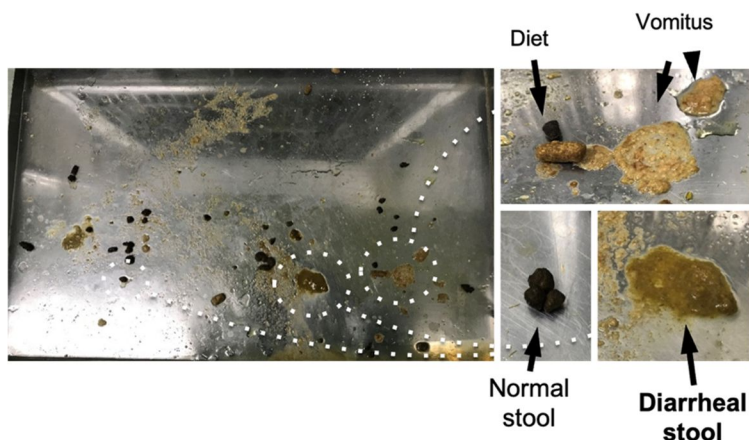


図1 SEA投与後の吐物および水溶便

(2) 嘔吐活性の抑制と下痢活性発現の関連性

SEA の嘔吐活性と下痢活性の機序の相違を明らかにするため、迷走神経切除術を始めとする嘔吐活性の発現に必須と考えられる作用点を抑制する前処理をおこなったマーマーモセットに SEA を経口投与し、嘔吐および下痢の発現を解析した。その結果、嘔吐発現を抑制した個体において、下痢の発現は認められなかった。以上の結果から、SEA は下痢誘導活性を有し、下痢発現機序は嘔吐発現経路と深く関連していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ono Hisaya K., Hirose Shouhei, Narita Kouji, Sugiyama Makoto, Asano Krisana, Hu Dong-Liang, Nakane Akio	4. 巻 15
2. 論文標題 Histamine release from intestinal mast cells induced by staphylococcal enterotoxin A (SEA) evokes vomiting reflex in common marmoset	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1007803
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.ppat.1007803	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Yasunori, Ono Hisaya K., Shimojima Yukako, Kubota Hiroaki, Kato Rei, Kakuda Tsutomu, Hirose Shouhei, Hu Dong-Liang, Nakane Akio, Takai Shinji, Sadamasu Kenji	4. 巻 92
2. 論文標題 A novel staphylococcal enterotoxin SE02 involved in a staphylococcal food poisoning outbreak that occurred in Tokyo in 2004	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Food Microbiology	6. 最初と最後の頁 103588
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.fm.2020.103588	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ono Hisaya, Hachiya Nobuaki, Suzuki Yasunori, Naito Ikonori, Hirose Shouhei, Asano Krisana, Omoe Katsuhiko, Nakane Akio, Hu Dong-Liang	4. 巻 10
2. 論文標題 Development of an Immunoassay for Detection of Staphylococcal Enterotoxin-Like J, A Non-Characterized Toxin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Toxins	6. 最初と最後の頁 458 ~ 458
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/toxins10110458	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Hirose Shouhei, Narita Kouji, Asano Krisana, Nakane Akio	4. 巻 4
2. 論文標題 Salmon cartilage proteoglycan promotes the healing process of Staphylococcus aureus-infected wound	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e00587
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.heliyon.2018.e00587	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ono Hisaya, Yoshimura Sayuri, Hirose Shouhei, Narita Kouji, Tsuboi Makoto, Asano Krisana, Nakane Akio	4. 巻 4
2. 論文標題 Salmon cartilage proteoglycan attenuates allergic responses in mouse model of papain?induced respiratory inflammation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 4058-4064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2018.9364	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Asano Krisana, Narita Kouji, Hirose Shouhei, Nakane Akio	4. 巻 207
2. 論文標題 Contribution of toxic shock syndrome toxin-1 to systemic inflammation investigated by a mouse model of cervicovaginal infection with Staphylococcus aureus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 297 ~ 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00430-018-0551-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 廣瀬 昌平, 浅野 クリスナ, 小野 久弥, 成田 浩司, 胡 東良, 中根明夫
2. 発表標題 Staphylococcal enterotoxin A evokes diarrhea after vomiting reflex in common marmoset
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------