

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18474

研究課題名（和文）化膿レンサ球菌感染症の劇症化機構解明と新規ワクチン抗原の探索

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of the invasive infection caused by Streptococcus pyogenes and search for novel vaccine antigens

研究代表者

広瀬 雄二郎（Hirose, Yujiro）

大阪大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：90788407

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：皮膚表面は糖質が少なく、化膿レンサ球菌の生存に適さない。しかし、本研究では、化膿レンサ球菌のアルギニン代謝が角層細胞を構成する主要なタンパク質であるフィラグリンの分解産物であるアルギニンを利用して、化膿レンサ球菌が皮膚病変を形成していることを明らかにした（Hirose et al. Cell Rep. 34: 108924. 2021）。また、近年になり分離頻度が上昇している化膿レンサ球菌M87型株において、Mタンパク質が化膿レンサ球菌と自然免疫細胞の間の相互作用を調節することを明らかにした（Hirose et al. Microb Pathog. 169:105636. 2022）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

皮膚の保湿成分として有用性の報告されているアルギニンは、皮膚の保湿剤にも配合されていることがある。したがって、本研究の成果は、化膿レンサ球菌による感染症が皮膚で生じた場合、治療戦略の立案において、アルギニン代謝を考慮する必要があるかもしれないことを示している。また、Mタンパク質は化膿レンサ球菌のワクチン開発において、最も注目されている抗原分子である。本研究の成果は、近年になり分離頻度が上昇している化膿レンサ球菌M87型株においても、Mタンパク質が菌の病原性を担うことを示している。したがって、本研究は化膿レンサ球菌のワクチン開発における有用な情報を提供する。

研究成果の概要（英文）：Since there is a little glucose on the skin surface, it is not suitable for the survival of Streptococcus pyogenes. However, in this study, I clarified that Streptococcus pyogenes uses arginine, which is a degradation product of filaggrin, a major protein that constitutes stratum corneum cells, to cause skin lesions (Hirose et al. Cell Rep. 34: 108924. 2021). In addition, in Streptococcus pyogenes M87 serotype strain, which has been increasing the frequency of isolation in recent years, I revealed that the M protein regulates the interaction between Streptococcus pyogenes and innate immune cells (Hirose et al. Microb Pathog 169:105636. 2022).

研究分野：感染症

キーワード：化膿レンサ球菌 病原性 アルギニン代謝 M87型株 Mタンパク質

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

化膿レンサ球菌は上気道や皮膚より分離され、咽頭炎から劇症型レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome: STSS)まで、様々な病態を惹起する病原体である。STSSの病態進行は非常に速く、致死率が高いにも関わらず、発症機構の詳細は解明されていない。STSSにおいて、化膿レンサ球菌の侵入は、半数以上が皮膚や咽頭などの軟部組織感染症より生じると言われている。

2. 研究の目的

感染局所において高発現し、病態形成に寄与する細菌分子を同定し、菌の感染成立・病態形成機構に寄与するかを検討する。また、同定した細菌分子のワクチン抗原としての応用可能性を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 化膿レンサ球菌のアルギニン代謝能力が菌の病原性に果たす役割の解析

皮膚表面は糖質が少ないため、化膿レンサ球菌の生存に適した環境ではない。その一方で、化膿レンサ球菌は糖質が少ない培養環境で、増殖を止め、病原性を上昇させ、アミノ酸代謝の中でも特にアルギニン代謝を更新させることが報告されてきた。しかし、アルギニン代謝と病原性の関連性は不明な点が多く残されていた。そこで、合成培地を作製し、化膿レンサ球菌のアルギニン代謝が遺伝子発現および病原性に与える影響を検討した。

(2) 化膿レンサ球菌の M87 タンパク質が菌の病原性に果たす役割の解析

化膿レンサ球菌は菌体表層に豊富に存在する M タンパク質の配列の多様性に応じて、200 種類以上の型に分類される。M1 型株の M タンパク質は宿主細胞への接着や免疫回避に寄与することが報告されている。しかし、近年、分離頻度が上昇している M87 型株 M タンパク質 (以下 M87 タンパク質) の性質は不明である。そこで、M87 タンパク質欠失株を作成し、病原性への関与を検討した。

4. 研究成果

(1) 化膿レンサ球菌のアルギニン代謝能力が菌の病原性に果たす役割の解析

化膿レンサ球菌のアルギニン代謝が角層細胞を構成する主要なタンパク質であるフィラグリンの分解産物であるアルギニンを利用して、化膿レンサ球菌が皮膚病変を形成していることを明らかにした(下図) (Hirose et al. Cell Rep. 34: 108924. 2021)。

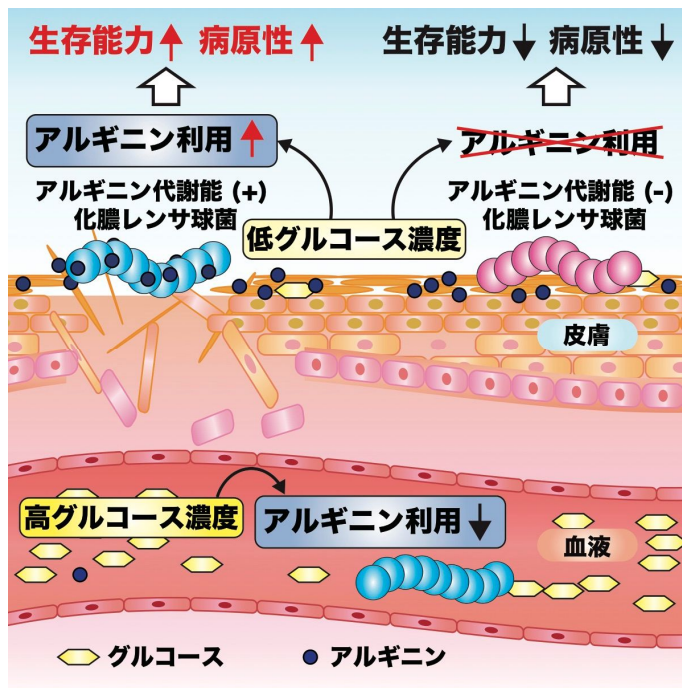


図 化膿レンサ球菌のアルギニン代謝能力と病原性

青色の菌はアルギニン代謝能力を有する化膿レンサ球菌を、赤色の菌は遺伝子操作によりアルギニン代謝能力を失っている化膿レンサ球菌を示す。

皮膚表面のような低グルコース濃度の環境では、化膿レンサ球菌はアルギニン代謝を亢進し、生存能力を高め、病原性を発揮する。

血液中のような高グルコース濃度の環境では、化膿レンサ球菌のアル

(2) 化膿レンサ球菌の M87 タンパク質が菌の病原性に果たす役割の解析

化膿レンサ球菌 M87 型株において、M タンパク質が化膿レンサ球菌と自然免疫細胞の間の相互作用を調節することを明らかにした (Hirose et al. Microb Pathog. 169:105636. 2022)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Y. Hirose, M. Yamaguchi, N. Takemoto, T. Miyoshi-Akiyama, T. Sumitomo, M. Nakata, T. Ikebe, T. Hanada, T. Yamaguchi, R. Kawahara, R. Okuno, H. Otsuka, Y. Matsumoto, Y. Terashima, Y. Kazawa, N. Nakanishi, K. Uchida, Y. Akiyama, K. Iwabuchi, C. Nakagawa, K. Yamamoto, V. Nizet, S. Kawabata.	4. 巻 2
2. 論文標題 Genetic Characterization of Streptococcus pyogenes emm89 Strains Isolated in Japan From 2011 to 2019	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Infectious Microbes and Diseases	6. 最初と最後の頁 160 ~ 166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IM9.000000000000038	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 該当する
1. 著者名 Yamaguchi Masaya, Takemura Moe, Higashi Kotaro, Goto Kana, Hirose Yujiro, Sumitomo Tomoko, Nakata Masanobu, Uzawa Narikazu, Kawabata Shigetada	4. 巻 11
2. 論文標題 Role of BgaA as a Pneumococcal Virulence Factor Elucidated by Molecular Evolutionary Analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 582437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2020.582437	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 Okahashi Nobuo, Nakata Masanobu, Hirose Yujiro, Morisaki Hirobumi, Kataoka Hideo, Kuwata Hirotaka, Kawabata Shigetada	4. 巻 15
2. 論文標題 Streptococcal H202 inhibits IgE-triggered degranulation of RBL-2H3 mast cell/basophil cell line by inducing cell death	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0231101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0231101	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 Yujiro, Yamaguchi Masaya, Sumitomo Tomoko, Nakata Masanobu, Hanada Tomoki, Okuzaki Daisuke, Motooka Daisuke, Mori Yasushi, Kawasaki Hiroshi, Coady Alison, Uchiyama Satoshi, Hiraoka Masanobu, Zurich Raymond H., Amagai Masayuki, Nizet Victor, Kawabata Shigetada	4. 巻 34
2. 論文標題 Streptococcus pyogenes upregulates arginine catabolism to exert its pathogenesis on the skin surface	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.108924	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 該当する

1. 著者名 3.Hirose Y, Kolesinski P, Hiraoka M, Uchiyama S, Zurich RH, Kumaraswamy M, Bjanes E, Ghosh P, Kawabata S, Nizet V.	4. 巻 169
2. 論文標題 Contribution of Streptococcus pyogenes M87 protein to innate immune resistance and virulence	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microbial Pathogenesis	6. 最初と最後の頁 105636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.micpath.2022.105636	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 該当する

1. 著者名 Kolesinski Piotr, Wang Kuei-Chen, Hirose Yujiro, Nizet Victor, Ghosh Partho	4. 巻 11
2. 論文標題 An M protein coiled coil unfurls and exposes its hydrophobic core to capture LL-37	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e77989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.77989	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 該当する

1. 著者名 Takemura Moe, Yamaguchi Masaya, Kobayashi Momoko, Sumitomo Tomoko, Hirose Yujiro, Okuzaki Daisuke, Ono Masayuki, Motooka Daisuke, Goto Kana, Nakata Masanobu, Uzawa Narikazu, Kawabata Shigetada	4. 巻 12
2. 論文標題 Pneumococcal BgaA Promotes Host Organ Bleeding and Coagulation in a Mouse Sepsis Model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 844000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2022.844000	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 Okamoto Motoki, Matsumoto Sayako, Moriyama Kiichi, Huang Hailing, Watanabe Masakatsu, Miura Jiro, Sugiyama Keita, Hirose Yujiro, Mizuhira Manabu, Kuriki Nanako, Leprince Julian G., Takahashi Yusuke, Kawabata Shigetada, Hayashi Mikako	4. 巻 14
2. 論文標題 Biological Evaluation of the Effect of Root Canal Sealers Using a Rat Model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 2038 ~ 2038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics14102038	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 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大野誠之, 山口雅也, 広瀬雄二郎, 東孝太郎, 秋山徹, 住友倫子, 池辺忠義, 山口貴弘, 河原隆二, 奥野ルミ, 大塚仁, 松本裕子, 賀澤優, 中西典子, 秋山由美, 中川力, 川端重忠.
2. 発表標題 K-mer関連解析を用いたemm89型化膿レンサ球菌による侵襲性感染症の発症機構の解明
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 山口雅也, Myo Win H. P., 大野誠之, 東孝太郎, 広瀬雄二郎, Aye M. M, Htun M. M, Thu H. M, 川端重忠.
2. 発表標題 ミャンマーで分離された肺炎球菌のシーケンス情報を用いた遺伝子プロファイリングとパンゲノム解析
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年～2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

化膿レンサ球菌が皮膚病変の形成に利用する代謝経路を明らかに https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2021/20210330_1 How Streptococcus pyogenes can survive on skin https://www.alphagalileo.org/Item-Display/ItemId/206416 How Streptococcus pyogenes can survive on skin https://www.eurekalert.org/pub_releases/2021-03/ou-hp033021.php
--

6. 研究組織			
<table border="1"><thead><tr><th>氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)</th><th>所属研究機関・部局・職 (機関番号)</th><th>備考</th></tr></thead></table>	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
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			
米国	University of California San Diego			