

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08795

研究課題名(和文) B群レンサ球菌による劇症型感染症の分子基盤

研究課題名(英文) Molecular basis of streptococcal toxic shock-like syndrome caused by group B streptococci

研究代表者

池辺 忠義 (Ikebe, Tadayoshi)

国立感染症研究所・細菌第一部・主任研究官

研究者番号：20333362

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：劇症型溶血性レンサ球菌感染症(STSS)患者分離株において特定の遺伝子に変異が確認された。STSSを引き起こした様々な血清型のB群レンサ球菌50株についてこの遺伝子の塩基配列を決定した結果、50株中13株において変異がみられた。一方、膣由来株においては50株中1株しか変異がみられなかった。この遺伝子の変異株を作製した。ゲノムワイドな遺伝子発現制御解析に加え、新規の病原性遺伝子を検索するため、膣由来株、膣由来株の原因遺伝子を変異させた株からRNAを抽出し、RNA-seqを行った。その結果、溶血毒素や、ペプチダーゼ、接着因子などの病原因子の発現が上昇していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

B群レンサ球菌は、膣に常在していることや、小児に髄膜炎を引き起こすことが知られている。近年、B群レンサ球菌による劇症型感染症が報告されているが、その原因は分かっていなかった。本研究において、そのメカニズムが明らかとなり、将来的な治療や予防の観点から意義ある研究である。

研究成果の概要(英文)：Mutations were identified in specific genes in streptococcal toxic shock-like syndrome (STSS) isolates. As a result of determining the nucleotide sequence of this gene in 50 strains of group B streptococcus of various serotypes that caused STSS, mutations were found in 13 of the 50 strains. On the other hand, in the vaginal strain, only 1 out of 50 strains had mutations. A mutant strain of this gene was constructed. In addition to genome-wide gene expression regulation analysis, in order to search for novel virulence genes, RNA was extracted from vaginal-derived strains and strains in which the causative gene of the vaginal-derived strain was mutated, and RNA-seq was performed. As a result, it was revealed that the expression of pathogenic factors such as hemolytic toxin, peptidase, and adhesion factor was increased.

研究分野：細菌学

キーワード：レンサ球菌 劇症型溶血性レンサ球菌感染症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

劇症型溶血性レンサ球菌感染症(STSS)は、発病からの病状の進行が急激かつ劇的で、いったん発病すると数十時間以内にショック症状、急性腎不全、ARDS、DIC、壊死性筋膜炎、多臓器不全などを引き起こす致死性の高い感染症である。この STSS は、1987 年に米国で最初に報告され、その後ヨーロッパやアジアからも報告されている。日本における STSS の患者数は年間約 200 例で、ここ数年増加傾向である。STSS 患者数は 2015 年過去最高となり問題となっているが、原因はわかっていない。この感染症を引き起こす主な原因菌は、A 群(*Streptococcus pyogenes*)、B 群(*Streptococcus agalactiae*)、G 群レンサ球菌(*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*)である。その中でも、B 群、G 群レンサ球菌による STSS は増加傾向にある(図 1, data not shown)。STSS に関して A 群および G 群レンサ球菌における研究はなされているが、B 群レンサ球菌についての研究はほとんど行われていない。

## 2. 研究の目的

劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS) は、患者の約 30-50%が死亡する極めて致死率の高い全身性感染症である。この感染症を引き起こす主な病原体は A 群、B 群、G 群レンサ球菌である。その中でも B 群レンサ球菌による STSS は、日本において、その症例数が 5 年前と比較して 10 倍以上に増加している。しかしながら、STSS を引き起こす B 群レンサ球菌について世界を含めてほとんど研究されていない。本研究では、B 群レンサ球菌による STSS における菌側の要因について、すなわち菌がどのように変化したか、また、どのような毒素が関与しているかについて解析することを目的とする。

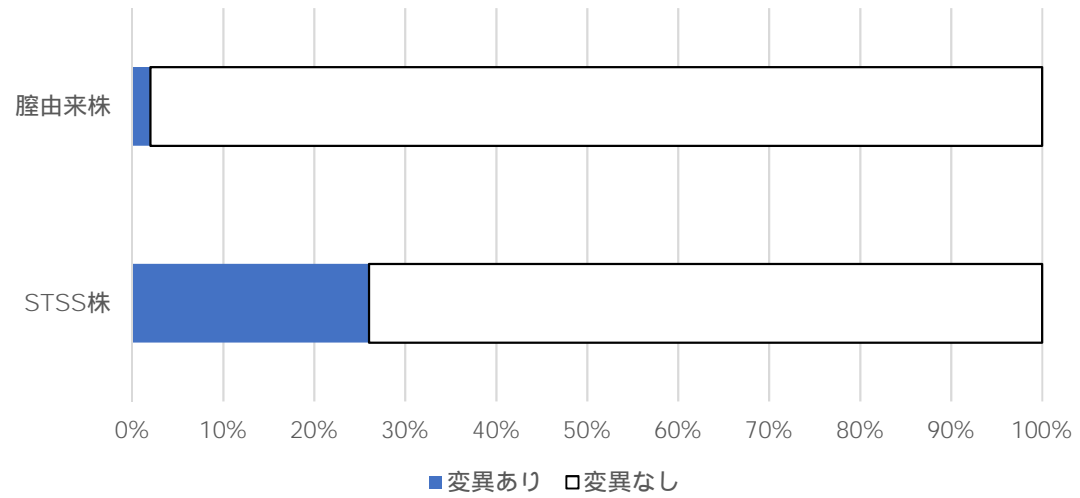
## 3. 研究の方法

- (1) 劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株と臍由来株のゲノム DNA の比較を行い、異なる遺伝子を同定する。
- (2) 異なる遺伝子の中から、分泌タンパク質の上昇に関係する原因遺伝子を同定し、同定した原因遺伝子の変異株が劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株でどれくらいみられるか調べる。
- (3) 今回同定する原因遺伝子がどのような遺伝子の発現を制御しているか RNA-seq により調べる。

## 4. 研究成果

- (1) 劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS) 患者分離株において特定の遺伝子に変異が確認された。
- (2) STSS を引き起こした様々な血清型の B 群レンサ球菌 50 株についてこの遺伝子の塩基配列を決定した結果、50 株中 13 株において変異がみられた。一方、臍由来株においては 50 株中 1 株しか変異がみられなかった(図 1)。
- (3) この遺伝子の変異株を作製した。ゲノムワイドな遺伝子発現制御解析に加え、新規の病原性遺伝子を検索するため、臍由来株、臍由来株の原因遺伝子を変異させた株から RNA を抽出し、RNA-seq を行った。その結果、溶血毒素や、ペプチダーゼ、接着因子などの病原因子の発現が上昇していることが明らかとなった。

図1．膾分離株及びSTSS分離株における変異株の比率



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yoshizawa S, Matsumura T, Ikebe T, Ichibayashi R, Fukui Y, Satoh T, Tsubota T, Honda M, Ishii Y, Tateda K, Ato M.                                  | 4. 巻<br>25            |
| 2. 論文標題<br>Streptococcal toxic shock syndrome caused by $\alpha$ -hemolytic streptococci: clinical features and cytokine and chemokine analyses of 15 cases. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>J Infect Chemother   | 6. 最初と最後の頁<br>355-361 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br><a href="https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.01.006">https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.01.006</a>                               | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>Ikebe T, Matsumura T, Nihonmatsu H, Ohya H, Okuno R, Mitsui C, Kawahara R, Kameyama M, Sasaki M, Shimada N, Ato M, Ohnishi M.              | 4. 巻<br>6           |
| 2. 論文標題<br>Spontaneous mutations in <i>Streptococcus pyogenes</i> isolates from streptococcal toxic shock syndrome patients play roles in virulence. | 5. 発行年<br>2016年     |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>28761 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/srep28761   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

|                                    |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>池辺忠義                    |
| 2. 発表標題<br>連鎖球菌感染症の疫学              |
| 3. 学会等名<br>第39回日本食品微生物学会学術総会（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2018年                    |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>松村隆之、池辺忠義、大西真、阿戸学  |
| 2. 発表標題<br>IL-6-deficient immature myeloid cells have no protective function against <i>Streptococcus</i> infection |
| 3. 学会等名<br>第90回日本細菌学会総会   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>池辺忠義                       |
| 2. 発表標題<br>劇症型A群溶血性レンサ球菌感染症由来株の細菌学的特徴 |
| 3. 学会等名<br>第93回日本細菌学会総会               |
| 4. 発表年<br>2020年                       |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>池辺忠義                       |
| 2. 発表標題<br>劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学（分子疫学を含む） |
| 3. 学会等名<br>第93回日本感染症学会学術講演会           |
| 4. 発表年<br>2019年                       |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|  |                           |                       |    |