

令和 5 年 10 月 24 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07563

研究課題名（和文）プロファージ由来遺伝子による宿主細菌の遺伝子発現と病原性のコントロール

研究課題名（英文）A gene that controls the pathogenicity of bacteria

研究代表者

岩瀬 忠行（IWASE, TADAYUKI）

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：80385294

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本検討において、我々はこれまで機能の明らかでなかった腸管出血性大腸菌のゲノムに存在する遺伝子が病原性の制御に関与していることを見出した。当該遺伝子は、大腸菌の遺伝子発現制御系をコントロールすることで本菌の病原性を間接的に制御していることが示された。本遺伝子の標的と考えられる遺伝子のプロモーター領域に、相互作用のために必要になると考えられる領域を、プロモーター欠失シリーズを用いて検討することで見出すことができた。本発現制御機構の解明は、病原性の制御に新たな知見をもたらすものと思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本病原細菌が致死的な食中毒を引き起こすことから、その病原性の解明は、食の安全を守る上で重要な検討になるものと考えられる。また、これまでの検討によって新たに見出された発現制御機構は、病原性の制御に新たな知見をもたらすものと思われる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we found that a gene in the genome of enterohemorrhagic *Escherichia coli*, the function of which has not been clarified, is involved in the control of pathogenicity. The gene was shown to indirectly regulate the virulence of this bacterium by controlling the gene expression regulatory system of *E. coli*. The promoter region of the gene's putative target gene was found to be required for this interaction by studying the promoter deletion series. Elucidation of this regulatory mechanism of expression may provide new insights into the control of pathogenicity.

研究分野：細菌学

キーワード：病原性 生態 進化

研究課題名：プロファージ由来遺伝子による宿主細菌の遺伝子発現と病原性のコントロール

課題番号：19K07563

概要

バクテリオファージを介した遺伝子の水平伝搬は、細菌の進化において大きな役割を果たしている。その重要性から数多くの研究がなされ、ファージ媒介性の薬剤耐性遺伝子や毒素等の病原性関連遺伝子そしてアクセサリ遺伝子等が発見された。しかし未だ機能不明なファージ遺伝子が残されている。申請者は、食中毒細菌 腸管出血性大腸菌 O157 (O157) のランダム変異体を解析する中で、O157 のプロファージにコードされる遺伝子が、大腸菌のマスターレギュレータの発現を制御していることを見出した。これまでの検討により、*pmoAB* を欠失させるとストレス耐性が増す一方で、病原性関連遺伝子の発現低下が認められている。O157 の高い病原性は *pmoAB* による宿主遺伝子の発現制御に起因する可能性が示唆されるものの、その詳細なメカニズムについては分かっていない。本検討において、本遺伝子の標的と考えられる遺伝子のプロモーター領域に、相互作用のために必要になると考えられる領域を、プロモーター欠失シリーズを用いて検討することで見出すことができた。本病原細菌が致死的な食中毒を引き起こすことから、その病原性の解明は、食の安全を守る上で重要な検討になるものと考えられる。また、これまでの検討によって新たに見出された発現制御機構は、病原性の制御に新たな知見をもたらすものと思われる。

序論

腸管出血性大腸菌 O157 には、宿主細菌ゲノムに組み込まれたバクテリオファージ（プロファージ）が数多く検出される。そのプロファージの中には、溶原化に関連する遺伝子群に加えて、腸管出血性大腸菌 O157 において最も大きな意味を持つと考えられている志賀毒素やプロテアーゼ等の病原性関連因子をコードする遺伝子等も含まれている。これらの遺伝子をバクテリオファージから獲得する中で、病原性の弱い大腸菌（O55）から、致死的な病原性を持つ病原性大腸菌（O157）が出現したとされている。

それゆえ、病原性大腸菌は細菌の進化に関するモデル生物とも考えられ、ゲノム解析等によって徹底的に検討されてきた。同様にゲノムに組み込まれていえるプロファージについても詳細

な解析がなされてきた。しかしながら、いまだ手付かずのプロファージの遺伝子が残されており、これらの機能未知遺伝子が何をしているのか全くわかっていない。

プロファージにコードされる毒素や薬剤耐性遺伝子等の働きについては直接的で明瞭であるため、多くの研究がなされている。また宿主の増殖を抑え、ファージ自身の増殖を積極的に行うことも知られている。主に、ファージの遺伝子の機能はこの2点に集約されると考えられてきたが、最近、我々は、プロファージ由来の遺伝子が、宿主細菌である腸管出血性大腸菌 O157 のマスターレギュレータの発現と病原性をコントロールする因子 *pmoAB* を見出した。しかしながら、そのメカニズムは不明である。

そこで本検討において、本遺伝子の標的と考えられる遺伝子のプロモーター領域に、相互作用のために必要になると考えられる領域を、プロモーター欠失シリーズを用いて同定することを試みた。

結果

マスターレギュレーター-遺伝子上流のプロモーター領域の欠失シリーズを作成し、プロファージ遺伝子の影響を解析したところ、数十塩基の範囲で、その作用に必要な領域を見出すことができた。

展望

これらの欠失シリーズ等を用い、当該領域を介して行われる遺伝子発現制御機構を明らかにしたいと考えている。本病原細菌が致死的な食中毒を引き起こすことから、その病原性の解明は、食の安全を守る上で重要な検討になるものと考えられる。また、これまでの検討によって新たに見出された発現制御機構は、病原性の制御に新たな知見をもたらすものと思われる。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Tsunoi M, Iyoda S, Iwase T.	4. 巻 131
2. 論文標題 Collateral effects of deletion of nlpD on rpoS and rpoS-dependent genes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Invest	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/JCI1152693	査読の有無 無
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 なし	4. 巻 -
2. 論文標題 なし	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 なし	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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3件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岩瀬 忠行
2. 発表標題 バクテリオファージが宿主細菌に与える影響
3. 学会等名 第65回日本ブドウ球菌研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩瀬 忠行
2. 発表標題 若手研究者支援シンポジウム3 - 異分野融合研究の推進
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今西 市郎、西藤 公司、岩瀬 忠行
2. 発表標題 病原細菌の宿主適応 細菌は病気を起こさせたい訳ではない？
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 なし	4. 発行年 2021年
2. 出版社 なし	5. 総ページ数 -
3. 書名 なし	

〔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
---------	---------