

第 78 回関西実験動物研究会
細菌感染症の病原因子と分子病態

下痢原性大腸菌の病原性—遺伝子解析から見てきたこと—
山崎伸二(大阪府立大学院・農学生命科学研究科・獣医国際防疫学研究室)

大腸菌は、通常は健康人の正常細菌叢を構成する細菌の一種である。しかし 1930 年頃から、ある特定の血清型の菌が乳幼児の胃腸炎の原因となることが知られるようになってきた。この特定の血清型に属する大腸菌は、腸管病原性大腸菌(EPEC)と名付けられ、現在までに、腸管組織侵入性大腸菌(EIEC)、腸管毒素原性大腸菌(ETEC)、腸管出血性大腸菌(EHEC)、腸管凝集性大腸菌(EAEC)、腸管拡散付着性大腸菌(DAEC)の少なくとも6種類の下痢原性大腸菌が知られている。

1997 年、Blattner らによって大腸菌 K-12 株の全塩基配列が決定され、全長が 4.6 Mb であることが明らかにされた。さらに、2001 年、Perna らと Hayashi らによって、EHEC O157 の全塩基列が決定され、大腸菌の病原性をゲノムレベルで比較解析することが可能となった。O157 のゲノムの全長は、約 5.6 Mb あり、O157 に特異的な領域が約 1 Mb 存在し、病原性に関わる遺伝子群がこの領域に局在していると考えられる。また、K-12 株に特異的な領域が 300 kb も存在したことは予想外であった。この O157 に特異的な領域のほとんどは、ファージに由来するものであり、EHEC の最も重要な病原因子である志賀毒素もラムボイドファージ上にコードされている。例えば、EHEC O157:H7 は EPEC O55:H7 に志賀毒素ファージや O157 の特異 O 抗原遺伝子が挿入され、派生してきたと考えられている。志賀毒素ファージのゲノムも次々と決定されてきている。現在までに少なくとも5個の志賀毒素2ファージと2個の志賀毒素1ファージの全塩基配列が明らかにされ、EHEC の病原性における志賀毒素ファージの役割も論じられるようになってきている。

一方、1987 年カナダの研究グループは、ある種の大腸菌の培養上清を CHO 細胞に添加すると、24 時間以内に ETEC の産生する易熱性エンテロトキシン(LT)と同様の形態変化、すなわち細胞を伸長させるが、96 時間から 120 時間培養すると、LT とは異なり細胞を致死させる毒素を産生していることを報告した。彼らはこの毒素を、Cytolethal distending toxin(CDT)と名付けた。しかし、CDT の致死活性が、細胞の G2 周期への移行を阻害に基づくなど、CDT に関する研究は進んだが、CDT 産生性大腸菌の下痢原性大腸菌としての位置づけは長年の間明確にされていない。インド国立コレラ及び腸管感染症研究所との共同研究で、重症下痢症患者便から CDT 産生性大腸菌の分離を試み、分離菌の分子レベルの細菌学的性状や臨床データを解析した結果、CDT 産生性大腸菌は、EPEC から派生した新たな下痢原性大腸菌としての可能性が示唆された。