

2020年9月23日

報道機関 各位

## 腸管出血性大腸菌 O157 のワクチン候補株の作製に成功

群馬大学大学院医学系研究科細菌学講座の平川 秀忠（ひらかわ ひでただ）准教授らの研究グループ（富田 治芳教授）は、同大大学院医学系研究科生体防御学講座の鈴江 一友 講師との共同研究により、腸管出血性大腸菌 O157 のワクチン候補株の作製に成功しました。本研究成果により、腸管出血性大腸菌 O157 の感染症予防や治療法の発展に繋がることが期待されます（下の図1を参照）。本研究成果は、英国時間の2020年9月23日午前10時（日本時間9月23日午後6時）に国際雑誌『Scientific Reports』にて発表されます。

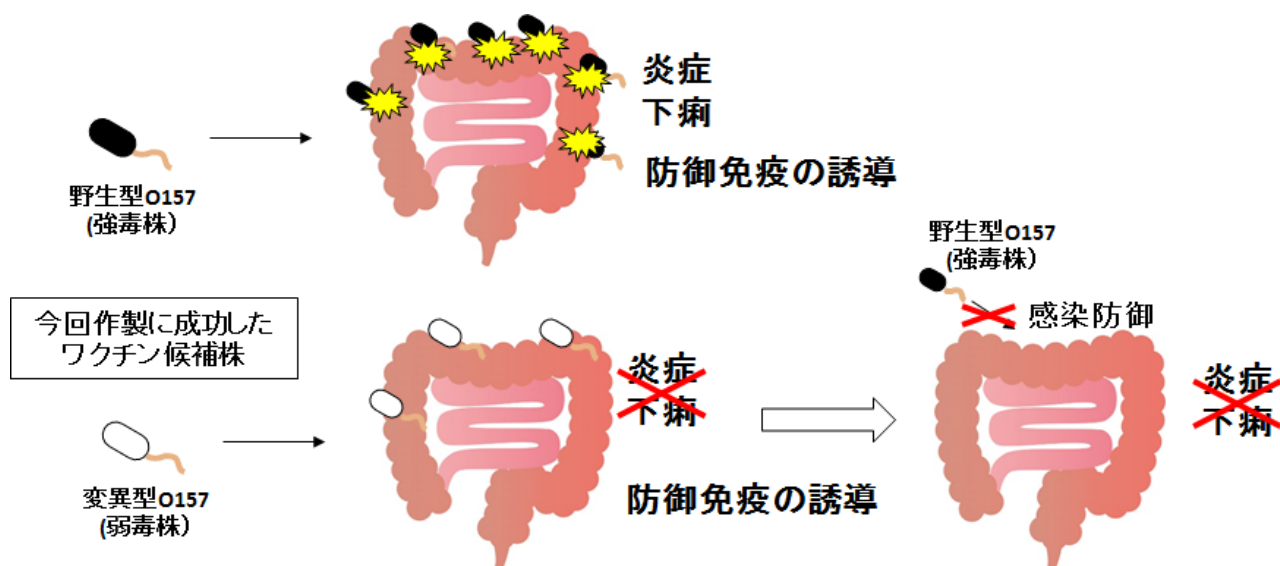


図1 今回作製に成功したO157のワクチン候補株と、O157感染症予防のアイデア

## 本件のポイント

- 腸管出血性大腸菌 O157 は、Tol/Pal システムと呼ばれる蛋白質を産生しますが、本研究では、Tol/Pal システムを産生できない変異型 O157（以下、変異型 O157）は、ほとんど病原性を示さないということを発見しました。
- 変異型 O157 は、3 型分泌蛋白質と呼ばれる病原性蛋白質の分泌不全を起こしており、ヒトの上皮細胞に対する傷害性が顕著に低下していました。
- O157 感染症の代替モデルであるシトロバクター菌を用いてマウスに対する病原性を評価したところ、Tol/Pal システムを産生できない変異型シトロバクター菌は、マウス内で腸炎や下痢を起こさず、致死性も示さないことを明らかにしました。
- 一方で、変異型シトロバクターを感染させたマウスでは、防御免疫に最も重要な Th17 細胞の活性化が観察されました。

以上の結果から、Tol/Pal システムは、腸管出血性大腸菌 O157 感染症に対する有力な治療標的分子であること、また変異型 O157 は、ワクチンの有力候補になりうることが示唆されます。

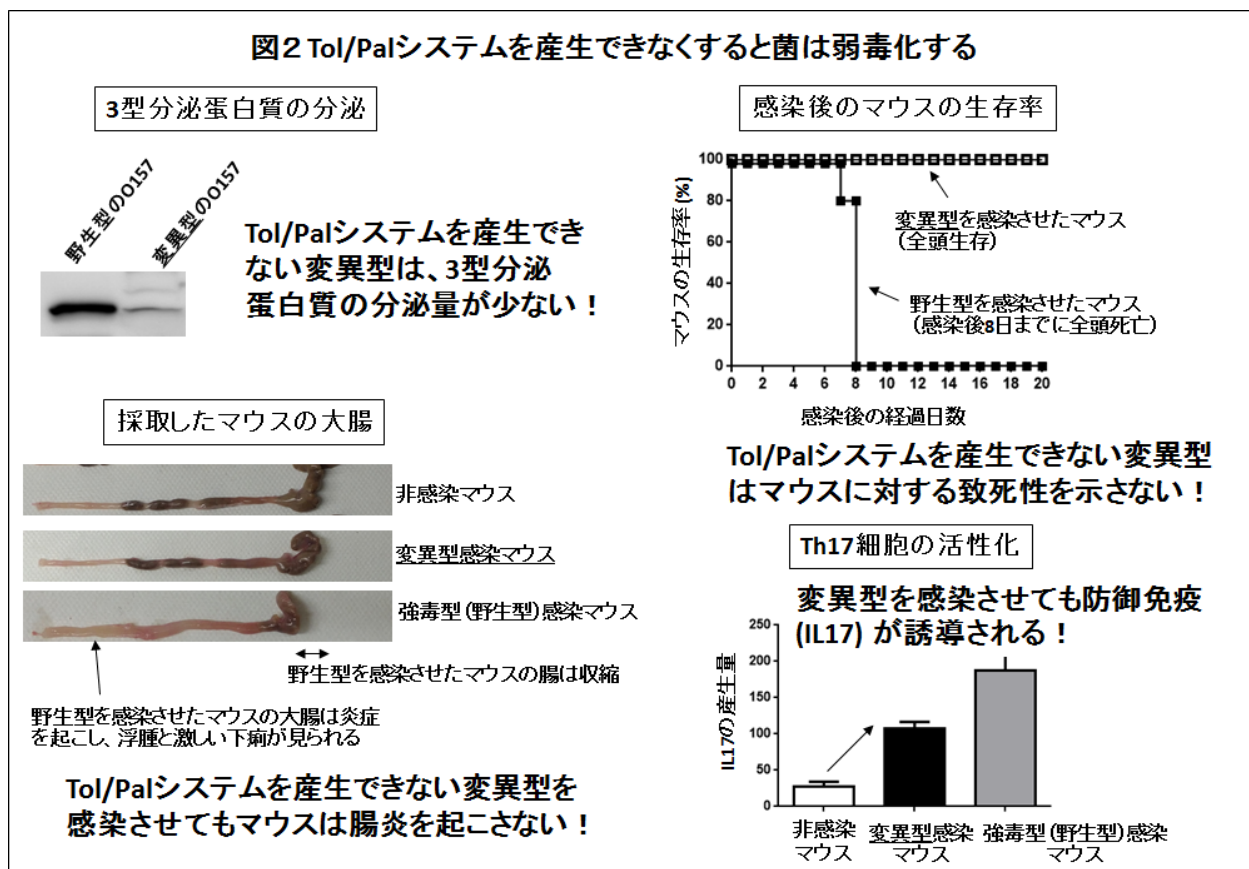
## 本件の概要

O157 に代表される腸管出血性大腸菌は、食中毒の原因菌として知られており、加熱が不十分な食肉や、本菌で汚染された調理器具やトング、箸など介して調理された食材を摂取することで感染します。腸管出血性大腸菌は、3 型分泌蛋白質と呼ばれる病原性因子を産生し、大腸の細胞を破壊することで激しい腹痛や血便を引き起こします。また、腎臓や脳にも傷害を受けた場合には死に至るケースもあります。

O157 の表層には Tol/Pal システムと呼ばれる蛋白質が存在しています。本研究では、遺伝子組み換えによって Tol/Pal システムを産生できない変異型 O157 を作製しました。変異型 O157 は、強毒型 O157（野生型）と比べて、3 型分泌蛋白質の分泌能が顕著に低下していることを発見しました。さらに、変異型 O157 はヒト上皮細胞に対する傷害性も低下していることを明らかにしました。

O157 の病原性における Tol/Pal システムの役割をマウスの生体内で評価、検証を行いました。マウスに対する病原菌として、代替モデルのシトロバクター菌 (学名: *Citrobacter rodentium*) を用いました。本研究では、Tol/Pal システムを産生できない変異型のシトロバクター菌を新たに作製することにも成功しました。強毒型 (野生型) のシトロバクター菌をマウスに経口感染させたところ、感染 8 日目までに全頭のマウスが激しい下痢を起こした後に死亡したのに対し、変異型のシトロバクター菌を感染させたマウスでは、下痢は見られず全頭生存していました。感染後のマウスから大腸を採取し、病態を観察したところ、強毒型のシトロバクター菌を感染させたマウスの大腸は著しい炎症を起こしていました。一方で、変異型のシトロバクター菌を感染させたマウスの大腸においては、目立った炎症は観察されませんでした。

変異型のシトロバクター菌は、マウスに対して病原性を示しませんでした。感染 7 日後のマウスの脾臓から免疫誘導を担う T 細胞を採取し、免疫誘導能を検証したところ、腸管感染に対する防御免疫として知られている Th17 細胞の活性化が観察されました。このことは、変異型の感染でも高病原型に対する免疫ができることを意味するものです (下の図 2 を参照)。



## この研究の社会的意義

### 1. 腸管出血性大腸菌 O157 感染症の予防、治療のための弱毒生ワクチン開発への足がかり

本研究で作製に成功した変異株は、病原性は極めて低いものの防御免疫に重要な Th17 細胞の活性化を引き起こすことが示されました。従って、本株は腸管出血性大腸菌 O157 感染症の予防、治療のための弱毒生ワクチンの有力候補になりうると期待されます。

### 2. 薬剤耐性菌（多剤耐性菌）感染症克服に向けた、革新的抗菌薬の創出につながる可能性

腸管出血性大腸菌 O157 の Tol/Pal システムの働きを止める薬ができれば、本菌による感染症を抑えることができると期待されます。これは、「菌を直接攻撃せずに、病原細菌の病原性を抑える」ことであり、「菌を殺す、あるいは菌の生育を抑える」という 従来の抗菌薬とは一線を画した新しいタイプの感染症治療薬になりうる可能性があります。近年、様々な既存の抗菌薬に対して耐性を持つ薬剤耐性菌（多剤耐性菌）の蔓延が社会的に大きな問題となっています。また、Tol/Pal システムは、O157 だけでなく、緑膿菌など他の様々な難治性の病原細菌も同様のシステムを持つことが知られています。そのため、Tol/Pal システムの働きを止める薬は、様々な難治性の細菌感染症に対する治療薬になりうるかと期待されます。

## 論文情報

### **Roles of the Tol-Pal system in the Type III secretion system and flagella-mediated virulence in enterohemorrhagic *Escherichia coli*.**

Hidetada Hirakawa<sup>1\*</sup>(責任著者), Kazutomo Suzue<sup>3</sup>, Ayako Takita<sup>1</sup> Chikako Awazu<sup>3</sup>, Jun Kurushima<sup>1</sup> and Haruyoshi Tomita<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Bacteriology, Gunma University, Graduate School of Medicine

<sup>2</sup>Laboratory of Bacterial Drug Resistance, Gunma University, Graduate School of Medicine

<sup>3</sup>Department of Infectious diseases and host defense, Gunma University, Graduate School of Medicine

掲載雑誌：Scientific Reports (サイエンティフィック・リポーツ) (オンライン掲載)

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業および、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 (20fk0108061j0003) による支援を受けて行われました。

**【お問い合わせ先】**

(研究について)

群馬大学 大学院医学系研究科細菌学講座  
准教授 平川 秀忠 (ひらかわ ひでただ)

(取材対応窓口)

群馬大学 昭和地区事務部 総務課 広報係

TEL : 027-220-7895

FAX : 027-220-7720

E-MAIL : m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp