

百日咳菌の細胞表層ストレス応答による アデニレートサイクラーゼ毒素の遊離

花 輪 智 子

杏林大学医学部感染症学教室

百日咳は急性呼吸器感染症である百日咳の原因菌であり小児では特徴的な発作性咳嗽を示す。日本で開発された成分ワクチンにより世界の多くの国々で患者数が激減したが、近年その数は増加傾向にあることから百日咳は再興感染症の1つとされている。現在の百日咳感染症では成人患者の割合が増加しており、原因として最終のワクチン接種から10年を経過してその効果が減弱したこと、自然感染の機会が減少したこと、単一のワクチンの長年に渡る使用により免疫系を回避した株の蔓延、さらに現行のワクチンは発症の抑制効果はあっても定着阻害に至っていない等の可能性が指摘されている。このような現状から本菌の定着、発症等の機構についての詳細な解析と、それによる新たなワクチン開発が急務となっている。

百日咳菌は百日咳毒素の他多数の病原因子を産生し、これらの殆どはBvgAS二成分制御系により発現が制御されている。BvgSセンサーが活性化されるとレギュレーターであるBvgAがリン酸化されDNAの特異配列と結合し転写が開始されるが、BvgSを活性化する宿主内因子は同定されていない。これらの病原因子は宿主内微小環境に応答して発現が巧妙に制御されると考えられる一方でBvgAS以外の発現調節系については殆ど報告がない。

細菌のプロモーターを認識するRNAポリメラーゼの σ サブユニットにはハウスキープ遺伝子の転写を担っている σ^{70} の他にも複数種あり、様々な環境シグナルにより σ サブユニットが交換されることで発現するタンパク質のレパートリーが変化する。 σ^E は細胞表層のストレス応答に関与する σ サブユニットであり、通常は表層に局在するanti- σ^E であるRseAタンパク質と結合して不活性な状態で存在している。細胞表層にストレスが生じるとRseAが分解され、遊離した σ^E はプロモーターと結合して転写を開始する。

細菌の病原因子は細菌細胞外に分泌、遊離されて活性を

示すものが多く、表層は病原因子活性化において重要な役割を担う。サルモネラ属やビブリオ属菌等において σ^E レギュロンの発現がストレス環境下の生残に寄与するばかりでなく病原因子発現にも関与していることが報告されていることから宿主内で細胞表層ストレスが生じ、病原細菌はそれを利用して病原性を調節している可能性が考えられる。

百日咳菌の必須病原因子であるアデニレートサイクラーゼ毒素 (ACT) は前駆体として細菌細胞内で合成され、プロセッシングを受けてII型分泌機構で分泌される。その後遊離することなく非共有結合により細胞表層に局在するが、その結合や遊離の形式については未だ解明されていない。一方、ACTは単独で真核細胞に孔を形成して取り込まれ、活性を示すことが報告されていることから遊離型ACTが病原性に関与していると考えられている。

σ^E は必須タンパク質であるため、本研究ではRseA欠損により恒常的に σ^E が活性化している株を用いて百日咳菌の4つの σ^E のレギュロン遺伝子を同定した。さらにBvgAS活性化の下で表層ストレス応答が生じると表層に局在しているACTが外膜vesicleとして遊離し、タンパク質として安定に存在することを示し、表層に局在しているACTの遊離に σ^E が関与していることを明らかにした。これらの結果は百日咳菌の細胞表層ストレス応答に関する初めての報告であるばかりでなく、宿主内環境の変化に応じた病原性調節系として機能している可能性を示すものである。今後、さらに詳細な検討を行い、細胞表層ストレス応答の百日咳菌の病原性発現における役割を明らかにしたいと考えている。

自著論文の紹介

1. Role of *Bordetella pertussis* RseA in the cell envelope stress response and adenylate cyclase toxin release. Hanawa T, Yonezawa H, Kawakami H, Kamiya S, Armstrong SK. Pathog Dis. 2013, 69: 7-20