



## べん毛を介した百日咳菌の宿主感知システム

微生物病研究所 分子細菌学分野

助教 平松 征洋

Researchmap <https://researchmap.jp/yhiramatsu>

## 研究の概要

百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) は、ヒトに感染し、激しい咳発作を主症状とする「百日咳」を引き起こす病原細菌である。これまで百日咳菌の病原因子の発現を制御するメカニズムは、栄養豊富な人工培地中 (*in vitro*) で生育した菌を使って行われてきており、宿主内における百日咳菌の宿主感知や病原性発現制御に関する研究報告はほとんどなかった。本研究では、宿主感染時の百日咳菌がべん毛を介して宿主細胞膜上のガングリオシドを感知し、small RNA (Bpr4と命名) とそれに続く因子 FHA の発現を亢進させ、宿主へ効率よく定着することを見出した。本成果により、べん毛を介した新たな宿主感知・病原性発現制御システムの詳細が初めて解明された。

## 研究の背景と結果

百日咳は1950年代に始めるワクチンの開発によって制御されていたが、近年では、ワクチンが広く普及した先進国においても患者数が増加しており、いわゆる再興感染症の一つに挙げられている。百日咳の治療にはマクロライド系抗生物質が第一選択薬として使用されるが、近年、世界各国でマクロライド耐性百日咳菌の分離が報告されていることから、百日咳の感染を制御する新たな方法の開発が望まれている。

私たちの研究グループは、百日咳菌の宿主感染時における病原性発現制御機構に着目し、*in vitro* 培養時と比較して宿主感染時に発現量が10~120倍に増加する small RNA (Bpr4, 5, 8, 9と命名) を同定した (図1A)。これら small RNA が百日咳菌のマウスへの感染に与える影響を検討したところ、Bpr4欠損株では気管への定着率の低下が見られた (図1B)。さらに解析を進めたところ、Bpr4は百日咳菌の主要な付着因子である FHA をコードする *fhaB* mRNA の5' 非翻訳領域に結合し、RNaseE による *fhaB* mRNA の分解を抑制することで FHA の発現量を転写後レベルで増加させ、百日咳菌の宿主への感染を促すことが分かった。また、Bpr4の発現増加は、百日咳菌のべん毛が宿主細胞膜上のガングリオシドを感知して、以下のシグナル伝達経路を作動させることで誘導されることが明らかとなった (図2)。(1) べん毛の成分であるフラジェリンが脂質ラフトに局在するガングリオシドと結合することでべん毛の回転運動が阻害される。(2) べん毛の固定子 (MotAB) がべん毛複合体から離れて百日咳菌の細胞内膜上で拡散する。(3) MotA は細胞内膜に局在するジグアニル酸シクラーゼ (DgcB) に結合してこれを活性化し、cyclic di-GMP の合成を亢進させる。(4) cyclic di-GMP 依存的に機能する RisK/RisA 二成分制御系を介して Bpr4 の発現量が増加する。

## 研究の意義と将来展望

多くの病原細菌と同様、百日咳菌も抗生物質に対する薬剤耐性菌の蔓延が問題視されており、抗生物質に頼らない本菌の治療法・感染制御法の開発が望まれている。本研究の成果により、べん毛を介した宿主感知・病原性発現制御システムが明らかとなったことで、べん毛による宿主 (ガングリオシド) の感知を標的とした百日咳菌の新たな感染制御法の開発に繋がること期待される。また、多くの病原細菌がべん毛を産生することから、本成果は、様々な細菌感染症対策に役立つ可能性を秘めている。

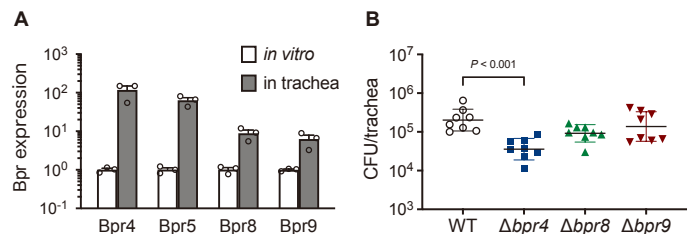


図1. 百日咳菌の宿主感染時に高発現する small RNA (A) 百日咳菌の *in vitro* 培養時および宿主感染時における各 Bpr の発現量 (B) 百日咳菌の各 Bpr 欠損株のマウス気管への定着数

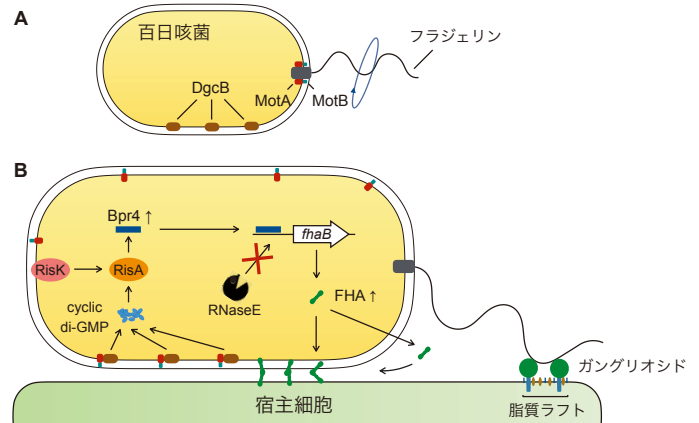


図2. 宿主細胞に接着した百日咳菌における Bpr4 と FHA の発現増加メカニズム (A) 正常に回転しているべん毛では、MotAB はべん毛複合体に組み込まれている。(B) フラジェリンがガングリオシドと結合することで Bpr4 の発現亢進に繋がるシグナル伝達システムが作動し、百日咳菌の宿主内での定着が増強される。

特許

論文

Hiramatsu, Yukihiro; Nishida Takashi; Nugraha, Krisna, Dendi et al. Interference of flagellar rotation up-regulates the expression of small RNA contributing to *Bordetella pertussis* infection. *Science Advances*. 2022, 8(51), eade8971. doi: 10.1126/sciadv.ade8971

参考URL

<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/achievement/research/2022/183>

キーワード

百日咳菌、宿主感知システム、べん毛、ガングリオシド、small RNA