



# ゲノムメチル化による *Staphylococcus aureus* の院内適応と病原性制御戦略の解明

免疫学フロンティア研究センター 皮膚アレルギー生体防御

教授 松岡 悠美

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

## 研究の概要

院内環境に適応し長期定着する *Staphylococcus aureus* は、院内感染症の主要な原因であるが、その持続性を規定する分子基盤は十分に解明されていなかった。本研究では、病院由来メチシリン耐性 *S. aureus* 株において、ゲノム DNA のメチル化状態が大きく変化していることを見出した。特に DNA メチルトランスフェラーゼ *MraW* を介した5-メチルシトシン修飾の変化が、病原因子発現を制御する Agr クオラムセンシングの柔軟な制御を可能にし、抗菌薬治療や宿主免疫回避による菌の生存と持続的定着を促進することを明らかにした。

## 研究の背景と結果

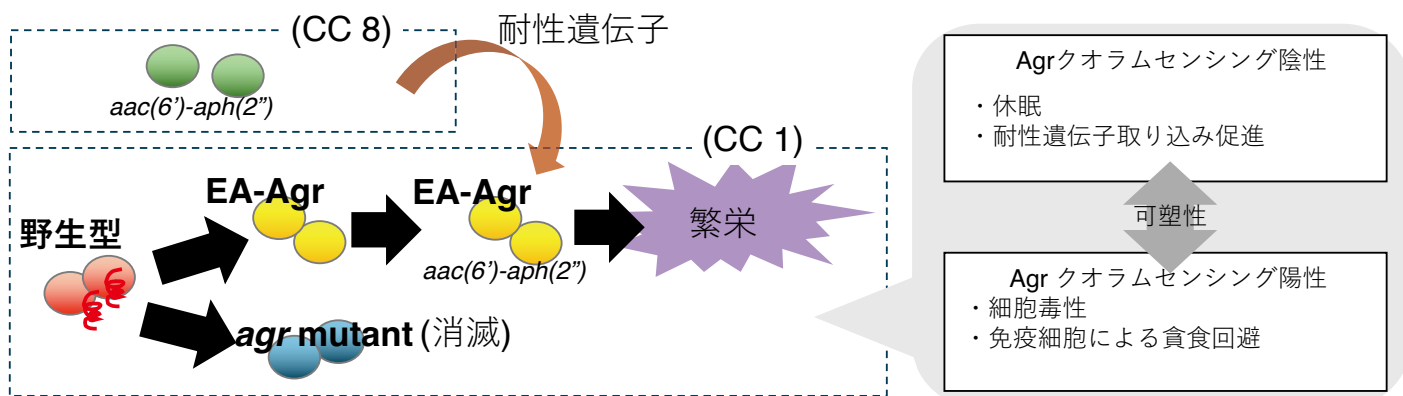
*S. aureus* は皮膚や鼻腔に常在しつつ、条件により重篤な感染症を引き起こす日和見病原菌である。特に医療現場においては、多剤耐性株の出現や長期の院内環境への菌の定着が深刻な問題となっている。従来、院内感染株の適応は遺伝子変異の蓄積によるものと考えられてきたが、それだけでは同一遺伝背景を持つ菌株間で観察される表現型の多様性を説明できなかった。

本研究では、病院由来 *S. aureus* 株の全ゲノム解析とエピゲノム解析を統合的に行い、DNA メチル化パターンが同一クローン内でも大きく異なることを見出した。Agr クオラムセンシングとは、菌が自身の密度を感知し、毒素産生などの病原因子発現を集団として協調的に制御

する細菌間情報伝達機構である。特に、リボソーム関連メチルトランスフェラーゼとして知られていた *MraW* が、ゲノム DNA の5-メチルシトシン修飾にも関与し、Agr クオラムセンシングの制御に影響を与えることを明らかにした。*MraW* 機能が変化した菌株では、Agr クオラムセンシング活性が恒常的に低下するのではなく、環境に応じて可塑的に制御される状態となり、毒素産生を抑えつつも増殖・定着能を維持していた。このような表現型は、抗菌薬や宿主免疫による選択圧の高い病院環境において有利に働くと考えられる。実際に、これらの株は全身感染マウスモデルにおいて高い持続性を示した。以上より、本研究は *S. aureus* がゲノムメチル化を介してクオラムセンシングを介した表現型を柔軟に変化させ、院内環境に適応していることを示し、細菌感染制御における新たな分子基盤を提示するものである。

## 研究の意義と将来展望

本研究は、*S. aureus* の院内定着性を「遺伝子変異」ではなく「エピゲノム可塑性」という新たな視点から捉えた点に独自性がある。ゲノムメチル化に基づく Agr クオラムセンシングを介した表現型の多様性は、薬剤耐性や毒性発現を可逆的に調節する新たな細菌適応戦略と考えられる。本成果は、既存抗菌薬とは異なる作用機序に基づく抗感染戦略や、病原性を抑制した菌株を用いる微生物制御技術への応用が期待される。将来的には、病院環境における病原菌制御、皮膚疾患や慢性感染症に対する新規治療法の創出につながる可能性がある。



Environmentally-adapted (EA)-Agr と我々が名付けた進化形態はゲノムメチル化を介して Agr-クオラムセンシングを可逆的に制御することで院内環境で有利に適応する。

特許

論文

Yamazaki, Yuriko; Ito, Tomoka; Nakamura, Yuumi; Saloman, Barbora et al. Altered genomic methylation promotes *Staphylococcus aureus* persistence in hospital environment. *Nature Communications*. 2024, 15. doi: 10.1038/s41467-024-54033-3

参考URL

[https://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/laboratory/yumi\\_matsuoka/index.htm](https://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/laboratory/yumi_matsuoka/index.htm)

キーワード

院内感染症、*Staphylococcus aureus*、エピゲノム、Agr クオラムセンシング