

## 6 新型腸管出血性大腸菌による HUS の発症

山本 達男

新潟大学医歯学総合研究科国際感染医学講座  
細菌学分野(細菌学教室)

### Onset of HUS Related to a New Type of Enterohemorrhagic *Escherichia coli*

Tatsuo YAMAMOTO

*Division of Bacteriology,  
Department of Infectious Disease Control and International Medicine,  
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

#### 家族感染例と分子疫学解析

鹿児島県下で血清型 O86 大腸菌による家族感染があり、男児だけが志賀毒素 (Stx2) を産生する血清型 O86 大腸菌によって溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome, HUS) を発症、死亡している (図 1) (西順一郎ら)。この家族感染を説明する仮説として、(1) 「Stx2<sup>+</sup> O86 菌が家族に感染し、その後男児以外で Stx2 遺伝子が脱落、結果として男児だけに Stx2<sup>+</sup> O86 菌が残り、男児が HUS を発症して死亡した。」か、(2) 「家族ははじめ Stx2<sup>-</sup> O86 菌の感染をうけ、その後男児体内に存在していた Stx2 フェージが感染、新型 Stx2<sup>+</sup> O86 菌が出現して男児が HUS を発症した。」の 2 通りが考えられた。

血清型 O86 大腸菌下痢症の全国での感染状況を分子疫学調査した結果、上記の血清型 O86: H-菌による下痢症が各地で流行していることが分かった。ただし、すべての O86: H-菌は Stx 非産生株であった。したがって、仮説 (2) の可能性、つまり「各地で Stx2<sup>-</sup> O86 菌の流行があり、その渦中で鹿児島県では家族感染が発生し、男児腸管内で新型 Stx2<sup>+</sup> O86 菌 (新型腸管出血性大腸菌) が出現した。」ことが考えられた (図 2)。

#### 新型腸管出血性大腸菌の特徴

新型腸管出血性大腸菌 (血清型 O86: H-) の特徴を流行型腸管出血性大腸菌 (血清型 O157: H7) と比較して、図 3 に示した。新型腸管出血性大腸

Reprint requests to: Tatsuo YAMAMOTO  
Division of Bacteriology  
Department of Infectious Disease  
Control and International Medicine  
Niigata University Graduate School of  
Medical and Dental Sciences  
1-757 Asahimachi-dori,  
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通り 1-757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科国際感染医学講座  
細菌学分野 山本達男

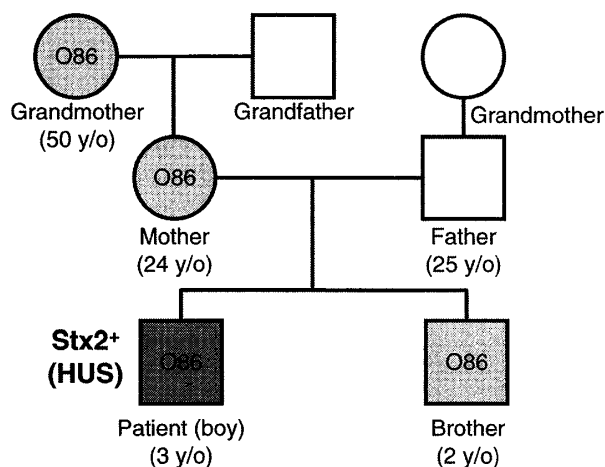


図1 血清型 O86:H-大腸菌による家族内感染

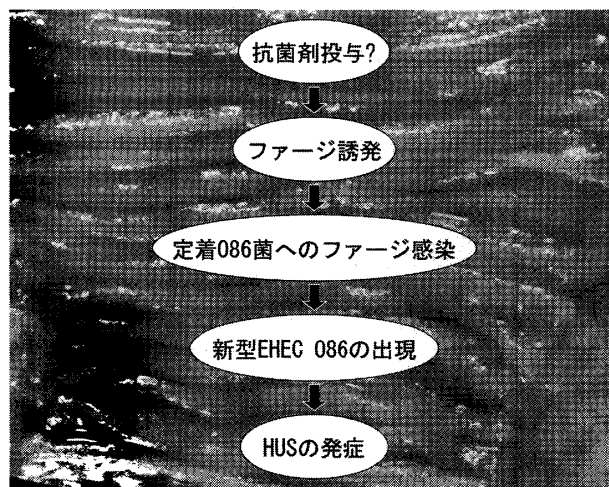


図2 血清型 O86:H-腸管出血性大腸菌の出現メカニズム（仮説）

菌は、従来の腸管出血性大腸菌（O157:H7）とは異なって培養細胞に対して典型的なそして強い分散粘着様式（diffuse adherence, DA）を示し、ヒトとウシの血球に対して強いマンノース耐性ヘマグルチニン（MRHA）活性を示した。このMRHA活性をMRHA O86と命名した。MRHA O86はプラスミド pO86A から産生されたが、pO86Aは114,901塩基数（115 kb）のサイズで、GC含量は48.7%であった。ORFは1,011個確認され、このうち蛋白をコードするORFは154個であった。変異解析の結果、MRHA O86遺伝子をpO86A上で特定し、*hdaA*（HUS-related diffuse adherence）と命名した。アクチン重合は陰性で、タイプⅢ分泌システム（EHEC LEE）をもたなかった。pO86AはIgAセリンプロテアーゼ遺伝子を保有していて、腸管粘膜での定着に都合よい感染能力を大腸菌に賦与していた。また、enteroaggregative *E. coli*（EAggEC）がもつマーカー遺伝子 *aggR* をもっていて、EAggECの粘着性プラスミッドに類似性を示した。

新型腸管出血性大腸菌からはStx2ファージが分離されたが、このファージは染色体上の200 kb *NotI*フラグメント内に挿入されていた。

#### HUS 発症メカニズム（仮説）

従来の腸管出血性大腸菌の考え方では、腸管出血性大腸菌はタイプⅢ分泌システム（EHEC LEE）を介して腸管粘膜に粘着し、志賀毒素を産生してHUSを惹起すると考えられてきた。今回の解析例は、タイプⅢ分泌システムがなくても、大腸菌が強いdiffuse adherenceなど強固な粘着様式を示し、かつStx2を産生すればHUSを惹起する可能性を示している。感染動物モデルとして、離乳直後のマウスに菌を経口投与する系（weaned Immature-mouse model, WIM）を開発したが、このWIMモデルでの致死作用は血清型O86:H-菌と血清型O157:H7菌で差異がなく、血清型O86:H-菌の強い病原性が実験で確認された。

#### 新型腸管出血性大腸菌出現のメカニズム（仮説）

血清型O86:H-大腸菌は強い細胞粘着性を示し、腸管粘膜の免疫に抵抗するためにIgAセリンプロテアーゼをもつ。腸管定着性の強い大腸菌である。本研究は、このような大腸菌にStxファージが入り込み、腸管内でone stepで病原菌（新型

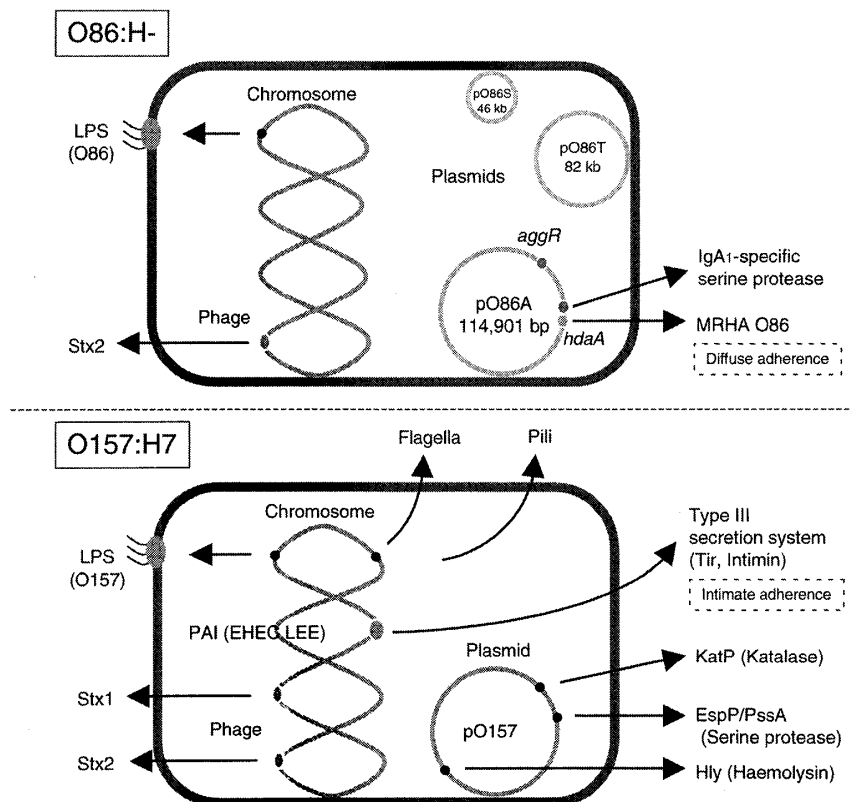


図3 血清型 O157:H7 腸管出血性大腸菌と血清型 O86:H-腸管出血性大腸菌の特徴のまとめ

O157は、染色体上に EHEC LEE と呼ぶ病原性遺伝子島 (PAI) をもち、タイプⅢ分泌システムを構築して intimate adherence と呼ばれる細胞粘着様式を示す。92-93 キロ塩基対 (kbp) の pO157 プラスミドからはエンテロヘモリジン、セリンプロテアーゼなどのアクセサリー毒素が産生される。志賀毒素 (ペロ毒素) は染色体に溶原化したファージから産生される。志賀毒素には 1 型, 2 型, 2c 型, 2d 型 (それぞれ Stx1, Stx2, Stx2c, Stx2d) がある。

これに対して、O86 はタイプⅢ分泌システムが陰性で intimate adherence を示さない。細胞粘着様式は diffuse adherence で、その遺伝子 (*hdaA*) は 115 kb のプラスミド pO86A にコードされている。pO86A はその他に IgA プロテアーゼを産生し、enteroaggregative *E. coli* のマーカー遺伝子 *aggR* をもつ。pO157 プラスミドをもたず、エンテロヘモリジンは産生しない。志賀毒素のタイプは Stx2 で、溶原化ファージから産生される。

腸管出血性大腸菌) が出現した証拠を示している。新型病原菌出現の監視が必要である。

本研究は新潟大学医学研究助成金 (有壬基金) の助成を受けた。共同研究者: 種池郁恵, 西順一郎, 馬場知哉, 森 浩禎