

2018年10月3日

国立大学法人 東北大学大学院医学系研究科
国立大学法人 熊本大学

サルモネラが持つ巧妙な生き残り戦術を解明
- 硫黄代謝経路をターゲットとした新たな抗菌薬の開発が可能に -

【発表のポイント】

- 近年、多剤耐性化したサルモネラの世界的な拡大が深刻な問題となっている。
- サルモネラは哺乳類に存在しない特殊な経路で硫黄代謝物^{注1}を産生し、私たちの身体の防御機構の一つであるオートファジー^{注2}を抑制していることを世界で初めて発見した。
- 硫黄代謝物の合成経路を創薬ターゲットとした抗菌薬の開発が期待される。

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科 赤池孝章（あかいけ たかあき）教授らのグループは、熊本大学大学院生命科学研究部の澤智裕（さわ ともひろ）教授らとの共同研究により、多剤耐性細菌の世界的拡大が問題となっているサルモネラが、感染時に硫黄代謝物を巧妙に活用することで宿主の生体防御異常を引き起こしていることを、世界で初めて明らかにしました。本研究は、サルモネラが硫黄代謝物を利用して、宿主の防御機構の一つであるオートファジーから逃れていることを解明した画期的な発見です。今回の発見は、硫黄代謝物の合成経路をターゲットとした抗菌薬の開発に繋がることが期待されます。

本研究成果は、2018年9月6日付で、Cell Pressの「Cell Chemical Biology」に掲載されました。

本研究は、文部科学省 新学術領域研究「酸素生物学」および、科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

【研究内容】

感染症は21世紀に入ってもなお人類が克服すべき全世界共通の命題です。先進国では高齢化社会の到来により、途上国においては貧困と紛争により、細菌感染を原因とする死亡者数は増大しています。一般に、感染症の治療には抗菌薬が使用されていますが、近年の臨床現場では多剤耐性菌の出現により既存の抗菌薬が効かない感染症が深刻な問題となっており、新規の作用機序に基づく抗菌薬の開発が必要とされています。

従来、私たちの身体には細菌に対する様々な防御機構（生体防御）が存在しており、外部からの細菌感染を防いでいることが知られています。しかし、一部の病原細菌は生体防御を巧みに回避する仕組みを備えており、私たちの身体に細菌が感染・寄生して感染症が拡大する原因となっています。このため、病原細菌が備える生体防御に対する回避機構をターゲットとした新規抗菌薬の開発が期待されています。

これまでに赤池教授らのグループは、生物に備わっている硫黄代謝物^{注2}を利用した新規のエネルギー産生系（硫黄呼吸^{注3}）を世界で初めて明らかにしてきました。この硫黄呼吸は、ヒトを含む哺乳類だけでなく、病原細菌においても生命活動や感染に極めて重要な役割を果たしており、新規抗菌剤の開発のターゲットとして注目されていました。今回、赤池教授は熊本大学の澤智裕教授らとの共同研究により、食中毒やチフス症、敗血症などの重症感染症の主要な病原菌であるサルモネラが、哺乳類に存在しない特殊な経路で硫黄代謝物を産生し、それによって生体防御機構の一つであるオートファジーを積極的に抑制していることを発見しました（図1）。さらに、硫黄代謝物の合成経路を欠損させたサルモネラは感染時にオートファジーから逃れることができず、速やかに殺菌・排除されることも見いだしました（図2）。これらのことから、サルモネラは硫黄代謝物を巧みに利用し硫黄呼吸を営むだけでなく、この硫黄代謝物が病原因子として宿主の生体防御異常を起こし、感染を拡大していると考えられます。

近年、サルモネラが多剤耐性株の世界的な拡大が深刻な問題となっており、今後、病原細菌が持つ独特な硫黄代謝経路をターゲットとした、これまでにない選択性を持つ抗菌薬の開発に繋がることが期待されます。

【用語説明】

注1. 硫黄代謝物（システインパースルフィド）：側鎖にチオール基（-SH基）を持った含硫アミノ酸であるシステインに、さらに過剰な硫黄が結合したもの。

注2. オートファジー（自食作用）：細胞内のタンパク質を分解するための仕組みの一つ。酵母からヒトに至るまで真核生物に見られる機構である。細胞内での異常なタンパク質の蓄積を防いだり、栄養環境が悪化したときにタンパク質のリサイクルを行ったり、細胞質内に侵入した病原微生物

物を排除することで生体の恒常性維持に関与する。

注3. 硫黄呼吸：酸素の代わりに硫黄代謝物を利用したエネルギー産生系。一般に生物は、エネルギー源としてグルコースを利用し、酸素呼吸によってエネルギーを産生しているが、硫黄呼吸では酸素の代わりに硫黄代謝物を利用する。酸素呼吸と共に生命活動に必須な経路として知られている。

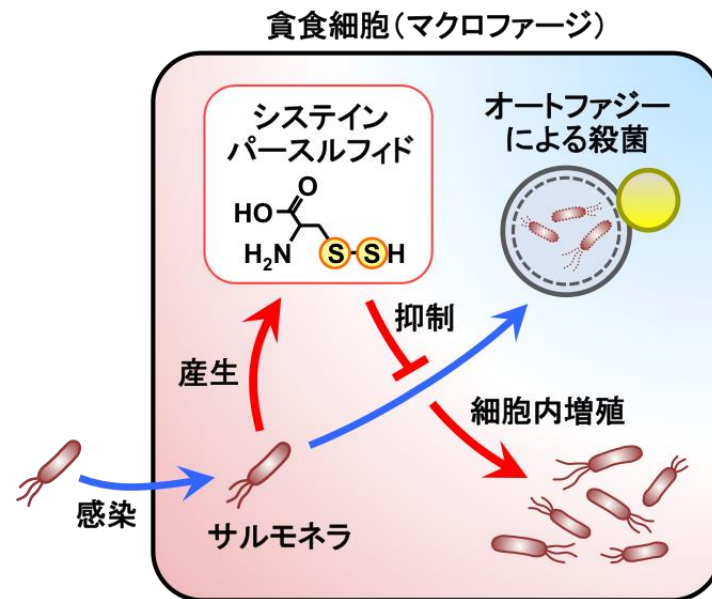


図1. 硫黄代謝物によるオートファジー抑制機構

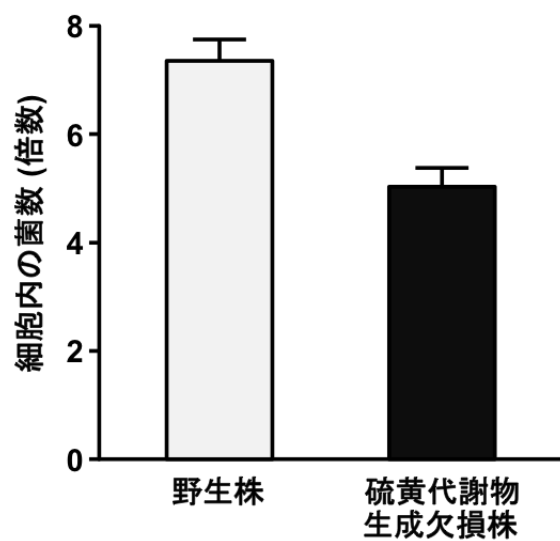


図2. 感染後のサルモネラの菌数変化

【論文題目】

(英語)

Title: Reactive Persulfides From *Salmonella* Typhimurium Downregulate Autophagy-mediated Innate Immunity in Macrophages by Inhibiting Electrophilic Signaling

Authors: Shahzada Khan, Shigemoto Fujii, Tetsuro Matsunaga, Akira Nishimura, Katsuhiko Ono, Tomoaki Ida, Khandaker Ahtesham Ahmed, Tatsuya Okamoto, Hiroyasu Tsutsuki, Tomohiro Sawa, Takaaki Akaike

(日本語)

タイトル：サルモネラ (*Salmonella* Typhimurium) が産生する活性パースルフィドは親電子シグナルを抑制することで、宿主のオートファジー誘導の抑制をもたらす

著者名：Shahzada Khan、藤井重元、松永哲郎、西村 明、小野勝彦、井田智章、Khandaker Ahtesham Ahmed、岡本竜哉、津々木 博康、澤 智裕、赤池孝章

掲載誌名：Cell Chemical Biology (in press)

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科環境医学分野

教授 赤池 孝章(あかいけ たかあき)

電話番号：022-717-8164

Eメール：takaike@med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp