

## 【総説】

*Acinetobacter baumannii* 感染症の病態と宿主免疫の関係

—新規細菌移動メカニズム “Bacterial immunity taxi” について—

鴨志田 剛

帝京大学医学部微生物学講座\*

(平成 29 年 1 月 5 日受付・平成 29 年 5 月 10 日受理)

*Acinetobacter baumannii* は、薬剤耐性獲得能が非常に高く、世界中の医療機関で、院内感染の原因菌として問題となっている。*A. baumannii* は通常は無害であるが、易感染宿主において、敗血症などを引き起こし、死亡率も高い。そのことから、宿主免疫細胞との相互作用が重要であると考えられる。細胞外増殖菌への感染防御においては、好中球が中心的役割を果たすことが知られているが、これまで *A. baumannii* とヒト末梢血好中球の相互作用に焦点を当てた研究は少ない。近年、好中球の新たな生体防御機構として、好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps : NETs) が注目されている。そこで、*A. baumannii* に対する好中球の応答性を NETs に焦点を当て解析した。その結果、好中球は緑膿菌に対しては、NETs 形成を介し感染防御に寄与することが示されたが、*A. baumannii* に対しては、NETs 形成が認められず、感染防御機構が正常に働かないため、殺菌できないことが明らかになった。さらに詳しく、好中球と *A. baumannii* の相互作用を解析したところ、*A. baumannii* は好中球の感染防御機構を回避し、逆に好中球をタクシーのように感染部位に呼び寄せ、利用し、感染拡大を引き起こす、新規細菌移動メカニズム “Bacterial immunity taxi” の可能性が示された。今後、さらに詳しい *A. baumannii* と宿主細胞との相互作用を解明し、感染制御、診断/治療に繋げることを目指している。

**Key words:** *Acinetobacter baumannii*, neutrophil, neutrophil extracellular traps (NETs), Bacterial immunity taxi, sepsis

*Acinetobacter baumannii* は薬剤耐性獲得能が非常に高く、多剤に耐性を獲得した multiple-drug resistant *Acinetobacter* (MDRA) が急速に拡がり、院内感染の原因菌として、近年世界中で問題となっている<sup>1-3)</sup>。これまでの *A. baumannii* 研究は、その大部分が耐性獲得機序や耐性菌の検出方法、抗菌薬の使用法などであり、薬剤耐性以外の病原性の理解は非常に乏しい。*A. baumannii* は通常は無害であるが、易感染宿主 (compromised hosts) において敗血症などの深刻な病態を引き起こすことから<sup>4-6)</sup>、宿主免疫細胞との相互作用が重要であると考えられる。*A. baumannii* を含む細胞外増殖菌への感染防御においては、好中球が中心的な役割を果たすことが考えられるが、これまで *A. baumannii* とヒト末梢血由来の好中球に焦点を当てた研究は数少ない。そこで本稿では、われわれの研究グループが明らかにした、新規 *A. baumannii*-好中球相互作用を中心に解説する。

### I. *Acinetobacter baumannii* 感染症の現状

*Acinetobacter* とは、a (非) cineto (運動性の) bacter (桿菌) という意味で、*Acinetobacter* 属菌は運動性の低いグラム陰性球桿菌で、自然界に広く分布する環境菌であ

る。ヒトの検査材料から分離されるブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌としては、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) に次いで頻度が高い。湿気や乾燥いずれの環境にも強い<sup>1)</sup>ため、院内施設や医療機器などに定着しやすく、院内感染の原因となりやすい<sup>1)</sup>。*Acinetobacter* 属菌は、多数の種に分類されるが、ヒトの感染症からは、*Acinetobacter baumannii* が最も高頻度で検出される<sup>7)</sup>。健康人の皮膚などからも検出され<sup>8)</sup>、通常は無害であるが、免疫力の低下した易感染宿主においては、日和見感染を引き起こす<sup>1,2)</sup>。*Acinetobacter* 感染症には、肺炎、敗血症、尿路感染症、髄膜炎などがあり、創傷部 (外科手術部位を含む) や火傷部などから感染する<sup>1,2,7)</sup>。特に、人工呼吸器装置患者に発生する人工呼吸器関連性肺炎 (ventilator-associated pneumonia : VAP) や尿路や血管の留置カテーテル汚染による感染、外科手術患者の傷口からの感染などの原因菌として重要性が指摘されている<sup>1,2,9)</sup>。また時に、ICU (Intensive Care Unit) の患者間で集団感染を引き起こすこともあり<sup>10)</sup>、医療機関では、常に注意が必要な細菌である。

\*東京都板橋区加賀 2-11-1

さらに、*A. baumannii* は *P. aeruginosa* 同様に  $\beta$ -ラクタマーゼ産生、抗菌薬の外膜透過性の不良、プラスミドなどの外来遺伝子を介した耐性獲得、バイオフィーム形成などの病原性を有しているため、薬剤耐性獲得能が非常に高い<sup>11-13)</sup>。近年、世界中の医療機関で、多剤に耐性を獲得した MDRA が急速に拡がり、メディアなどでスーパー耐性菌として取り上げられている。MDRA は、日本では MIC (minimum inhibitory concentration) イミペネム  $\geq 16 \mu\text{g/mL}$  かつ アミカシン  $\geq 32 \mu\text{g/mL}$  かつ シプロフロキサシン  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$  と定義され、JANIS (Japan Nosocomial Infection Surveillance) の調べで、2014 年の患者数は 116 人であり (*Acinetobacter* 感染症の患者数は、23,558 人)、ここ数年 100 人前後の患者数が報告されている。*A. baumannii* と同様に薬剤耐性が問題となる多剤耐性緑膿菌 (multiple-drug resistant *P. aeruginosa* : MDRP) が 2,000 人前後の患者数であるため、国内での MDRA 検出はまだまれであると言える。しかし、欧米では、MDRA の国際流行クローン international clone II (以前は European clone 2 と呼ばれていた) が蔓延しており<sup>13)</sup>、2013 年の CDC (Centers for Disease Control and Prevention) の調べでは、アメリカの MDRA 患者数は 7,300 人にも上り、死者の数は 500 人であった。患者数、死者数ともに MDRP を超え、アメリカでは MDRA の警戒レベルが上がっている。さらに問題は、耐性菌の検出率の高さであり、すべての *Acinetobacter* 感染症の患者数が 12,000 人であったことから、半数以上が薬の効かない MDRA として検出されている。国際化の進む昨今、日本国内でもいつ大規模なアウトブレイクが起こっても不思議ではない。実際に、日本でも 2010 年の帝京大学附属病院をはじめ、いくつかの医療機関でアウトブレイクを経験し、社会問題として新聞やテレビなどで多数取り上げられた。また、2014 年には 5 類定点報告疾患から 5 類全数報告疾患に変更され、国内でも注視され始めている感染症である。

## II. *Acinetobacter baumannii* の病原因子

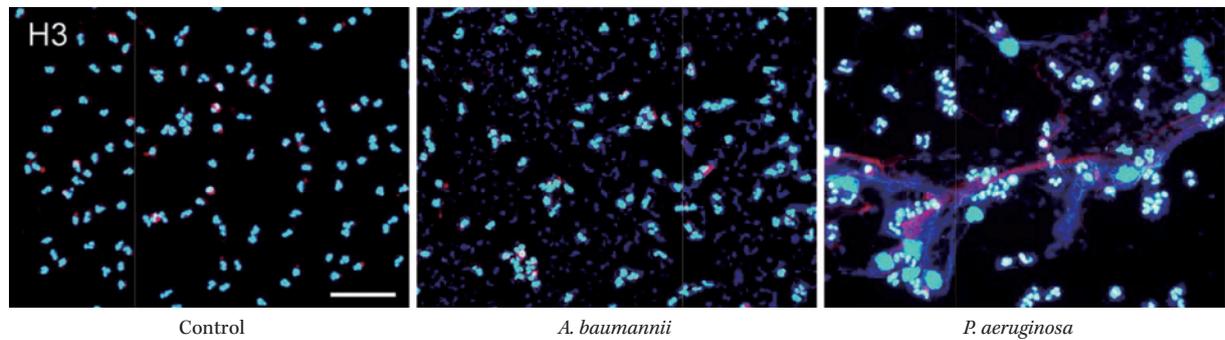
これまでに *A. baumannii* の病原因子として、莢膜やバイオフィーム形成、接着機構、鉄獲得能、分泌装置などが研究されている<sup>14-16)</sup>。そのなかでも outer membrane protein A (Omp A) は、宿主上皮細胞への接着やバイオフィーム形成などのさまざまな機能を調節することが示唆されている<sup>17-19)</sup>。最近、*A. baumannii* 肺炎モデルマウスを用いた実験において、Omp A 欠損細菌株を用いることで、マウスの死亡率が低下したことが報告された<sup>20)</sup>。また逆に、Omp A の過剰発現が *A. baumannii* 感染患者の肺炎や菌血症、死亡率の上昇に繋がる risk factor であることも示され<sup>21)</sup>、Omp A が重要な病原因子であることが明らかになった。また、生物は鉄がなければ増殖できないが、*A. baumannii* は複数の経路で鉄を獲得することができるため、過酷な環境でも生存し増殖することができる

る<sup>22,23)</sup>。この高い鉄獲得能も本菌の重要な病原因子である。さらに、宿主免疫細胞との相互作用では、莢膜形成も重要であると考えられる。異常に変異した莢膜型を有する菌株は、高病原性を示すことから、莢膜が、補体による細菌の破壊やオプソニン作用、貪食を阻害することで、宿主免疫防御からの回避に寄与していることが示唆されている<sup>24,25)</sup>。このように、*A. baumannii* は複数の潜在的な病原因子を有しているが、健常人にとっては無害である。しかし、易感染宿主においては、病態を引き起こし、死亡率も高いことから、宿主免疫細胞との相互作用が重要であることが示唆される。細胞外増殖菌への感染防御においては、好中球やマクロファージなどの貪食細胞が中心的な役割を果たすことが考えられる。これまで、マウスやゼブラフィッシュを用いた実験で、*A. baumannii* 感染時に好中球やマクロファージを除去することで、死亡率が増加したことから、好中球/マクロファージが感染防御に重要な役割を果たすことが示唆されている<sup>26-29)</sup>。

## III. *Acinetobacter baumannii* と好中球細胞外トラップ

上記したように、*A. baumannii* の感染防御において、好中球が重要な役割を果たすことが示唆されているが、多くの研究はマウスを用いた検討であり、詳しく *A. baumannii* とヒト末梢血由来の好中球の相互作用を *in vitro* で解析した研究は少ない。これまで、好中球は感染防御の最先端として、細菌の感染部位に遊走し、貪食や活性酸素の産生により病原体を殺菌すると考えられてきた<sup>30)</sup>。さらに近年、好中球が自ら、apoptosis でも necrosis でもない ETosis といわれる新たな細胞死経路で核の放出を伴う細胞死を引き起こし、好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps : NETs) と呼ばれる網目状のトラップを形成し、効率よく細菌を捕捉し、殺菌するという生体防御機構が明らかになった<sup>31-33)</sup>。これまでに、*A. baumannii* と近縁の *P. aeruginosa* に対しての生体防御機構としても、この NETs が用いられている報告がある<sup>34,35)</sup>。そこで、好中球の *A. baumannii* に対する応答性を、NETs 形成に焦点を当て検討した<sup>36)</sup>。その結果、*P. aeruginosa* で刺激することによって、好中球の核の放出、DNA と共局在するヒストンが観察され、NETs が形成されることが明らかとなった。一方で、*A. baumannii* での刺激では、NETs 形成はきわめて少ないことが示された (Fig. 1A)<sup>36)</sup>。好中球は、*P. aeruginosa* に対しては、NETs 形成や活性酸素産生を介し、生体防御に寄与するが、*A. baumannii* に対しては、NETs 形成が認められず、活性酸素産生も弱いことが示され、好中球の感染防御機構が性状に働いていないことが明らかになった。このことから、*A. baumannii* と *P. aeruginosa* に対する好中球の生体防御反応は明らかに異なることが示された。さらに驚くべきことに、*A. baumannii* は、ヒト好中球との 1 時間の共培養

(A)



(B)

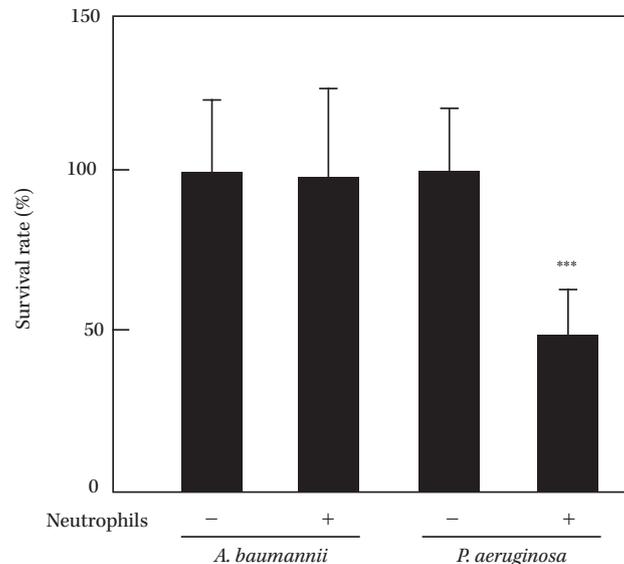


Fig. 1. The NETs formation was not observed with *Acinetobacter baumannii* stimulation (cited with modification from reference 36).

(A) Neutrophils and *A. baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa* were co-cultured for 1 h, and the cells were stained with anti-histone H3 (red). DNA was stained with DAPI (blue). Scale bar = 50  $\mu$ m. (B) Survival rate of bacteria by co-culture with neutrophils. *A. baumannii* or *P. aeruginosa* and neutrophils were co-cultured for 1 h, the surviving bacteria were counted, and the survival rate was calculated. \*\*\* $p < 0.005$  vs. neutrophils (-) *P. aeruginosa*

でほとんど殺菌されなかった (Fig. 1B)<sup>36)</sup>。

#### IV. *Acinetobacter baumannii* の好中球への接着

好中球は、*A. baumannii* 刺激によって NETs を形成せず、殺菌もできずに、生体内で一体何をしているのかという疑問が生まれた。そこで、好中球と *A. baumannii* の様子を詳しく観察した<sup>37)</sup>。その結果、*A. baumannii* と好中球を 1 時間共培養することによって、*A. baumannii* は好中球の周囲に接着して観察された (Fig. 2A)<sup>37)</sup>。この接着は、cytochalasin B によりアクチン重合を阻害し、好中球の運動や貪食を阻害しても観察された。さらに興味深いことに、同じ *Acinetobacter* 属菌の *Acinetobacter lwoffii* と *Acinetobacter calcoaceticus* は好中球に貪食され、*A. baumannii* のような好中球への接着は観察されなかった (Fig. 2B)<sup>37)</sup>。また、*A. baumannii* をヒト末梢血由来の単球/マクロファージと共培養すると、貪食され、接着は観察されなかった。これまで、*A. baumannii* は Omp A や線

毛を用い、肺や喉頭、鼻咽頭などのさまざまな上皮細胞に接着し、さらにこれら宿主細胞に浸入し、炎症反応を誘発することが報告されている<sup>17~19)</sup>。しかし、これまで宿主免疫細胞との相互作用で、われわれが観察したような特異的な好中球への接着は報告されていない。

#### V. *Acinetobacter baumannii* 刺激による好中球の生存と感染部位への遊走

次に、好中球は *A. baumannii* に接着されるが、その時の好中球の様子はどうか観察した。*P. aeruginosa* と好中球を 1 時間共培養すると、多くの好中球が細胞死を起こすが、*A. baumannii* との共培養では、細胞死はほとんど認められず、大部分の好中球が生存して観察された。さらに、細菌および共培養の培養上清への好中球の遊走能を評価したところ、好中球-*A. baumannii* 相互作用後の培養上清に、より多くの好中球が遊走した。これらの結果から、好中球は *A. baumannii* 感染部位に遊走するが、殺菌

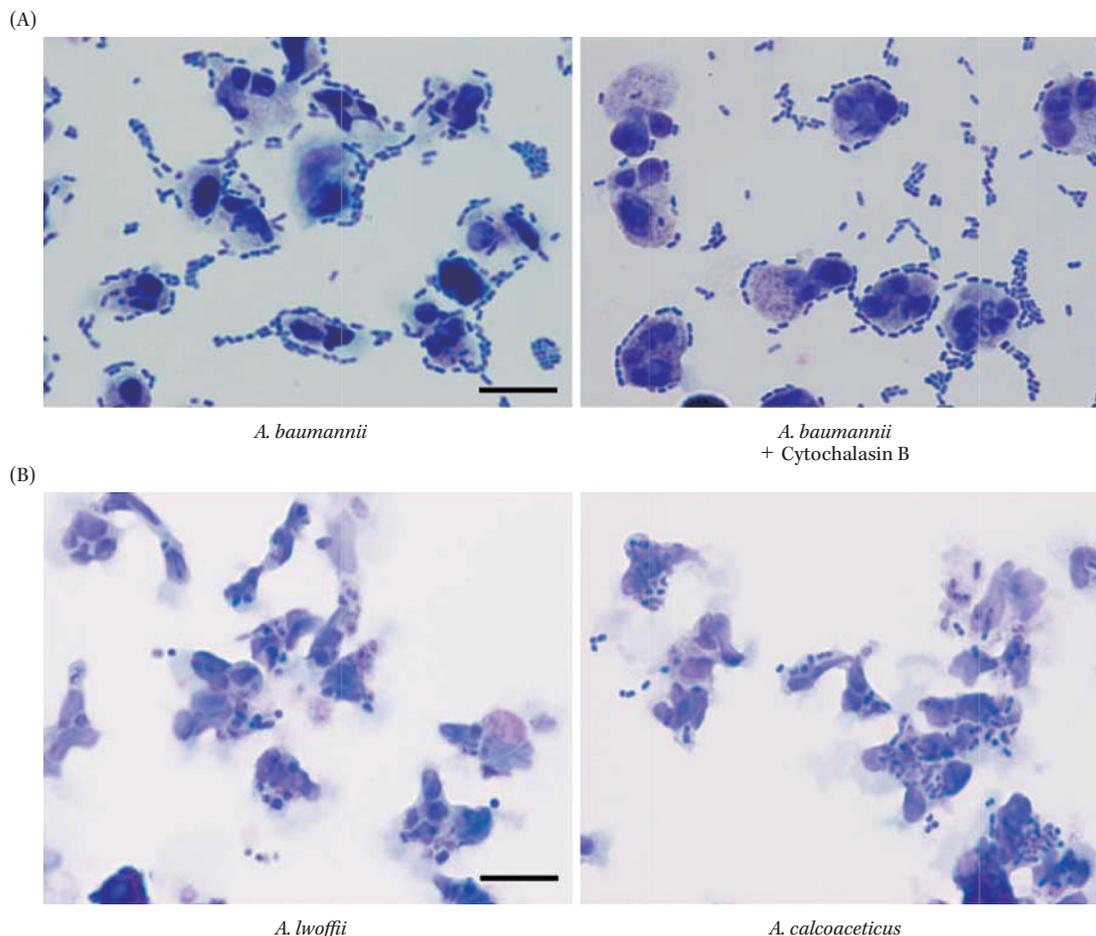


Fig. 2. *Acinetobacter baumannii* adheres to neutrophils (cited with modification from reference 37). Neutrophils and *A. baumannii* (A), *Acinetobacter lwoffii* or *Acinetobacter calcoaceticus* (B) were co-cultured for 1 h. In some experiments, we performed the assay in the presence of cytochalasin B (CB). These cells were stained with Diff-Quik. Scale bar = 10  $\mu$ m.

できず、自身も細菌によって細胞死を起こすわけでもなく、寄り添うように接着していることが示唆された。

#### VI. *Acinetobacter baumannii* 感染症と敗血症

*A. baumannii* は健常人においては無害であるが、易感染宿主においては高頻度に敗血症を引き起こし、死亡率も高い。1995~2002年のアメリカの調査で、*A. baumannii* による感染が、全血流感染中の1.3% (10位) を占め、また死亡率も34.0% (3位) と高いことが示された。さらに、ICUでの死亡率が43.4%と高く、non-ICUでは16.3%であったことから、患者の重症度に相関して予後が悪いことも示唆された<sup>38)</sup>。これら背景から、運動性の低い*A. baumannii* が免疫力の低下した患者において、呼び寄せた好中球を利用して体内を移動し、血流感染を引き起こしている可能性を考えた。

まず、ボイデンチャンバーを用いた *in vitro* 浸潤実験で、好中球および細菌の浸潤能を評価した。その結果、*A. baumannii* 刺激により、好中球の浸潤能は上昇した (Fig. 3A)<sup>37)</sup>。しかし、*P. aeruginosa* 刺激では浸潤能の増強

は認められなかった。また、*A. baumannii* 自身の浸潤能も好中球の共存により上昇し、好中球の運動能を cytochalasin B で阻害することによって、その浸潤増強は抑制された (Fig. 3B)<sup>37)</sup>。一方、*P. aeruginosa* の浸潤能は、好中球の共存の有無で変化なかった。さらに、好中球を赤色の蛍光色素、*A. baumannii* を緑色の蛍光色素で染色し、コラーゲンゲルへの3次元浸潤実験で浸潤の様子を観察したところ、コラーゲンゲルの浅い箇所では、多くの *A. baumannii* が単独で観察され、深い箇所では、好中球と一緒に観察された (Fig. 3C)<sup>37)</sup>。また、タイムラプス撮影によっても、好中球と *A. baumannii* が一緒に移動の様子を観察している。以上の結果から、*A. baumannii* は好中球に接着し、その浸潤能を増強させ、菌自身の浸潤能も好中球と一緒に浸潤/移動することで増強することが示された。

さらに、この細菌移動の分子メカニズムを解析したところ、*A. baumannii* 刺激により好中球からの interleukin (IL)-8 産生が上昇した。この IL-8 の作用を阻害すること

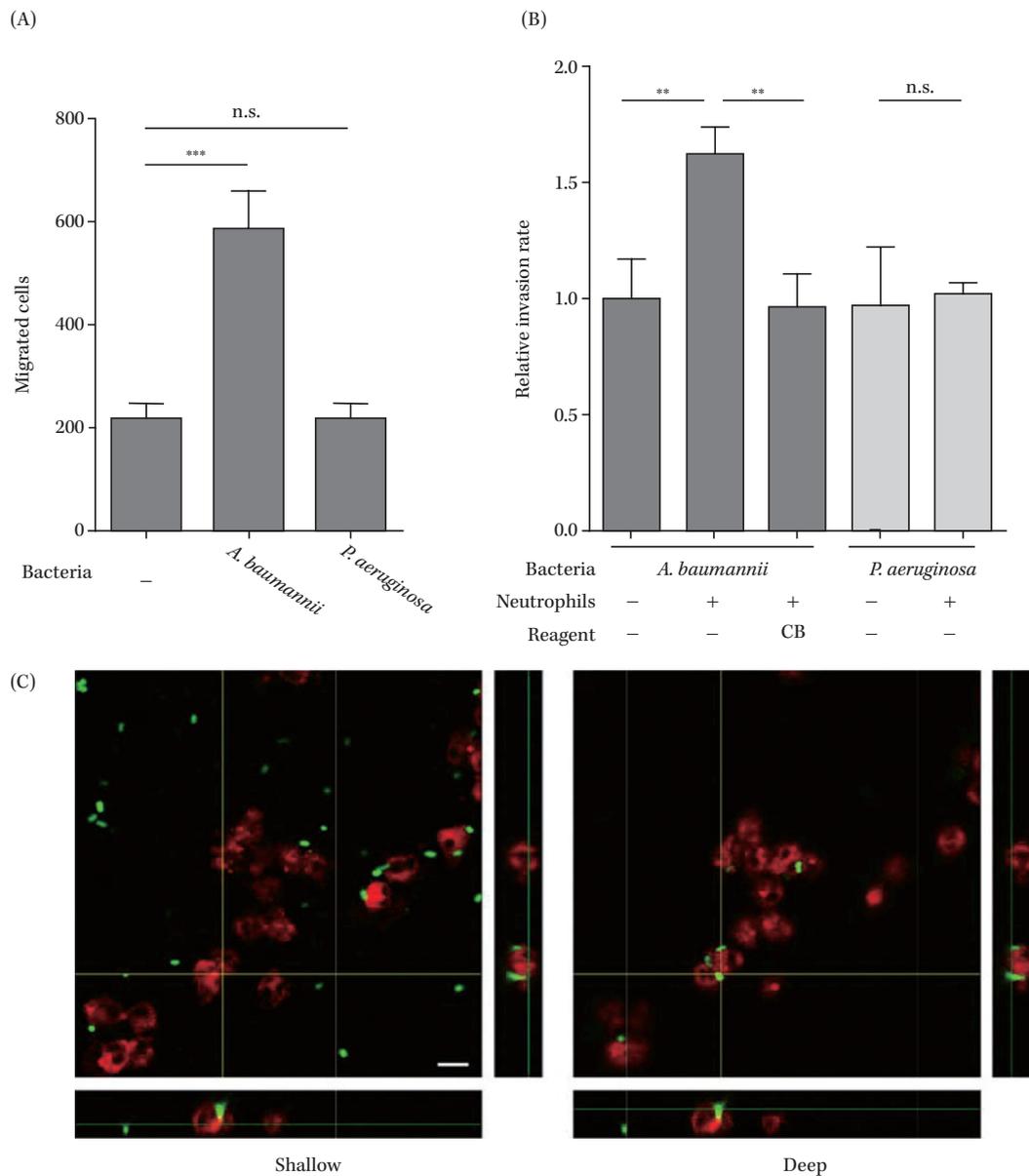


Fig. 3. Adhered neutrophils and *Acinetobacter baumannii* are transported together (cited with modification from reference 37).

The migration ability of neutrophils (A) and bacteria (B) was assessed in an *in vitro* transmigration assay. In some experiments, the infiltration of neutrophils was inhibited by cytochalasin B (CB). The invasion rate of bacteria was expressed in relation to that of the control without neutrophils (1.0). \*\*\* $p < 0.001$ , \*\* $p < 0.01$ . (C) The infiltration of neutrophils (fluorescently labeled red) and *A. baumannii* (fluorescently labeled green) together was assessed using a 3D collagen gel invasion assay. The left panel shows a shallow part of the collagen gel. The right panel shows a deep part of the collagen gel. Scale bar = 10  $\mu\text{m}$ .

によって、*A. baumannii* 刺激による好中球の浸潤増強および好中球の共存による細菌自身の浸潤能の増強も抑制された。このことから、本細菌移動メカニズムにおいてIL-8が重要な役割を果たしていることが明らかになった。

#### VII. Bacterial immunity taxi

*A. baumannii* が高頻度に血流感染や敗血症を引き起こすメカニズムの一部は、この新規 *A. baumannii*-好中球相

互作用によるものかもしれない。われわれは、*A. baumannii* が好中球の感染防御機構を回避し、逆に好中球をタクシーのように感染部位に呼び寄せ、利用し、感染拡大を引き起こす、新規細菌移動メカニズム“Bacterial immunity taxi”の可能性を示した (Fig. 4)<sup>37)</sup>。

これまで細菌感染の際、好中球は感染部位に浸潤し、そのほとんどが組織中で死に、マクロファージによって除去されると考えられてきた。しかし近年、血管外に遊

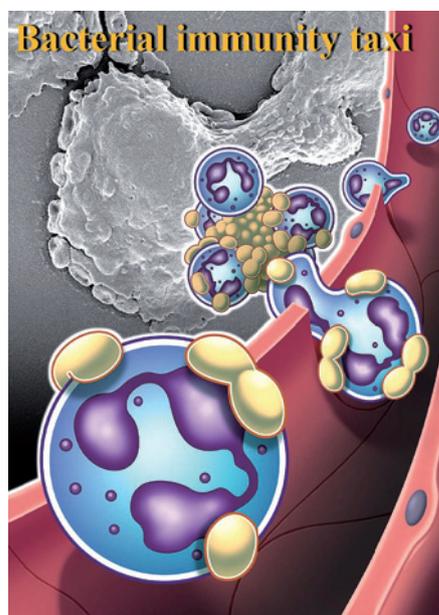


Fig. 4. An image illustrating the concept of the “Bacterial immunity taxi.” The background is a scanning electron microscopic observation of co-cultured neutrophils and *Acinetobacter baumannii* (cited with modification from reference 37).

走した好中球が、再度血管系に浸入する reverse transmigration という現象が報告された<sup>39~41)</sup>。この reverse transmigration の生理的な意義としては、好中球が細菌と戦う必要のなくなった際に、それらを保存する機構であろうと考えられているが、その詳細はまだ解明されていない。細菌の感染部位では、血管のバリアー機能も破綻しており、好中球が血管内外を行き来しやすい環境が整っている可能性も考えられる。今回、明らかになった Bacterial immunity taxi は、細菌がこの reverse transmigration という宿主免疫機構を利用し、感染拡大に利用していることが示唆された。

#### VIII. 宿主相互作用をターゲットにした感染症治療の開発への期待

最後に、感染症治療について述べたいと思う。抗菌薬の発明により、20世紀で人類が勝利したかに思えた感染症問題だが、21世紀になり、耐性菌が出現し、再び世界的な問題になっている。先の伊勢志摩サミットでも耐性菌問題は、重要議題として話し合われ、日本のみならず世界的に解決が求められている。しかし、新規抗菌薬の開発は現在暗礁に乗り上げており、このままでは、種々の耐性菌に対して有効な治療薬がなくなる可能性もある。また、これまでのような病原体をターゲットにした抗菌薬開発では、有効な抗菌薬ができて、すぐにまた耐性菌が生まれてしまい、人類と菌のいたちごっこは終わらない。上記したように、*A. baumannii* も耐性菌が問題

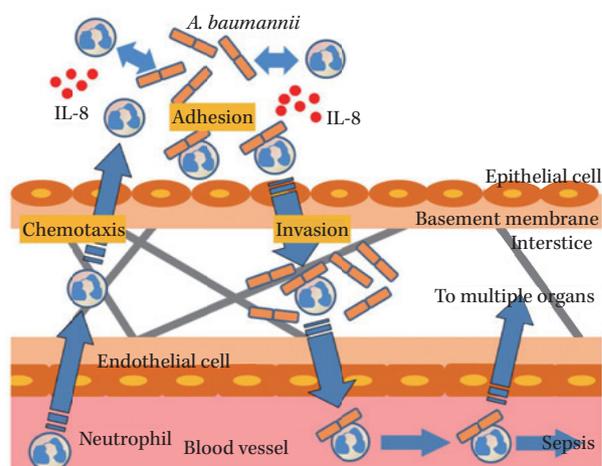


Fig. 5. Schematic image of the mechanism observed in the present study.

Neutrophils in the blood stream migrate to the *Acinetobacter baumannii* infection site (Chemotaxis). *A. baumannii* avoid the neutrophil defense, and adhere to neutrophils (Adhesion). *A. baumannii* and neutrophils infiltrate together (Invasion). *A. baumannii* appears to use neutrophils to spread itself throughout the body via activating these cells with IL-8.

となり、近い将来有効な薬剤がなくなる可能性のきわめて高い細菌である。そこで、従来の抗菌薬開発や治療戦略とは異なった視点からの新規感染症治療戦略の開発が求められている。その一つが、宿主免疫細胞との相互作用をターゲットにした感染症治療戦略ではないかと思う。本稿で述べた Bacterial immunity taxi も、十分に感染症治療戦略のターゲットになりえると思っている。例えば、Bacterial immunity taxi のステップとして、*A. baumannii* 感染部位への好中球の遊走 (Chemotaxis)、細菌と好中球の接着 (Adhesion)、好中球の感染部位から他臓器への浸潤 (Invasion) のステップは、どれも治療のターゲットになりえる (Fig. 5)。今回実験的には、IL-8 の作用を抑制することにより、好中球の移動が抑制され、同時に細菌の移動も抑制された。つまり、宿主細胞の運動を制御することで、細菌の感染拡大/発症を制御できる可能性を示唆することができた。

臨床的には、MDRA の薬物治療として、チゲサイクリンなどの薬剤が欧米では多く使用されている<sup>2,13,42)</sup>。しかし、作用機序の十分なエビデンスが得られておらず、この薬剤が抗菌作用だけでなく、細菌-免疫細胞相互作用にも影響している可能性は十分考えられる。実際、チゲサイクリンや類縁のミノサイクリンには、好中球が浸潤/移動する際に重要なタンパク分解酵素、matrix metalloprotease (MMP) の発現を抑制するという報告があり<sup>43~45)</sup>、Bacterial immunity taxi の Chemotaxis や Invasion のステップに作用することで、効果を発揮しているかもしれない。このように、細菌-宿主の相互作用に目

を向け、治療のターゲットにすることによって、これまででない感染症の新規治療戦略やドラッグリポジショニング（既存薬の適応拡大）に繋がる事が期待できる。さらに、これまでの菌自体をターゲットにした治療法とは異なるため、現在世界中で問題となっている薬剤耐性菌の出現も抑制できる可能性もある。

### IX. おわりに

近年、感染症分野において、薬剤耐性菌が蔓延し、医療現場では直近の問題となっている。それに伴い、感染症研究も耐性菌が中心となり、その検出方法や耐性獲得機序、抗菌薬の使用法ばかりが注目されている。もちろん、耐性菌の研究は非常に重要で、推し進めなくてはいけない研究課題であると思う。しかし、耐性菌研究だけでは、これら問題の根本的な解決にはいたらない。耐性菌や耐性に関する病原性だけに注目するのではなく、細菌の本来もっているさまざまな病原性や宿主との相互作用に注目し、基礎的な研究を行うことによって、これまでとは違った視点からの感染症制御の開発に繋がるのではないかと考えている。

また、他分野の視点から感染症の研究を行うことも重要であると考えている。本稿で述べた Bacterial immunity taxi も、がんと宿主細胞の相互作用の視点から研究を行った。近年、がん細胞は、単独で存在しているのではなく、周囲の宿主細胞や環境も含めてがんとして存在しており、がんを理解するためには、がん微小環境 (tumor microenvironment) の理解が必要不可欠であると考えられている。それら研究のなかから、がん細胞が周囲の線維芽細胞 (cancer-associated fibroblasts : CAFs) やマクロファージ (tumor-associated macrophages : TAMs) などの浸潤能が高い細胞に先導されて浸潤/転移する現象が明らかになった<sup>46-48)</sup>。今回の Bacterial immunity taxi は、まさに細菌もがん細胞のような振る舞いをするのではないかと発案し、研究を行い、発見した現象である。

今後も、基礎的かつ多分野的な視点から細菌および宿主細胞の生命現象を理解することを目指し、研究を進めたい。そこで得られた新しい知見が、感染症、ひいてはさまざまな分野の治療や診断に生かされることを期待し、研究に励みたい。

### 謝辞

本研究は、主に帝京大学医学部微生物学講座 斧康雄主任教授の研究室で行った。教室員の先生方の研究協力を深く感謝いたします。また、本稿を執筆するにあたり、イラストを描いていただいた漫画家と一ちか氏 (中村雄一) にもこの場を借りて感謝申し上げます。最後に、いつも私を支えてくれた両親と、妻 友理に心から感謝します。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

### 文 献

- 1) Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H: An increasing threat in hospitals: Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5: 939-51
- 2) Munoz-Price L S, Weinstein R A: *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med* 2008; 358: 1271-81
- 3) Maragakis L L, Perl T M: *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1254-63
- 4) Cisneros J M, Rodriguez-Bano J: Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 687-93
- 5) Wisplinghoff H, Paulus T, Lugenheim M, Stefanik D, Higgins P G, Edmond M B, et al: Nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis* in the United States. *J Infect* 2012; 64: 282-90
- 6) Leao A C, Menezes P R, Oliveira M S, Levin A S: *Acinetobacter* spp. are associated with a higher mortality in intensive care patients with bacteremia: A survival analysis. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 386
- 7) Bergogne-Berezin E, Towner K J: *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 148-65
- 8) Chu Y W, Leung C M, Houang E T, Ng K C, Leung C B, Leung H Y, et al: Skin carriage of *acinetobacters* in Hong Kong. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2962-7
- 9) Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernandez-Hinojosa E, Aldabo-Pallas T, Cayuela A, Marquez-Vacaro J A, et al: *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: Epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* 2005; 31: 649-55
- 10) Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, Akova M, Cisneros J M, De Waele J, et al: Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. *Intensive Care Med* 2015; 41: 2057-75
- 11) Livermore D M, Woodford N: The beta-lactamase threat in *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. *Trends Microbiol* 2006; 14: 413-20
- 12) Bennett P M: Plasmid encoded antibiotic resistance: Acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *Br J Pharmacol* 2008; 153 (Suppl1): S347-57
- 13) Peleg A Y, Seifert H, Paterson D L: *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 538-82
- 14) Wong D, Nielsen T B, Bonomo R A, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B: Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections: A Century of Challenges. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30: 409-47
- 15) McConnell M J, Actis L, Pachon J: *Acinetobacter baumannii*: Human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS Microbiol Rev* 2013; 37: 130-55
- 16) Weber B S, Hennon S W, Wright M S, Scott N E, de Berardinis V, Foster L J, et al: Genetic Dissection of

- the Type VI Secretion System in *Acinetobacter* and Identification of a Novel Peptidoglycan Hydrolase, TagX, Required for Its Biogenesis. *MBio* 2016; 7: pii: e01253-16
- 17) Gaddy J A, Tomaras A P, Actis L A: The *Acinetobacter baumannii* 19606 OmpA protein plays a role in biofilm formation on abiotic surfaces and in the interaction of this pathogen with eukaryotic cells. *Infect Immun* 2009; 77: 3150-60
  - 18) Choi C H, Lee J S, Lee Y C, Park T I, Lee J C: *Acinetobacter baumannii* invades epithelial cells and outer membrane protein a mediates interactions with epithelial cells. *BMC Microbiol* 2008; 8: 216
  - 19) Mortensen B L, Skaar E P: Host-microbe interactions that shape the pathogenesis of *Acinetobacter baumannii* infection. *Cell Microbiol* 2012; 14: 1336-44
  - 20) Schweppe D K, Harding C, Chavez J D, Wu X, Ramage E, Singh P K, et al: Host-microbe protein interactions during bacterial infection. *Chem Biol* 2015; 22: 1521-30
  - 21) Sánchez-Encinales V, Álvarez-Marín R, Pachón-Ibáñez M E, Fernández-Cuenca F, Pascual A, Garnacho-Montero J, et al: Overproduction of Outer Membrane Protein A by *Acinetobacter baumannii* as a Risk Factor for Nosocomial Pneumonia, Bacteremia, and Mortality Rate Increase. *J Infect Dis* 2017; 215: 966-74
  - 22) Mortensen B L, Skaar E P: The contribution of nutrient metal acquisition and metabolism to *Acinetobacter baumannii* survival within the host. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 3: 95
  - 23) Gaddy J A, Arivett B A, McConnell M J, Lopez-Rojas R, Pachon J, Actis L A: Role of acinetobactin-mediated iron acquisition functions in the interaction of *Acinetobacter baumannii* strain ATCC 19606 T with human lung epithelial cells, *Galleria mellonella* caterpillars, and mice. *Infect Immun* 2012; 80: 1015-24
  - 24) Russo T A, Luke N R, Beanan J M, Olson R, Sauberman S L, MacDonald U, et al: The K1 capsular polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* strain 307-0294 is a major virulence factor. *Infect Immun* 2010; 78: 3993-4000
  - 25) Geisinger E, Isberg R R: Antibiotic modulation of capsular exopolysaccharide and virulence in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Pathog* 2015; 11: e1004691
  - 26) van Faassen H, KuoLee R, Harris G, Zhao X, Conlan J W, Chen W: Neutrophils play an important role in host resistance to respiratory infection with *Acinetobacter baumannii* in mice. *Infect Immun* 2007; 75: 5597-608
  - 27) Breslow J M, Meissler J J Jr, Hartzell R R, Spence P B, Truant A, Gaughan J, et al: Innate immune responses to systemic *Acinetobacter baumannii* infection in mice: neutrophils, but not interleukin-17, mediate host resistance. *Infect Immun* 2011; 79: 3317-27
  - 28) Bhuiyan M S, Ellett F, Murray G L, Kostoulias X, Cerqueira G M, Schulze K E, et al: *Acinetobacter baumannii* phenylacetic acid metabolism influences infection outcome through a direct effect on neutrophil chemotaxis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113: 9599-604
  - 29) Qiu H, KuoLee R, Harris G, Van Rooijen N, Patel G B, Chen W: Role of macrophages in early host resistance to respiratory *Acinetobacter baumannii* infection. *PLoS One* 2012; 7: e40019
  - 30) Nathan C: Neutrophils and immunity: Challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 173-82
  - 31) Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss D S, et al: Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303: 1532-5
  - 32) Wartha F, Henriques-Normark B: Etosis: A novel cell death pathway. *Sci Signal* 2008; 1: pe25
  - 33) Brinkmann V, Zychlinsky A: Neutrophil extracellular traps: Is immunity the second function of chromatin? *J Cell Biol* 2012; 198: 773-83
  - 34) Rada B, Jendrysik M A, Pang L, Hayes C P, Yoo D G, Park J J, et al: Pyocyanin-enhanced neutrophil extracellular trap formation requires the nadph oxidase. *PLoS One* 2013; 8: e54205
  - 35) Floyd M, Winn M, Cullen C, Sil P, Chassaing B, Yoo D G, et al: Swimming Motility Mediates the Formation of Neutrophil Extracellular Traps Induced by Flagellated *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS Pathog* 2016; 12: e1005987
  - 36) Kamoshida G, Kikuchi-Ueda T, Tansho-Nagakawa S, Nakano R, Nakano A, Kikuchi H, et al: *Acinetobacter baumannii* escape from neutrophil extracellular traps (nets). *J Infect Chemother* 2015; 21: 43-9
  - 37) Kamoshida G, Tansho-Nagakawa S, Kikuchi-Ueda T, Nakano R, Hikosaka K, Nishida S, et al: A novel bacterial transport mechanism of *Acinetobacter baumannii* via activated human neutrophils through interleukin-8. *J Leukoc Biol* 2016; 100: 1405-12
  - 38) Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent S M, Seifert H, Wenzel R P, Edmond M B: Nosocomial bloodstream infections in us hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-17
  - 39) Buckley C D, Ross E A, McGettrick H M, Osborne C E, Haworth O, Schmutz C, et al: Identification of a phenotypically and functionally distinct population of long-lived neutrophils in a model of reverse endothelial migration. *J Leukoc Biol* 2006; 79: 303-11
  - 40) Woodfin A, Voisin M B, Beyrau M, Colom B, Caille D, Diapouli F M, et al: The junctional adhesion molecule jam-c regulates polarized transendothelial migration of neutrophils in vivo. *Nat Immunol* 2011; 12: 761-9
  - 41) Kolaczowska E, Kubes P: Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 159-75
  - 42) Rice L B: Challenges in identifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (Suppl 2): S100-5
  - 43) Yao J S, Chen Y, Zhai W, Xu K, Young W L, Yang G Y: Minocycline exerts multiple inhibitory effects on vascular endothelial growth factor-induced smooth muscle cell migration: the role of ERK1/2, PI3K, and matrix metalloproteinases. *Circ Res* 2004; 95: 364-71
  - 44) Xiao O, Xie Z L, Lin B W, Yin X F, Pi R B, Zhou S Y:

- Minocycline inhibits alkali burn-induced corneal neovascularization in mice. *PLoS One* 2012; 7: e41858
- 45) Simonetti O, Cirioni O, Lucarini G, Orlando F, Ghiselli R, Silvestri C, et al: Tigecycline accelerates staphylococcal-infected burn wound healing through matrix metalloproteinase-9 modulation. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 191-201
- 46) Gaggioli C, Hooper S, Hidalgo-Carcedo C, Grosse R, Marshall J F, Harrington K, et al: Fibroblast-led collective invasion of carcinoma cells with differing roles for RhoGTPases in leading and following cells. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 1392-400
- 47) Kamoshida G, Matsuda A, Sekine W, Mizuno H, Oku T, Itoh S, et al: Monocyte differentiation induced by co-culture with tumor cells involves RGD-dependent cell adhesion to extracellular matrix. *Cancer Lett* 2012; 315: 145-52
- 48) Kamoshida G, Matsuda A, Miura R, Takashima Y, Katsura A, Tsuji T: Potentiation of tumor cell invasion by co-culture with monocytes accompanying enhanced production of matrix metalloproteinase and fibronectin. *Clin Exp Metastasis* 2013; 30: 289-97

## Infection by *Acinetobacter baumannii* and host immunity

A novel bacterial transport mechanism "Bacterial immunity taxi"

Go Kamoshida

Department of Microbiology and Immunology, Teikyo University School of Medicine, 2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo, Japan

Hospital-acquired infections due to *Acinetobacter baumannii* have become problematic because of high rates of drug resistance. *A. baumannii* is usually harmless, but it causes sepsis resulting in a high mortality rate in compromised hosts. Therefore, we must consider its interaction with host cells to understand diseases resulting from *A. baumannii* infection. Neutrophils play a critical role in infective protection against the extracellular growth of bacteria. However, their interactions with *A. baumannii* remain largely unknown. Recently, a new biological defense mechanism called neutrophil extracellular traps (NETs) has been attracting attention. In the present study, we investigated the responsiveness of human neutrophils to *A. baumannii* focusing on NET formation. The results demonstrated that infective protection against *Pseudomonas aeruginosa* via NETs formation was observed, but for *A. baumannii* NETs formation did not occur. It seems that the innate infective protection against *A. baumannii* does not work normally and this bacterium was not killed by neutrophils. To elucidate the interactions between *A. baumannii* and neutrophils, we performed a more detailed analysis. *A. baumannii* seems to spread throughout the body by calling and hijacking neutrophils like a taxi; therefore, the mechanism behind this novel bacterial transport will be referred to as the "Bacterial immunity taxi." In the future, we aim to clarify in more detail the interactions between *A. baumannii* and host cells, and hopefully thus identify infection control, diagnosis and treatment.