

第12回日本化学療法学会東日本支部支部長賞受賞論文概要

タイトル：トランスグリコシラーゼ遺伝子の欠損は*mecA*非依存的にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の β -ラクタム感性化を誘導する

著者名：Anne-Aurelie Lopes¹⁾，吉井 悠^{1,2)}，山田聡美¹⁾，永倉茉莉¹⁾，金城雄樹^{1,3)}，水之江義充^{1,3)}，奥田賢一^{1,3)}

著者所属：¹⁾東京慈恵会医科大学細菌学講座

²⁾同 内科学講座呼吸器内科

³⁾同 バイオフィーム研究センター

発表年月日：2020年10月23日（金）第67回日本化学療法学会東日本支部総会

（下記論文に一部の内容を追加して発表を行った）

掲載雑誌名・巻号：Antimicrob Agents Chemother 2019; 63(12): e01277-19. doi: 10.1128/AAC.01277-19

【背景・目的】黄色ブドウ球菌は市中感染および院内感染の原因菌であり、ときに重篤な感染症を引き起こす。細菌の溶菌性トランスグリコシラーゼ（LT）は、さまざまな細胞機能や表現型に関与していることが報告されている。LTはペプチドグリカンの糖鎖を構成するN-アセチルムラミン残基とN-アセチルグルコサミン残基の間の β -1,4-グリコシド結合を切断することで、細胞分裂や細胞壁の恒常性維持を担う酵素である。黄色ブドウ球菌においては、IsaAとSceDの2つのLTが細胞外に産生されることが知られている。いくつかの細菌種において、LTは細胞分裂だけでなくバイオフィーム形成や抗菌薬耐性などにも関与することが報告されているが、黄色ブドウ球菌のLTについては知見が乏しい。本研究では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）のバイオフィーム形成と β -ラクタム系抗菌薬耐性におけるIsaAとSceDの関与について明らかにするために以下の検討を行った。

【方法】MRSAのLTをコードする*isaA*と*sceD*の各遺伝子について遺伝子破壊株およびプラスミド相補株を構築し、それぞれの株のバイオフィーム形成能と抗菌薬感受性を評価した。バイオフィーム形成能は96ウェルプレートに形成させたバイオフィームをクリスタルバイオレットにより染色し、吸光度を測定することで定量的に評価した。抗菌薬感受性は微量液体希釈法により最小発育阻止濃度を求めることで評価した。

【結果・考察】3つのMRSA臨床分離株について*isaA*と*sceD*の遺伝子欠損株を作製し、各株のバイオフィーム形成量を調べたところ、すべての株において*isaA*の欠損によりバイオフィーム形成量は有意に低下し、プラスミドによる*isaA*の相補によって野生株と同等まで回復した。これらの結果から、黄色ブドウ球菌の2つのLTのうち特にIsaAがバイオフィーム形成に関与することが示された。次に各株の抗菌薬感受性を調べたところ、*isaA*欠損株では β -ラクタムに対する耐性が野生株と比較して著しく低下しており、*isaA*欠損株に対するオキサシリンの最小発育阻止濃度は野生株の1/256~1/64であった。一方で、*sceD*欠損株の β -ラクタムに対する耐性は野生株と同等であった。*isaA*欠損株において低下した β -ラクタム耐性は、*isaA*のプラスミド発現によって相補された。また、MRSAにおける主要な耐性因子である*mecA*を*isaA*欠損株においてプラスミドから過剰発現させても、 β -ラクタム耐性に影響を与えなかった。よって、*isaA*欠損株においては*mecA*の発現レベルにかかわらず β -ラクタム感性化が誘導されるものと考えられる。細胞壁関連因子であるIsaAの欠損が β -ラクタム感性化につながる分子メカニズムを明らかにするためには、さらなる解析が必要である。以上の結果は、IsaAがMRSA感染症の難治化要因であるバイオフィーム形成や β -ラクタム耐性を制御するうえでの標的となることを示唆している。バイオフィーム形成と β -ラクタム耐性におけるIsaAの役割をより深く理解することで、黄色ブドウ球菌感染症の新たな治療戦略の開発につながる可能性があると考えられる。