

A群レンサ球菌の上皮バリア突破機構

A群レンサ球菌（group A streptococci: GAS）はヒトの咽頭炎や膿痂疹の起因菌として知られるが、時として、軟部組織壊死や多臓器不全を伴う劇症型レンサ球菌感染症（STSS）を惹起する。STSSのような侵襲性疾患は、物理バリアである上皮細胞層を突破したGASが宿主組織内に侵入し、増殖することにより発症すると考えられている。また、咽頭炎や膿痂疹などの局所性化膿性疾患の病態から、宿主上皮の細胞間接着障害がGASの感染成立に重要であると推測される。現在に至るまで、GASの組織侵入機構と上皮細胞間接着因子の関連性は完全には解明されていない。

我々の研究グループはGASの上皮バリア突破に関与する新たな細菌因子の同定とその機能に関する解析を進めてきた。その結果、溶血を担うストレプトリジンS (SLS)を含む複数の因子がGASの上皮バリア突破に重要であることを明らかにした。また、上皮バリア突破時に、上皮細胞間の接着分子であるオクルディンやE-カドヘリンの分解が不可逆的に起こることを見出した。さらに、この分解には、宿主細胞内のカルシウムにより活性化されるシステインプロテアーゼであるカルパインが関与することを明らかにした。

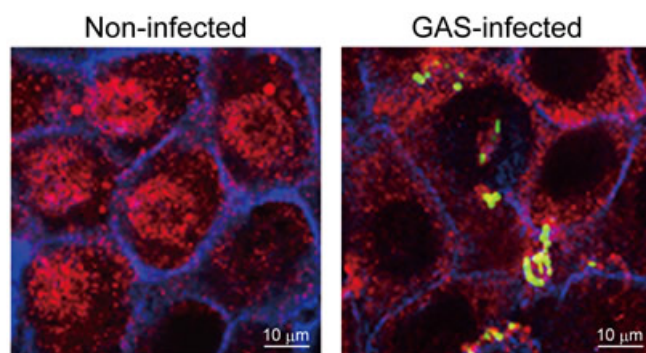


図1 GAS感染は細胞膜部位へのカルパインの移行を誘導する。

Caco-2細胞にEGFP発現GAS（緑）を6時間感染させた。

E-カドヘリン（青）は抗E-カドヘリン抗体およびAlexa Fluor 647標識抗体で染色した。

カルパイン（赤）は抗カルパイン抗体およびAlexa Fluor 594標識抗体で染色した。

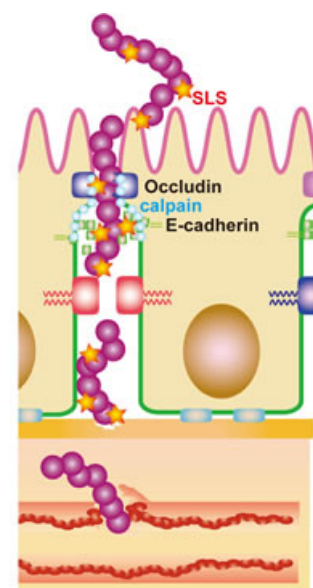


図2 推定されるGASの上皮バリア突破機構

今後の課題として、GAS感染初期段階において、カルパインの活性化を誘導するシグナル伝達機構を明らかにすることを目標としている。このカスケードを明確にすることで、GAS感染症および類似疾患を示す感染症の病態発症および重篤化を抑制する治療薬の開発につながると考えている。