

Association of two-component systems-ABC transporters with the susceptibility to bacitracin and various bacteriocins in *Staphylococcus aureus*

黄色ブドウ球菌におけるバシトラシンおよびバクテリオシン感受性と二成分制御系-ABC トランスポーターとの関連性

Yuuma Yoshida 2012

/Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Field of Oral and Maxillofacial Rehabilitation, Course of Advanced Therapeutics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

<概要>

黄色ブドウ球菌は化膿性疾患、食中毒など種々の疾患を引き起こす病原性細菌である。近年、細菌特有の環境適応機構である二成分制御系 (TCS) の抗菌剤耐性への関与が報告されているが、その多くは詳細な機能が明らかにされていない。そこでメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 臨床分離株である MW2 野生株を用い、必須遺伝子である *vicR* を除く全ての TCS (15 組) 破壊株を相同性組み換え法により作製し、種々の抗菌剤感受性を網羅的に評価した。抗菌剤感受性に変化が認められた TCS に関連する ABC トランスポーター遺伝子破壊株を作製し、抗菌剤感受性を検証した。TCS の ABC トランスポーター発現に及ぼす影響については定量性 PCR 法を用いて検証した。次に種々のバクテリオシン産生菌を用いて TCS 及び ABC トランスポーター遺伝子破壊株における感受性の変化を検証した。さらにバクテリオシン産生株と黄色ブドウ球菌との共培養試験を行い、TCS 遺伝子破壊株の生存率について検証した。

その結果、

- 1、TCS 遺伝子破壊株と種々の抗菌剤における網羅的感受性試験の結果、一つの TCS (BceRS) 破壊株において細胞壁合成阻害剤であるバシトラシン (BC) 感受性が増大した。
- 2、BC 感受性において BceRS 直下の遺伝子を含む 2 組の ABC トランスポーター (*bceAB, vraDE*) 破壊株でバシトラシン (BC) 感受性が増大した。
- 3、BC 作用時の遺伝子発現解析により BceRS を介した *bceAB* および *VraSR* の発現誘導による BC 耐性機構が明らかになった。
- 4、種々のバクテリオシンとの網羅的感受性試験において、BceRS, ApsRS および *VraSR* の 3 つの TCS 破壊株でランチオニン構造を有する Class I バクテリオシン感受性が増大した。
- 5、Class I バクテリオシン作用時の遺伝子発現解析により、BceRS は *bceAB* および *vraDE*, ApsRS は直下の ABC トランスポーター遺伝子 *vraFG* を各々制御し耐性を持つことが明らかになった。
- 6、黄色ブドウ球菌と Class I バクテリオシン産生菌を共培養した場合、3 つの TCS 破壊株では野生株に比べ生存率が減少した。特に BceRS 破壊株においては著しい生存率の低下を認めた。

本研究により、黄色ブドウ球菌における BceRS を介した抗菌物質耐性システムが明らかになった。また BceRS は BC のみならず、Class I バクテリオシン全般の耐性に関与することが示された。さらに Class I バクテリオシン耐性には BceRS を含む 3 組の TCS が耐性に関与することが明らかになった。他菌との共培養において、BceRS は黄色ブドウ球菌の生存率に大きく影響することが示され、本耐性システムは、細菌の生体内定着において重要な役割を果たすことが考えられる。

本研究は、黄色ブドウ球菌において未解析であった TCS の役割を検討したものであり、生体への感染および細菌間の共存に関与することを示した。