

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 齊藤 祐樹

本研究は、薬剤耐性化した黄色ブドウ球菌（MRSA）が獲得した遺伝子領域から自身の病原性を抑制する遺伝子を同定し、その機能解析をおこなったものである。

MRSAはその発見以来、院内感染し、日和見感染症を引き起こす点で問題となってきた。しかし近年になり、市中において健常人に感染症を引き起こす高病原性 MRSA（市中感染型 MRSA）が社会的問題になっている。市中感染型 MRSA の高病原性の原因は、外毒素の高発現によるとされているが、これを導く分子メカニズムは不明であった。本研究は、MRSA の病原性の違いを導く分子機構の解明を目指したものである。

申請者は病原性の違いを説明する遺伝子を同定するにあたり、MRSA が獲得した遺伝子領域である *SCCmec* 領域に着目した。*SCCmec* 領域には薬剤耐性遺伝子のほか複数の遺伝子がコードされている。市中感染型 MRSA が持つ *SCCmec* 領域を病院分離型 MRSA の *SCCmec* 領域と比較すると数カ所の遺伝子領域を欠損していることから、申請者は、病院分離型 MRSA の *SCCmec* 領域に自身の病原性を抑制する遺伝子がコードされていると考え、遺伝子の同定と機能解析に着手した。

申請者は、既に所属研究室において病原性の抑制に寄与する遺伝子領域として見いだされていた F 領域に着目した。その結果、病原性を抑制する機能を担う遺伝子として *psm-mec* 遺伝子を同定した。*psm-mec* 遺伝子の導入によって、毒素 PSM α の産生が抑制されることを見いだした。さらに、PSM α の産生を抑制する機能は、*psm-mec* 遺伝子に終止コドン変異を導入しても保持されていることが判明した。以上の結果より、*psm-mec* 遺伝子の転写産物が PSM α の産生を抑制し、病原性を抑制する機能を持つことが明らかとなった。

申請者は次に、*psm-mec* RNA が PSM α の産生を抑制するメカニズムの解明を試みた。その結果、*psm-mec* RNA が転写因子 AgrA の翻訳段階を抑制し、*psm* 遺伝子の転写を抑制することを明らかにした。さらに、*psm-mec* RNA は *agrA* mRNA と特異的に結合することを明らかにした。この時、結合を阻害する変異の導入により、*psm-mec* RNA 依存の PSM α 産生の抑制能が減弱することを見出した。以上の結果より、*psm-mec* RNA は *agrA* mRNA と結合し、AgrA タンパク質への翻訳を抑制することで PSM α の産生を

抑制していることが示唆された。

申請者は次に、臨床で分離される株が内在的に持つ *psm-mec* 遺伝子が病原性の抑制に機能しているかについて検討した。MRSA の臨床分離株の中で *psm-mec* 遺伝子に変異や欠損が生じている株は、野生型の *psm-mec* 遺伝子を持つ MRSA に比べて PSM α の産生能が上昇していることを見いだした。さらに、*psm-mec* 遺伝子の欠損株において AgrA タンパク質および PSM α の発現量が上昇し、マウスに対する病原性が上昇する株を同定した。これらの結果から、病院分離型 MRSA は *psm-mec* 遺伝子を持つために病原性が抑制されており、*psm-mec* 遺伝子の変異や欠損が高病原性を導いていることが示唆された。

申請者は次に、*psm-mec* 遺伝子以外の病原性抑制遺伝子の検索をおこなった。*psm-mec* 遺伝子の周辺領域であり、市中感染型 MRSA において欠損している遺伝子に着目した。その結果、*psm-mec* 遺伝子欠損株からさらに *mecR2* 遺伝子を欠損すると PSM α の産生能が上昇する株を見いだした。この結果から、*mecR2* 遺伝子も病原性抑制遺伝子であることが示唆された。

以上、本研究では病院分離型 MRSA の SCC*mec* 領域に特徴的な遺伝子群から、*psm-mec* 遺伝子および *mecR2* 遺伝子を病原性抑制遺伝子として同定した。そして、*psm-mec* 遺伝子が AgrA の翻訳を抑制すること、ならびに MRSA の病原性を規定する遺伝子であることを明らかにした。SCC*mec* 領域から病原性抑制遺伝子を同定し、その変異や有無によって MRSA の病原性の違いが導かれていることを示したのは本研究が初めてである。これは、MRSA が持つ病原性制御機構について新たな視点を加えることとなり、生物系薬学および微生物学に貢献するところが大きく、博士（薬学）に値すると判断した。