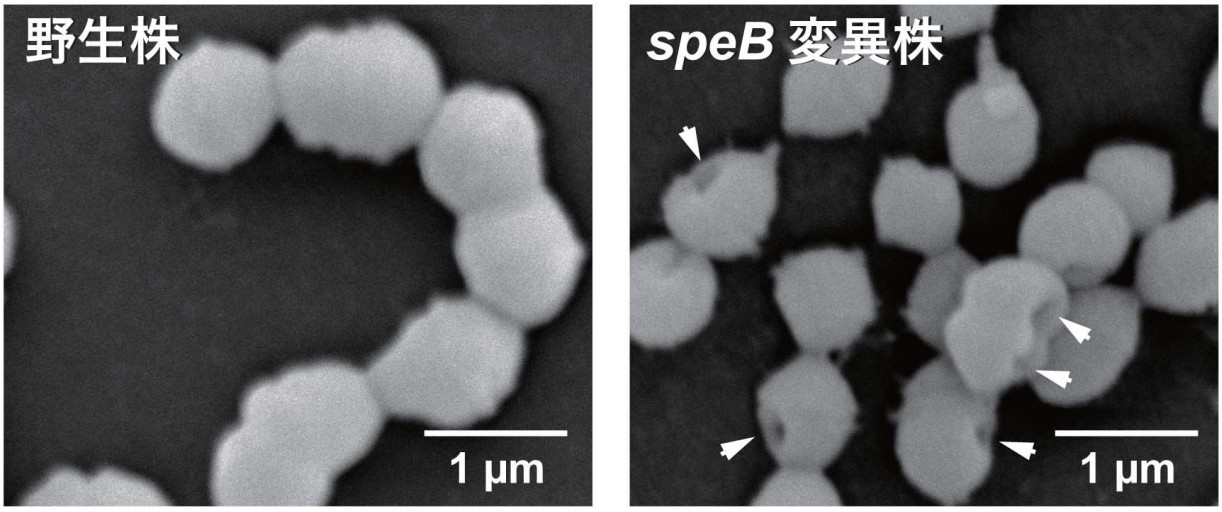
化膿レンサ球菌のシステインプロテアーゼ SpeBによるヒト補体免疫回避機構

化膿レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*) はヒト口腔や鼻腔から飛沫感染し，咽頭炎や膿痂疹などの比較的侵襲性の低い疾患から，壊死性筋膜炎や毒素性ショック症候群 (streptococcal toxic shock syndrome；STSS) と呼ばれる重篤な感染症に至るまで幅広い病態を引き起こす．同疾患の治療ではペニシリン系抗菌薬が主に用いられる．一方，ヒト補体制御因子のひとつであるC1 esterase inhibitor（C1-INH）を補助療法としてSTSS患者に投与し，症状が軽減した症例が報告されている．C1-INH欠損症とSTSS患者の症状には類似点がみられるが，STSS患者に対するC1-INH製剤の作用機序について不明な点が多い．そこで本研究では，化膿レンサ球菌の病原因子および C1-INHを含むヒト補体免疫系との相互作用を解析し，感染メカニズムとの関連を検討した．

S. pyogenes が産生する既知のプロテアーゼの組換え体をヒト血清と反応させたところ，主要な細胞壁分泌型システインプロテアーゼであるstreptococcal pyrogenic exotoxin B (SpeB) がC1-INHに対して高い分解能を示した．次に，10種のM血清型の*S. pyogenes* 株の培養上清画分をヒト血清と反応させ，各菌株におけるSpeB産生量とC1-INH分解能を比較した結果，SpeB産生量とC1-INH分解活性に相関が認められた．また，エドマン分解法を用いた解析より，SpeBはC1-INHのIle49とSer50間およびVal127とThr128間を分解することが明らかになった．さらに，SpeB組換え体と種々の補体関連因子をそれぞれ反応させ，ウェスタンブロット法にて各種補体関連因子の分解を解析した．その結果，SpeBはC2，C3b，C4，C5a，C6，C7，C8，C9 および MAC をそれぞれ分解した．走査型電子顕微鏡を用いてヒト血清と反応させた野生株および*speB* 変異株の表層構造を観察したところ，ヒト血清と反応させた*speB* 変異株では，野生株と比較して菌体表層構造の破壊が観察された (図1)．フローサイトメトリーを用いて野生株および*speB* 変異株表層への膜侵襲複合体（membrane attack complex; MAC）もしくは補体第9因子（C9）の会合量を解析した．MACは野生株と*speB* 変異株の両株に会合したが，C9は*speB* 変異株のみに会合した．

以上の結果から，*S. pyogenes*のSpeBは種々のヒト補体関連因子を分解し，ヒト補体活性化経路を阻害することが示唆された (図2)．



大阪大学大学院歯学研究科 口腔細菌学教室

図1. ヒト血清と反応させた野生株および*speB* 変異株の菌体表層構造の走査型電子顕微鏡像．矢印部分にMACによる菌体表層への孔形成が確認された．

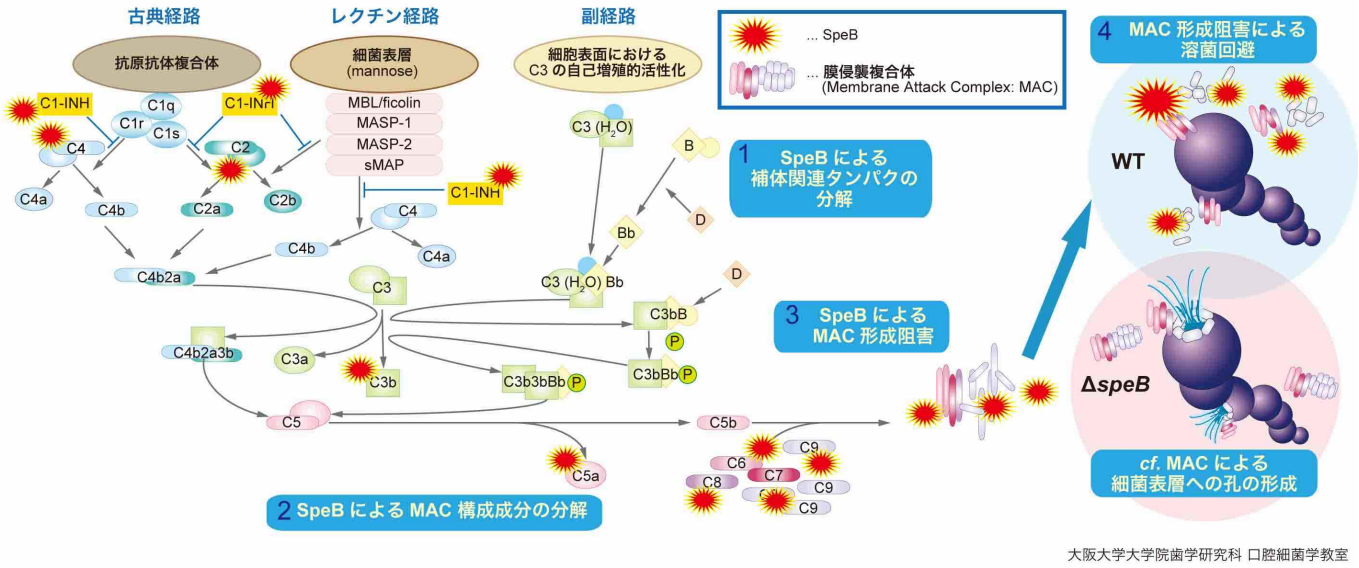


図2. 化膿レンサ球菌のヒト補体免疫回避機構の推定モデル. 化膿レンサ球菌の病原因子SpeBは補体関連タンパクを分解することでMACの形成を阻害し, MACによる溶菌作用を回避していると考えられる.

【参考文献】

Mariko Honda-Ogawa, Taiji Ogawa, Yutaka Terao, Tomoko Sumitomo, Masanobu Nakata, Kazunori Ikebe§, Yoshinobu Maeda and Shigetada Kawabata. Cysteine Proteinase from *Streptococcus pyogenes* Enables Evasion of Innate Immunity via Degradation of Complement Factors. *J Biol Chem.* 2013. 288(22):15854-15864.

z