

今村賞受賞記念講演

ゲノム解析を基盤とした *Mycobacterium avium* 症の感染様式および病勢に関わる病原体因子の解析

打矢 恵一 (名城大学薬学部微生物学研究室)

非結核性抗酸菌による感染症は世界的に増加しており、我が国においては MAC (*Mycobacterium avium* complex), とくに *M. avium* subsp. *hominissuis* (MAH) による罹患率が高い。MAH は、土壌や水中などの自然界に広く分布している環境常在菌であり、ヒトやブタに感染する。MAH 症は、その発症の頻度から肺感染型(経気道感染)と HIV 感染者のような免疫不全者に発症する全身播種型(経腸感染)の大きく 2 つの病型があり、前者における臨床的な問題点として変則的な病勢が挙げられる。しかし、このような MAH 症の感染様式や病勢、さらに増加要因については不明な点が多い。その要因は、宿主側に加えて病原体側の遺伝学的な特性に起因すると考えられる。我々は、このような問題点を明らかにする目的で、世界に先駆けて肺 MAH 症患者由来株のゲノムの全塩基配列の決定を行った。そして得られた遺伝情報をもとに、感染様式や病勢の異なる患者由来の臨床分離株を用いて、これらの遺伝学的な特徴を詳しく調べ、比較・検討することにより問題点の解明を行った。

1. 肺 MAH 症患者由来株の全ゲノム解析からの知見：ゲノムの全塩基配列の決定には、国立病院機構東名古屋病院において分離された重篤化した肺 MAH 症患者由来 TH135 株を使用した。解析の結果、ゲノムサイズは 4,951,217 bp, ORF (遺伝子) 数は 4,636 であった。そして、AIDS 患者由来 MAH 104 株 (全身播種型) のゲノムと比較を行った結果、それぞれに特異的な遺伝子領域が多く存在していた。これらの領域の遺伝子を調べた結果、それぞれの感染様式に関わる重要な病原性遺伝子が存在していた。以上の結果、肺 MAH 症と播種型 MAH 症を引き起こす菌株は遺伝学的特性が異なっており、進化の過程で獲得した特異的遺伝子が MAH 症の感染様式に影響を与えていると考えられた。

2. 新規プラスミド (pMAH135) の同定：TH135 株のゲノム解析の結果、プラスミドの存在が示唆された。その存在を PFGE 法等で確認を行い、新規プラスミド (pMAH135) を同定した。pMAH135 は 194,711 bp の巨大プラスミドであり、164 の遺伝子がコードされていた。興味あることに、pMAH135 上には病原性や薬剤抵抗性に関わる遺伝子が存在していた。

3. 肺 MAH 症の病勢の検討：全国の国立病院機構から

提供して頂いた未治療の肺 MAH 症患者由来株 (n = 46) を使用した。臨床データから、経過観察後に病状の悪化が見られ治療を行った患者由来株を悪化群由来株 (n = 17) と病状に変化が見られなかった患者由来株を安定群由来株 (n = 29) に分類した。両グループの患者背景と病勢との間に関連性は見られなかった。VNTR (variable number tandem repeats) 解析を行った結果、悪化群由来株は特定のクラスターを形成し、さらに pMAH135 を保有する菌株は悪化群由来株に有意に多く存在した。その結果、VNTR genotype と病勢、さらに pMAH135 の存在と病勢との関連性が強く示唆された。

4. 比較ゲノム解析による肺 MAH 症の増加および悪化要因の検討：上記の肺 MAH 症患者由来 46 株のゲノム解析を行い、さらに海外由来の MAH 32 株のゲノム情報入手して、ゲノムの比較を行った。SNPs (single nucleotide polymorphisms) による系統樹解析の結果、日本株と海外株は異なったクラスターを形成した。さらに日本株には特異的な遺伝子領域が存在し、この遺伝学的な特徴とわが国における肺 MAH 症の増加要因との関連性が示唆された。また悪化群由来株が多く存在するクラスターが形成され、そこには特異的な遺伝子領域が存在し、pMAH135 を含む MAH の病原性に関わる種々の遺伝子がコードされていた。以上の結果から、これらの病原遺伝子が肺 MAH 症の悪化に関与していることが強く示唆された。

5. 感染様式の違いにおける遺伝学的特性と薬剤感受性との関連性：肺 MAH 症と播種型 MAH 症を引き起こす菌株は、遺伝学的特性が異なっていることが判った。そこで、未治療の肺 MAH 症患者由来 46 株と播種型 MAH 症患者由来 30 株を用いて、両者の薬剤感受性の比較を行った。その結果、clarithromycin を含む 7 薬剤で、肺 MAH 症患者由来株の MIC 値が有意に高かった。このような相違は、両者の遺伝学的な特性の違いが影響していると考えられた。また、VNTR 型別解析の結果、両者はクラスター形成において異なり、さらに各クラスター間において薬剤感受性に違いが認められた。この結果から、VNTR genotype の違いが特定の薬剤の MIC 値に影響を与えている可能性が示唆された。