



MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) ゲノムからのメッセージ

太田敏子

医療技術短期大学部教授

短期大学部に認可された組み換え DNA 施設「P2」実験室

医療技術短期大学部は、キャンパスの最南端にある筑波大学医学専門学群に隣接してユリノキ通りに沿った5階建の、やや古びた感じの建物の中にある。ここで約30名の教官が、看護および臨床検査の分野で活躍できる人材を教育している。学生数は、1学年、看護学科80名、衛生技術学科40名、3年制で計360名の所帯である。教育設備は、各学年ごとの講義室、大型スクリーンでビデオが提示できる大講義室、看護技術実習する多目的実習室、衛生技術学科の病理組織や血液の検査技術を学ぶ形態実習室、病原細菌や病原ウイルスの取扱い法を学ぶ病原系実習室、心電図や超音波、MRIなどの技術を学ぶ生理機能実習室、病態臓器や分泌物の分析法を学ぶ分析系実習室など、医療技術にかかわる専門分野の教育設備が完備されている。しかも、ここで

は各学生に1台ずつコンピューターが設置されており、医療情報教育も充実している。このように、筑波大学キャンパス内で看護婦士や臨床検査技師のための高度な医療専門教育が行われていることは、意外に知られていない。

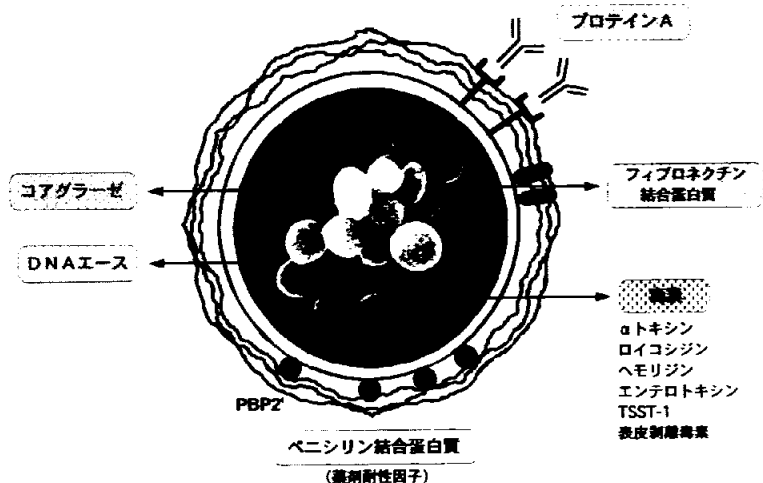
3年前、私が衛生技術学科に赴任したときは、満足な研究設備は見あたらなかった。なぜなら、「短期大学部は教育の組織であり研究は必要ない」という既成概念が強く行き渡っていたからである。私は基礎医学系の微生物グループで、その数年前から院内感染の主要な起茵菌であるMRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）の遺伝子発現とその制御のしくみを分子レベルで明らかにしようと研究を進めていた。赴任後に研究室の立ち上げとともに、教育カリキュラムにこれから先端技術として展開するであろう「遺伝子検査」を採り入れようと考えた。実習室や演習室を点検し、物置き同然と

なっていた部屋の整理・掃除から始まって、医学から微量高速遠心機や遺伝子増幅装置を譲り受け修理して使用しながら実習研究室を整備した。一方では、先端的診断技術教育に必要な遺伝子検査機器を概算要求として提出し、組み換えDNA施設「P2」実験室の申請にまでこぎつけていった。この間、内外からの抵抗と反発は大きかったが、なかでも「P2」施設の申請には驚くべき「縦割り保守性」があった。医療技術短期大学部は組織として筑波大学の各種の安全委員会などに組み込まれていなかったのである。そこでまず、この設置に関して内部の意見を調整するために会議を重ね、他の国立短大部の前例を調べ、設備の承認を受けるべく「DNA組み替え安全委員会」へ提出した。しかし、「組織が異なる」という事務の見解で審議に採択されなかった。しかし現実の違法性を放置して教育を実施することはできず、致し方なく直接学長へ相談し、苦境を訴えた。その結果、学長の裁定で学則に「(短大も含む)」とカッコ付きの5文字の挿入で問題が解決した。この5文字のために2年間、繰り返し繰り返し書類の作成、交渉にどれだけの時間を浪費したことか！また、この実現には各方面の事務、医学専門学群や他学群の先生方の協力が

あったことはいうまでもない。今は、数名の派遣大学院生と短大の卒研究生が一緒になって実験をする場所となり、それなりの盛況を呈している。短大の「P2」承認の記事が載った筑波大学学報は、今でも大切に保管している。

人類と細菌の知恵比べ

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*) は主としてヒトや哺乳動物の外界に接する鼻腔、口腔、表皮の粘膜に一定の密度(菌数)を維持しながら常在する。したがって乾燥や浸透圧、pH、温度などの物理的な環境変化や化学薬品に対する抵抗性が比較的強い。また、本菌はこのような各種の環境変化に適応して生育し、ストレス条件下で多種類の病原因子を産生して疾病を起こす。病原因子としては毒素(エンテロトキシン、ヘモリジン、TSST-1など)や酵素(DNase、スタフィロキナーゼ、コアグララーゼなど)を産生し、ヒトの組織を侵襲するとともに、ヒトの感染防御機構に対抗する因子(プロテインA、ロイコシジンなど)を産生し、宿主内で増殖し病巣を拡大する。またTSST-1は免疫担当細胞であるT細胞に無制限に反応しインターロイキンを過剰に産生させ、免疫系を攪乱し自己免疫などを誘発する。このよう



黄色ブドウ球菌のイメージ図

に、*S. aureus* はいろいろな手段で増殖能を維持しようとし、その結果ヒトの組織は障害を受ける。この細菌と宿主の攻防が人類と細菌の知恵比べである。

1940年代はじめに抗生物質ペニシリンGが登場して以来、人類は菌を完全に制圧したかにみえた。しかし、1940年代半ばになると、ペニシリンを分解する酵素、ペニシリナーゼを産生し、ペニシリンが効かない菌が蔓延しはじめた。いわゆる薬剤耐性菌の出現である。このペニシリナーゼ産生は、染色体外遺伝子の伝達性プラスミドにある遺伝子によって支配されている。いったん耐性菌が出現すると、ペニシリン治療を行っている病院

内では、耐性菌のみが選択されて感受性菌は駆逐されていった。耐性菌は病院から病院へ、病院から一般生活環境の中へ広がり、常在する黄色ブドウ球菌はこの耐性菌が主流を占めるにいたっている。つまり、菌は生き残るために自分の持つ遺伝情報に新しい遺伝子を追加したわけである。一方、人類はペニシリナーゼにより分解されないペニシリンを開発したり、作用点の異なる抗生物質を探索して、これに対抗した。ところが、菌はさらに変異を重ね、各種の抗菌薬に対する耐性を獲得し、いわゆる多薬耐性となっている。それは、どれか1種類の薬剤を使っただけで、他の薬剤も効かなくなる

という仕組みを持つようになったことである。人類は知恵をしばって新しい薬剤を開発して、耐性の生じないメチシリンを発見した。さらにこれを改良し、第三世代のセファロスポリンが1960~1970年代には抗生物質治療の主流をしめるようになった。

MRSA が院内感染の主役となる

1970年代は抗菌薬は感染症に万能である信じられ、ヒトの病気の治療や予防のみならず、家畜飼料、魚類栽培飼料などにも、大量に使用されていた。その結果1976年にはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が院内感染の原因菌として出現した。MRSAは、多剤耐性を除けば、本質的には感受性黄色ブドウ球菌とかわらない。20世紀が終わろうとしている今なお、蔓延したMRSAは世界中の病院内で多くのヒトに難治性の感染症を起している。近年、このMRSAに有効な抗生物質であるバンコマイシンにも耐性な菌株（VRSA）が分離されて、国際的に社会問題になろうとしている。

この人類と細菌の知恵比べに、終わりはあるのだろうか。細菌が次に撃つ手は何なのだろうか。相手に勝つためには、相手のすべてを知らなければならない。このような細菌との闘いの流れの中で、

私はMRSAの遺伝子の研究に取り組んだのである。

MRSAの環境適応の応答機構

環境からのストレス下では、*S. aureus*は特定の応答遺伝子を発現したり、適応したり抵抗するのに必要な特定の遺伝子を外部から導入するという特性をもっている。このような特性に注目して、本菌の環境応答と病原因子発現のしくみを明らかにしようと、各種ストレス応答遺伝子の解析を行っている。これらの遺伝子には46℃の熱ショックに応答する熱ショック遺伝子、*hsp70* オペロンや *hsp60* オペロンをはじめとして、アルカリ応答遺伝子 *asp* オペロン、重金属、特に亜鉛に反応する *czr:AB* オペロン、薬剤に反応する遺伝子、*pbp2* と *drp35*、酸化ストレスに反応する *qor* オペロンなどを見出した。これらの遺伝子の発現は、さらに上位に働く調節遺伝子により制御されている。さらに各種の調節遺伝子のネットワークは、遺伝子の情報を読みとる転写段階を調節するシグマ因子が指令部として働いているようである。

MRSA ゲノムからのメッセージ

前述のように、薬剤があれば *S. aureus* は自身を変えて生き残ろうとする。この

変幻自在なゲノムの姿の中にこそ、人類の知恵に対抗する菌の智慧が隠されているに違いない。MRSAゲノムの全容を知ることができれば、変身の方法や秘策、細胞内の情報伝達のヒエラルキーが明らかになり、MRSAの制圧に新たな展開が期待できる。そう強く信じて、4人の大学院生とともに世界に先駆けてMRSAゲノムの解析に着手した。2000年が明けようとする頃から、短大の病原系研究室は不夜城と化した。現在、シーケンスそのものは他大学との共同研究によりほぼ完成に近い段階へ達した。*S. aureus*の染色体DNAは、約2.8M塩基対のゲノムサイズからなり、GC含量が低く約35%である。染色体に多くのファージ挿入部

位やIS構造（転移性遺伝子挿入配列）を持ち、病原因子や薬剤耐性遺伝子がアイランド（病原遺伝子群, pathogenicity island）を作っており、菌種により遺伝子の挿入・脱落が多く、予想どおり変幻自在の本菌の特性が明らかにされつつある。病原微生物はゲノムサイズが小さいため、世界中でゲノム解析が進行しており、その種類はすでに90種類以上に及んでいる。これらにMRSAゲノム構造が追加される日は近いが、本菌の病原性、生態的な特性の本態解明には、なお道遠く、これからのポストシーケンスの機能研究に勢力を注がなければならない。

（おたとしこ 微生物学専攻）

