

黄色ブドウ球菌が MRSA 化するのを阻止する新規因子を発見か？

～薬剤耐性・病原性の獲得過程を理解する手がかり～

発表のポイント

- ・ 日本人のアトピー性皮膚炎患者患部から単離される黄色ブドウ球菌の主要な系統 ST188 は、薬剤耐性遺伝子や病原性遺伝子をほとんど持たないメチシリン感受性であることがわかっているが、なぜ MRSA 株が存在しないのか、その理由は明らかになっていなかった。
- ・ 海外で報告された極めて稀な ST188 メチシリン耐性株 (MRSA) とのゲノム比較解析により、メチシリン感受性 ST188 から機能未知なタンパク質 SadR を発見した。SadR は様々なファージやプラスミドなどの外来性 DNA の侵入を阻止した。
- ・ SadR は一本鎖 RNA を分解するタンパク質であり、RNA 分解活性がファージ感染の阻止に重要であることが明らかとなった。
- ・ 本研究は、黄色ブドウ球菌が MRSA となり、他の薬剤耐性遺伝子や病原性に関与する遺伝子を獲得し、高病原性化するための過程を理解する重要な手がかりとなる。

概要

アトピー性皮膚炎患部からは高率に黄色ブドウ球菌が分離されることが知られています。日本人のアトピー性皮膚炎患者患部から単離される主要な黄色ブドウ球菌はメチシリン感受性 (non-MRSA) であることが明らかにされています。国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター 近藤恒平 主任研究員、久恒順三 室長、菅井基行 主任研究員、治療薬開発研究部 氣賀恒太郎 室長らの共同研究グループは、日本人のアトピー性皮膚炎患者患部から単離された主要なメチシリン感受性黄色ブドウ球菌系統 ST188 から外来性の DNA を排除す

る性質を持つ新規の防御因子を発見し、SadR と命名しました。SadR はファージやプラスミドなど様々な外来性 DNA の侵入を阻止する RNA 分解型の防御因子であることを明らかにしました。また、ST188 の系統において、SadR を保有する株は SadR を保有しない株に比べ薬剤耐性遺伝子や挿入配列が著しく少ないことを明らかにしました。これらの結果から SadR がアトピー性皮膚炎由来の黄色ブドウ球菌がメチシリン耐性遺伝子などの外来性遺伝子を保有しない系統を維持する原因の一つである可能性を示しました。本成果は、黄色ブドウ球菌が MRSA となる仕組みや、他の黄色ブドウ球菌が薬剤耐性や病原性を獲得する過程の理解につながると期待されます。

研究の背景

黄色ブドウ球菌は人の皮膚などに生息する常在菌である一方、人への病気を引き起こす起因菌にもなります。特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症による死亡者数は世界でも非常に多く、現代においても臨床上対処すべき重要な病原性細菌として認識されています。

黄色ブドウ球菌は、メチシリン耐性遺伝子を外来性に獲得して MRSA になります。また様々な症状を引き起こす遺伝子 (病原性遺伝子) をバクテリオファージや *SCCmec*、プラスミドといった外来性の DNA から獲得します。一方で、外来性の DNA 獲得は黄色ブドウ球菌にとって増殖の負荷となる場合や、ファージにより菌が殺菌されてしまう可能性があるため、外来性の DNA を排除する仕組みも備わっていると考えられます。

メチシリン耐性遺伝子や外来性の病原性遺伝子の保有頻度は系統ごとに異なるため、系統ごとに外来性遺伝子を獲得するあるいは阻止する能力が異なると予想されます。しかし、その仕組みは解明されていません (図 1)。

研究グループは、日本のアトピー性皮膚炎の患者さん患部から単離される黄色ブドウ球菌の系統 (ST188: Sequence Type 188) に注目しました。ST188 は薬剤耐性遺伝子や、病原性遺伝子をほとんど保有しないメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) の性質を維持しています。また、世界的にみても ST188 は MSSA の割合が高いことから、研究グループは ST188 の系統が外来性 DNA 獲得を抑制する何らかの因子あるいは仕組みがあるのではないかと考え、研究に着手しました。

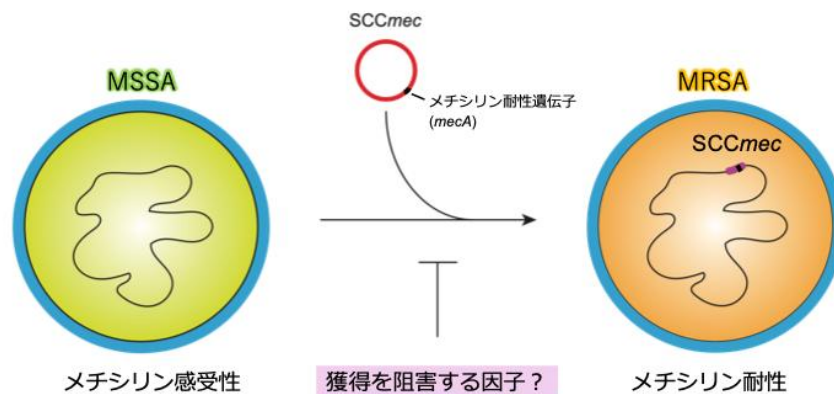


図1. 黄色ブドウ球菌は、外来性DNAであるメチシリン耐性カセット（SCCmec）を獲得してMRSA化する。SCCmecの保有頻度は系統ごとに異なるが、何がSCCmecの獲得に影響を与えているか明らかにされていない。

主な研究成果

我々は初めに、アトピー性皮膚炎由来の MSSA-ST188 株と海外から報告された MRSA-ST188 株とのゲノム比較を実施しました。その結果、MSSA-ST188 黄色ブドウ球菌のみが保有する機能未知なタンパク質を同定し、SadR と命名しました(図 2)。SadR をコードする遺伝子は SCCmec(メチシリン耐性遺伝子を運ぶカセット)の挿入部位である *rlmH* 遺伝子の 3' 末端のすぐ下流に存在していることがわかりました。黄色ブドウ球菌の実験室株に SadR を発現させたところ、様々なファージの感染を抑制し(図 3A)、さらにプラスミドの形質転換効率も減少させることが明らかとなりました(図 3B)。すなわち SadR は多様な外来性 DNA の侵入を阻止する因子であることが示されました。

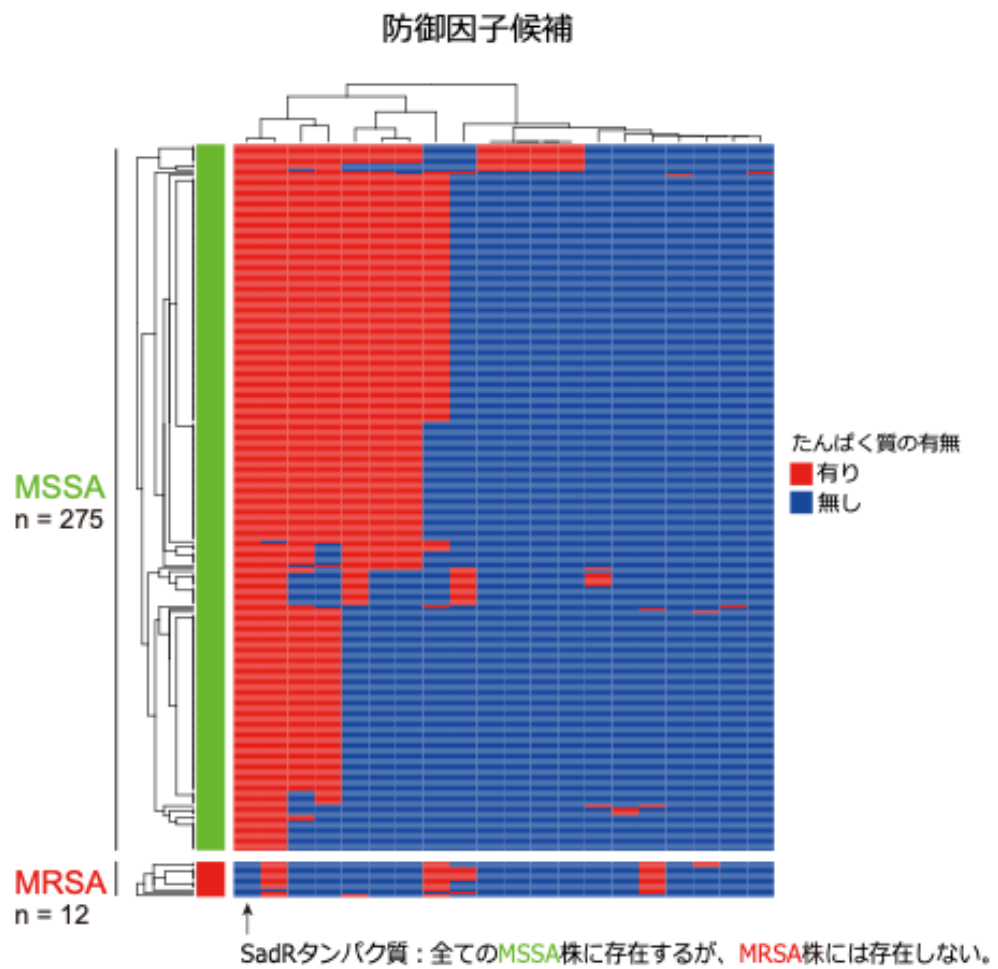


図2. MSSA-ST188株とMRSA-ST188株のゲノム比較解析

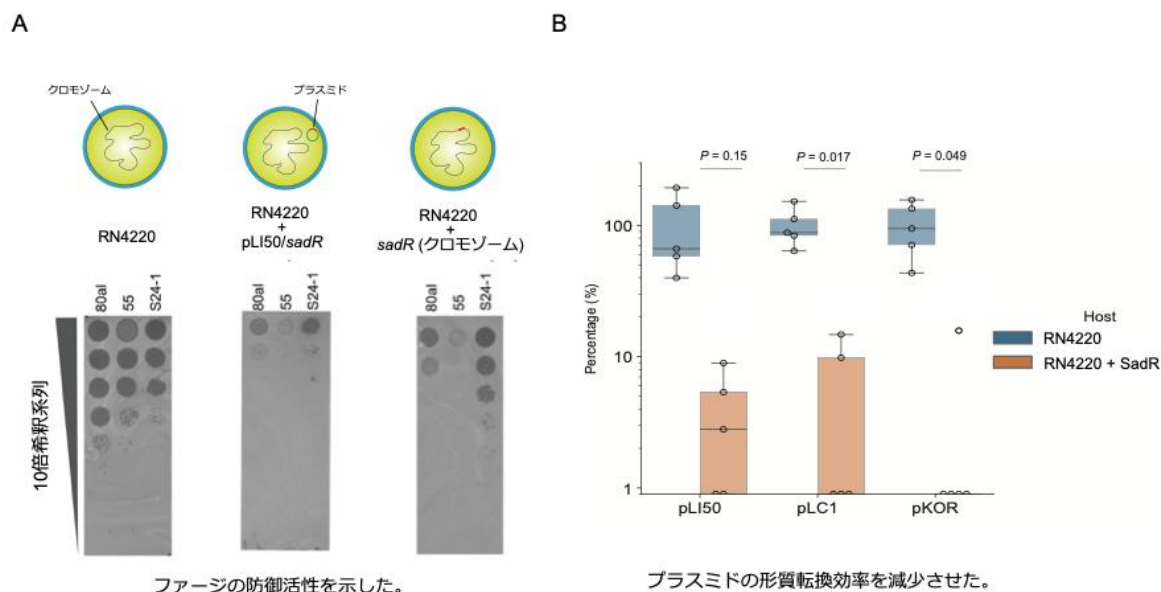


図3. (A) SadRのファージ防御活性および (B) プラスミドの形質転換効率の違い

HHpred などによるツールを用いて機能予測を行うと、SadR は DNA あるいは RNA といったヌクレオチドとの相互作用が示唆されました。実際に SadR を精製して機能を解析したところ、一本鎖 RNA を分解するタンパク質であることが明らかとなりました(図 4A)。RNA 分解活性に重要であると予測されたアミノ酸残基に変異を加えた SadR 変異体 1 から 3 を作製し、RNA 分解活性の評価を行いました。予想されたように変異体 1 から 3 は RNA を分解する能力が失われていました(図 4A)。また、3 つの変異体はファージの感染を阻害する能力が失われていたことから、RNA 分解活性がファージ感染の防御に重要な役割を果たしていることが明らかとなりました。

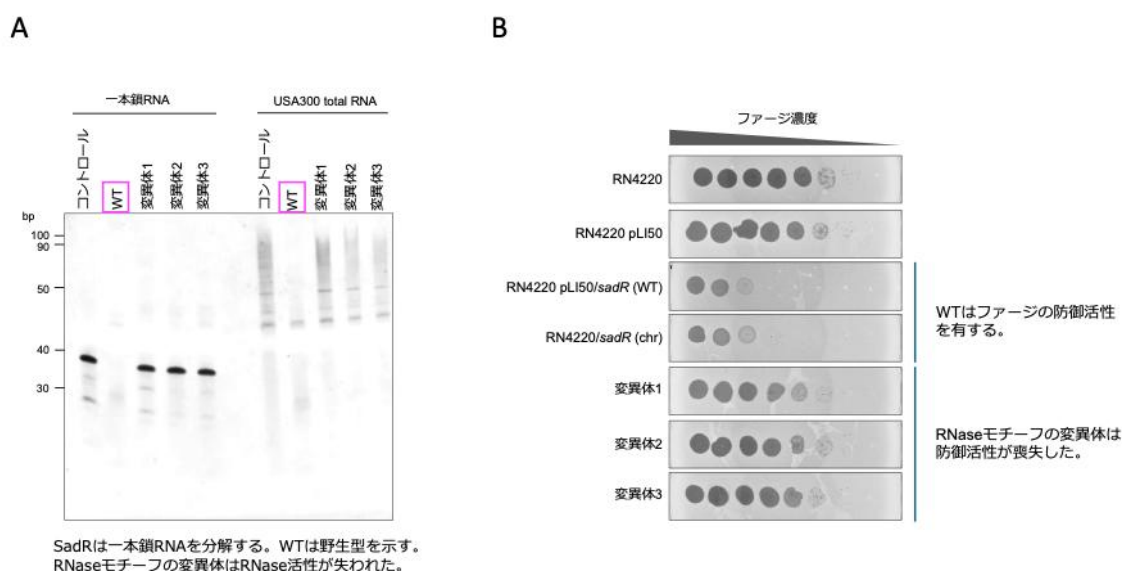


図4. (A) 野生型 (WT) およびRNase motifに変異を導入した変異体 (1から3) の一本鎖RNAの分解活性。
(B) WTおよび変異体1から3のファージ防御活性。

ブドウ球菌科の約 27,655 株のゲノム情報を公共データベースから収集し、SadR のホモログを探索したところ、ST188 の系統のみならず、黄色ブドウ球菌の他の MSSA 系統も保有することが明らかとなりました。SadR を保有する MSSA 系統の株は、他の黄色ブドウ球菌と比較して外来性 DNA 獲得の指標となる薬剤耐性遺伝子の数が有意に少ないことを明らかにしました(図 5)。

この結果は、SadR が ST188 系統だけでなく、他の系統においても薬剤耐性遺伝子などを運ぶ外来性 DNA の侵入を阻止する共通因子の一つであることを示唆しています。

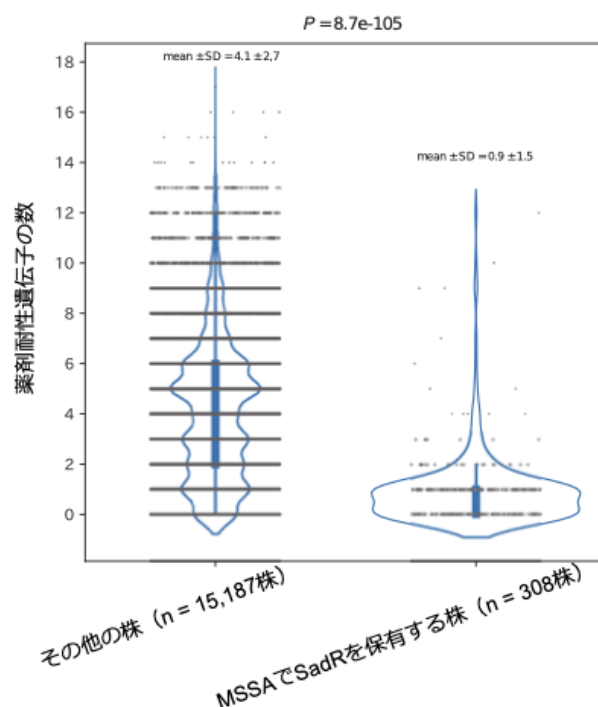


図5. SadR保有株と非保有株における薬剤耐性遺伝子数の比較

今後の展望

本研究ではメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 ST188 系統に着目し、SadR がさまざまな外来性 DNA の侵入を抑制することで、薬剤耐性遺伝子や病原性遺伝子の獲得を防ぎ、黄色ブドウ球菌の MRSA 化を防ぐ可能性があることを示しました(図 6)。近年、SadR のようなファージの感染を抑制する防御因子が次々と発見され始めており、細菌はこれまで考えられてきたよりも遥かに多様な防御因子を備えていることが認識され始めています。今後は黄色ブドウ球菌の他の系統を対象に、多様な防御因子と薬剤耐性遺伝子あるいは病原性遺伝子を運ぶ外来性 DNA の獲得との関連性に注目して研究を行い、多剤耐性株や高病原性株が発生する機序及びその全体像を明らかにしていきたいと考えています。

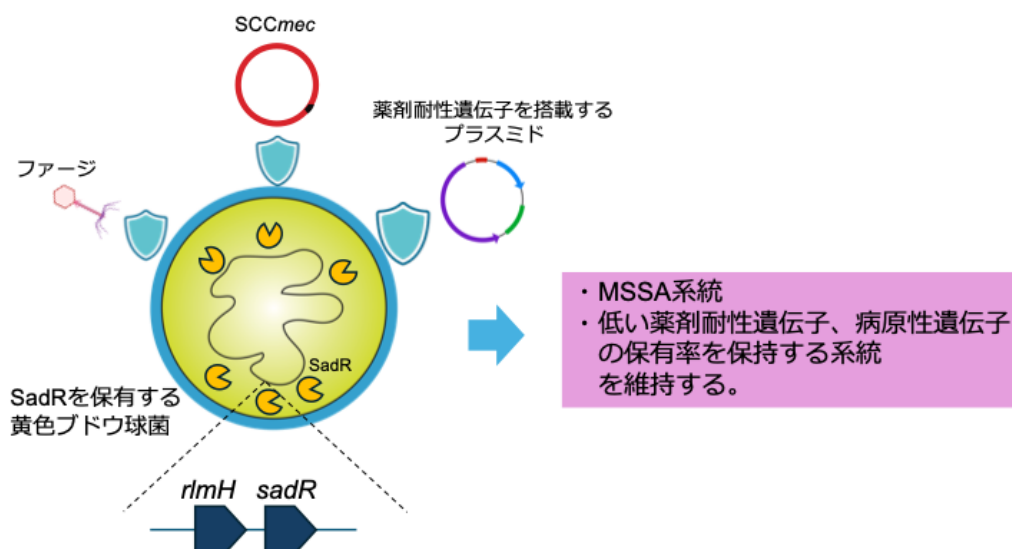


図6. 本研究成果の概要図。SadRは、様々な外来性DNAの侵入を阻止することで低い薬剤耐性遺伝子および病原性遺伝子保有率のMSSA系統維持に寄与する。

研究支援

本研究は、国立研究開発法人日本医療開発研究機構「薬剤耐性菌のサーベイランス強化および薬剤耐性菌の総合的な対策に資する研究(JP25fk0108699)」と「Beyond CRISPR:ディフェンスシステムを利用した感染症創薬研究(JP23wm0325065)」、科学研究費助成事業(JSPS)「黄色ブドウ球菌の高病原化に関与する新しい防御システムの網羅的探索(25K20585)」、厚生労働科学研究費補助金「ワンヘルス・アプローチに基づく食品由来薬剤耐性菌のサーベイランスと伝播機序解明のための研究(JPMH24KA1005)」による支援を受けて行われました。

論文情報

[論文タイトル]

RNase-mediated defence and its association with *SCCmec* in *Staphylococcus aureus*

[著者]

Kohei Kondo, Aa Haeruman Azam, Junzo Hisatsune, Shinjiro Ojima, Kotaro Chihara, Tomohiro Nakamura, Azumi Tamura, Wakana Yamashita, Satoshi Nakano, Shoko Kutsuno, Yo Sugawara, Jumpei Uchiyama, Masayuki Amagai, Tetsuo Yamaguchi,

Yoshikazu Ishii, Koichi Watashi, Yoshimasa Takahashi, Kotaro Kiga, and Motoyuki Sugai

[掲載誌]

Nature Communications

[DOI]

<https://doi.org/10.1038/s41467-026-75971-0>

[オンライン公開日]

2026 年 8 月 20 日

[URL]

<https://www.nature.com/articles/s41467-026-75971-0>

【問い合わせ先】

《研究に関すること》

国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター

氏名: 菅井基行

《取材に関すること》

国立健康危機管理研究機構 危機管理・運営局 広報管理部

<https://www.jihs.go.jp/>

電話: 03-3202-7181

E-mail: press@jihs.go.jp