

Alteration of a Shiga toxin-encoding phage associated with a change in toxin production level and disease severity in *Escherichia coli*

宮田, 達弥

<https://hdl.handle.net/2324/6787459>

出版情報 : 九州大学, 2022, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.

氏名： 宮田 達弥

論文名： Alteration of a Shiga toxin-encoding phage associated with a change in toxin production level and disease severity in *Escherichia coli*

(大腸菌における毒素産生と疾患重症度の変化に関連する志賀毒素産生プロファージの変化)

区分： 甲

論文内容の要旨

志賀毒素産生大腸菌(Shiga Toxin (Stx)-producing *Escherichia coli* ; STEC) 0157:H7の9つのクレードの中で、クレード8は重症感染症の頻度が他のクレードよりも高いため高病原性クレードとされている。Stx2産生は重症化のリスクファクターであるが、これまで提唱されているクレード8の2つのサブクレード間でのStx2産生量の違いについて、異なる結果が報告されている。また、クレード8のグローバルな集団構造も十分に解析されていない。本論文では、新たにシーケンスを行った国内株(n=147)を含む、クレード8のグローバルな菌株セット(n=510)のゲノム解析結果を報告する。クレード8系統を網羅する35株の完全長ゲノム(新規に完全長配列を決定した18株を含む)を使ったゲノム構造とプロファージなどの可動性遺伝因子の詳細な比較解析も行い、さらにクレード8内の系統間でのStx2産生量や疾患重症度のバリエーションも系統進化学的な観点から再評価した。

系統解析では510株のクレード8は、既報で提唱されている4つのSNP genotypes (SGs)に対応して4つの系統(SG8_30, SG8_31A, SG8_31B, SG8_32)に分けられ、最初にSG8_30とその他のSGの共通祖先に分岐した後、後者からSG8_31AとSG8_31Bが分岐し、さらにSG8_31BからSG8_32が出現したことが明らかとなった。35株の完全長ゲノムの比較解析では、染色体と病原プラスミドp0157の構造や、プロファージの組成はよく保存されていることが明らかになった。しかし、Stx2aファージについては、全てargWに挿入されているにもかかわらず、顕著なゲノム多様性を示し、SG8_31Aでは一部のファージゲノム配列の変化により γ サブタイプから γ_{v1} サブタイプへ、またSG8_31BとSG8_32ではファージのほぼ全体が入れ替わることにより γ サブタイプから δ サブタイプへのサブタイプシフトが生じたことが明らかになった。さらに、SG8_30株(全て γ ファージを保有)はSG8_32株(全て δ ファージを保有)に比べて有意に高いStx2産生量を示し、重症感染症を起こす頻度も有意に高いことを確認した。SG8_31AとSG8_31Bについては解析可能な株数が少ないため明確な結論を得られなかったが、 γ_{v1} ファージを保有するSG8_31A株の中には、SG8_30株よりもはるかに高いStx2産生量を示す株が存在するため、注意が必要である。