

# 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.

(別紙様式2)

氏名	宮田 達弥
論文名	Alteration of a Shiga toxin-encoding phage associated with the change in toxin production level and disease severity in <i>Escherichia coli</i>
論文調査委員	主査 九州大学 教授 二宮 利治 副査 九州大学 教授 伊藤 隆司 副査 九州大学 教授 澤 新一郎

## 論文審査の結果の要旨

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。

本研究では、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)を用いて、クレード8系統を網羅する35株の完全長ゲノム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評価した。

系統解析を実施したところ、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が出現していた。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たが、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た。この検討では、SG8\_31Aでは一部のファージゲノム配列の変化により $\gamma$ サブタイプから $\gamma_{v1}$ 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 $\gamma$ サブタイプから $\delta$ サブタイプへのサブタイプシフトが生じていたことを明らかにした。さらに、SG8\_30株(全て $\gamma$ ファージを保有)はSG8\_32株(全て $\delta$ 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かった。なお、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、 $\gamma_{v1}$ 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していた。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者12名であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。