化膿連鎖球菌のビルレンス因子, M 蛋白の役割とその発現調節

岡 田 信 彦

東京大学医科学研究所 細菌研究部
〒108 東京都港区白金台4-6-1

〔受理：1996年1月9日〕

化膿連鎖球菌は上気道および皮膚において急性化膿性炎を起こすほか、近年においては毒素ショック様症候群の起因菌として注目されている。本菌の病原性を規定する重要なビルレンス因子の1つとして M 蛋白が知られている。M 蛋白はトロポミオシン様構造を呈する菌体表層蛋白で、その役割として多形核白血球による食菌作用から菌を防御することが古くから知られているほか、菌の皮膚・表皮細胞への付着に直接関与し、このとき表皮細胞上の membrane cofactor protein (MCP あるいは CD46) を宿主レセプターとして認識すること、さらにヒト血漿蛋白である H 因子、キニノーゲン、アルブミンおよび免疫グロブリンとの結合能を持つこと、などがわかってきている。また、その発現は外界の二酸化炭素濃度に依存することが明らかにされている。

はじめに

化膿連鎖球菌 (A 群連鎖球菌, *Streptococcus pyogenes*) はグラム陽性球菌で軽度から中程度の急性限局性化膿性炎 (扁桃炎・咽頭炎・膿痂疹など) を引き起こすほか、菌の産生する毒素により丹毒や猩紅熱を、ときに続発症としてリウマチ熱や急性糸球体腎炎を惹起する。近年、特に先進国においては、医療、栄養、衛生状態の改善により猩紅熱やリウマチ熱の軽症化あるいは発生の減少が見られるようになり、化膿連鎖球菌感染による重症例は極めて稀になっている。ところが、1980年初頭から欧米各国において新たに本菌による敗血症、ショックおよび多臓器不全を伴う症

候群が頻発し、毒素ショック様症候群 (toxic shock-like syndrome, TSLS) として認識されるようになった (1)。毒素ショック様症候群は高頻度に軟部組織の壊死性炎症 (壊死性筋膜炎など) を伴い、発病後は急速に全身状態が悪化、多臓器不全を起こし、極めて高い死亡率を示している。日本においても1992年の清水らの報告 (38) 以来、全国各地から毒素ショック様症候群に関する症例報告は増加傾向にあり、本菌による感染症の再認識が必要となってきた (30)。

化膿連鎖球菌の病原性に関与する因子として、莢膜 (43)、分泌性蛋白 (蛋白分解酵素、DNA 分解酵素、ストレプトキナーゼ、ヒアルロン酸分解酵素、発熱毒素、ストレプトリジン O および S) (3, 11) および菌体表層蛋白 [C5a ペプチダーゼ (42)、免疫グロブリン結合蛋白 (4, 9, 12, 15)、プラスミン結合蛋白 (21, 32)、F 蛋白 (13, 14) および M 蛋白 (7, 31, 37)] などが考えられている。これらのうち M 蛋白は古くか

Nobuhiko OKADA

Role of the M Protein of *Streptococcus pyogenes* and Its Regulation

Department of Bacteriology, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo 108

ら菌の病原性を規定する重要な因子の1つであると考えられてきた。近年の遺伝子工学の発展によりグラム陽性菌である化膿連鎖球菌においても遺伝子操作が可能となり、1980年後半から現在に至るまでM蛋白の分子レベルでの解析が急速に進められてきている。本稿では、化膿連鎖球菌のM蛋白の持つ機能と役割およびM蛋白遺伝子の発現調節について最近の知見を紹介する。

1. M蛋白の構造

M蛋白の大きさやアミノ酸配列は菌株間で大きく異なることが知られている。その可変性により、現在までにM蛋白には少なくとも80種以上の血清型が認められている。また、同一菌株間においてもM蛋白分子の大きさにはアミノ酸レベルで変異(size variation)が観察されており、これはM蛋白をコードする遺伝子領域内の相同組換えによる欠失あるいは重複に基づくものであると考えられている。M蛋白の構造についてはいくつかの総説(7, 31, 37)で詳しく述べられているので、ここではその一般的な基本構造について簡単に説明することにする。M蛋白はトロポミオシンと類似した α -helical coiled-coil構造を呈する二量体蛋白で、N末端側にシグナルペプチドを有し、成熟したM蛋白分子ではN末端側からN末端可変部(非らせん領域, tandem repeat からなるAおよびB反復領域を含む)、

反復配列保存領域(C反復領域)までが菌体表層に露出し、それよりC末端側の細胞壁領域、プロリン-グリシン-スレオニン-セリン(PGTS)ドメインおよび疎水性アミノ酸からなる細胞膜貫通ドメインはC多糖体局在層、細胞壁ペプチドグリカン層および細胞膜を貫通し、その終末端(細胞質側末端部)は細胞質側に局在する(図1)。PGTSドメイン内にはグラム陽性菌の表層蛋白に共通して見られる膜結合ドメイン(LPXTGX配列)が存在する。現在までに全アミノ酸配列が決定されたM蛋白についてその配列を比較すると、異なるM型間においてはN末端可変部は相同性がほとんどないか非常に低いものに対して、C反復領域および細胞壁領域を含むC末端側では比較的高い相同性が保持されている(7)。N末端可変部領域にはM蛋白のオプソニン抗体を誘導するエピトープが存在し、その抗体により菌は容易に貪食されるようになる。したがって、この領域における可変性は菌が宿主の免疫反応からエスケープするために必要な機構であり、その非相同性はこの領域が常に構造変化を繰り返してきた結果によるのであろう。また、後述するようにC末端側には菌にとって重要な機能ドメインが存在する。そのため異なる菌株間においてもその配列がよく保存されていると考えられる。

図1. M蛋白の基本構造。

2. M 蛋白による皮膚表皮細胞への付着

化膿連鎖球菌の初期感染部位は上気道および皮膚である。上気道においては、菌の上皮細胞への結合はフィブロネクチン結合蛋白である F 蛋白が付着因子として働き、M 蛋白はこれに関与しない (13)。一方、皮膚においては、菌-宿主細胞における相互作用についてはこれまでほとんどわかっていなかった。我々は、6 型 M 蛋白 (M6 蛋白) を持つ野生株 (JRS4) に対して isogenic な F 蛋白変異株 (SAM1), M 蛋白変異株 (JRS145) および F・M 両蛋白変異株 (SAM2) の組み合わせによるヒトの皮膚組織切片を用いた in situ 付着実験および表皮初代培養細胞を用いた in vitro 付着実験の結果から、以下のことを明らかにした (29)。1) M 蛋白を発現する株は表皮の90%以上を占める表皮細胞に結合するが、M 蛋白変異株では結合は見られない。2) M 蛋白変異株に M 蛋白遺伝子 (*emm6.1*) を戻すと表皮細胞への結合能を回復する。3) F 蛋白を発現する株は表皮・基底細胞層に存在するランゲルハンス細胞に特異的に結合する。4) F・M 両蛋白変異株は皮膚組織のいずれの細胞にも結合しない。すなわち、化膿連鎖球菌は M 蛋白により皮膚表皮細胞へ、また F 蛋白を介して抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞へ各々結合する。そこで、M 蛋白分子上の表皮細胞への結合に必要な領域を決めるために M6 蛋白の反復

ドメインを含む種々の融合蛋白を作製した (図2)。これらの精製蛋白による菌の表皮細胞への結合阻害実験から、C 反復領域を含む精製蛋白は菌の表皮細胞への結合を特異的に阻害することが明らかになった (28)。この結果を確認するために、1つの C 反復領域のみを持つ M 蛋白を発現する株 (JRS237) あるいは完全に C 反復領域を欠く M 蛋白を発現する株 (JRS251) を作製し、表皮細胞への結合能を野生型の M 蛋白を発現する JRS236 株と比較した (図3)。ヒト表皮細胞由来 HaCat 細胞に対して、JRS236 株が89%の付着率を示したのに対して JRS237 および JRS251 株はそれぞれ63%と29%であった (35)。これらの結果から、M 蛋白による表皮細胞レセプターの認識には C 反復領域が必要であることが示された。

3. M 蛋白に対する表皮細胞レセプター

M 蛋白の C 反復領域は補体活性調節蛋白の1つ、H 因子 (factor H) の結合ドメインであることが知られている (後述)。我々は M 蛋白・C 反復領域に H 因子が結合することにより菌の表皮細胞への付着が阻害されることから、同じ補体活性調節蛋白である membrane cofactor protein (MCP, または CD46) が、M 蛋白に対する表皮細胞レセプターであることを見出した (28)。補体活性調節蛋白は、細胞表層蛋白 (Decay accelerating factor; DAF [CD55] と MCP), 膜レ

図2. M6 蛋白の構造 (上段) と精製 M6.1 蛋白とその部分蛋白を用いたヒト皮膚組織切片による菌の表皮細胞への結合阻害実験の結果を示す。(文献28から改変)

図3. M6.1 蛋白および2つのC反復領域欠失M6蛋白(M6.110およびM6.0117)の構造(A)とそれらのM6蛋白を発現する化膿連鎖球菌JRS236(M6.1)(B), JRS237(M6.110)(C)およびJRS251(M6.0117)(D)によるヒト表皮細胞由来HaCat細胞への結合を示した。

セプター蛋白(complement receptor type1; CR1 [CD35]と complement receptor type2; CR2 [CD21])および血清蛋白(factor HとC4 binding protein)として存在し、これらの蛋白はいずれも short consensus repeat [SCR]と呼ばれるおよそ60個のアミノ酸からなる複数の繰返し配列を持つこと、C3b/C4bと結合することおよびこれらの蛋白をコードする遺伝子は同一染色体上でクラスターを形成することが知られている(17)。MCPはI型膜結合性糖蛋白として細胞表面に存在し、セリンプロテアーゼであるI因子によるC3bのiC3bへの変換の際の補因子(cofactor)として作用することでC3bによる自己の細胞融解を抑制する働きを持つ(20)。このMCP

は近年麻疹ウイルスの特異的レセプターとしても注目を集めている(10)。我々は、H因子が20個のSCR構造のみからなることからこのSCR配列がM蛋白の結合に重要であると考え、4つのSCR配列を持ち、広く上皮細胞に分布するMCPに注目した。ヒト皮膚組織切片上におけるMCPの分布を免疫蛍光抗体法により観察すると、その分布はM蛋白による菌の付着部位とよく一致していた。そこで、MCPによる菌の表皮細胞への付着に対する影響を調べ、精製H因子蛋白と同様にMCP精製蛋白においても濃度依存的に菌の表皮細胞への付着が阻害されることを明らかにした(表1)。さらに、MCP蛋白を電気泳動後、ニトロセルロース膜に転写し、C反復領域を含む

表1. H 因子および MCP による化膿連鎖球菌の表皮細胞への付着に対する影響

阻害物質	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	付着阻害率 (%)	
		HaCat 細胞	皮膚組織切片
PBS	—	0	0
牛血清アルブミン	20/50	0	1 $\pm$ 8
H 因子	2/5	29 $\pm$ 5	32 $\pm$ 9
	20/50	56 $\pm$ 3	81 $\pm$ 5
MCP	2/5	31 $\pm$ 4	38 $\pm$ 6
	20/50	70 $\pm$ 5	77 $\pm$ 6

菌を阻害物質で室温, 1時間前処置後, HaCat 細胞あるいは皮膚組織切片を用いて付着実験を行った。付着阻害率は, 菌を PBS で前処置したときの表皮細胞への付着率を100%としたときの相対値として表わした。(文献28から改変)

M 蛋白 (図2, M6.NSP30) と C 反復領域を欠失した M 蛋白 (図2, M6.NSP29) とそれぞれ反応すると, C 反復領域を含む M 蛋白は MCP と特異的に結合するのに対して C 反復領域を欠失した M 蛋白は結合しなかった。これらの結果から, MCP が M 蛋白 (C 反復領域) に対する表皮細胞レセプターとして作用することが明らかとなった。

4. M蛋白のヒト血漿蛋白に対する結合

M 蛋白はヒト血漿中に含まれる H 因子 (16) のほか, フィブリノーゲン (44), 血清アルブミン (2) およびキニノーゲン (25) と結合することが報告されている。また, 一部の M 蛋白 (M1, M12, M49) は免疫グロブリンに対しても結合能を持つことが知られている (2)。

前に触れたように, H 因子は血清中に含まれる補体活性調節蛋白の1つで, C3bBb 複合体 (C3 コンバーターゼ) の形成阻害あるいはこの複合体を解離して I 因子依存性の C3b の iC3b への変換の際の補因子として作用する。M 蛋白分子上における H 因子の結合ドメインの解析は M6 蛋白により行われている。Fischetti ら (8) は, ペプシン消化した M6 蛋白をアクリルアミド電気泳動後, ニトロセルロース膜に転写し, 精製した H 因子との結合反応を行い, およそ15 kDa の M6 ペプシン消化断片上に H 因子が結合することを同定した。さらに, この断片は C 反復領域を含むことから, その領域のアミノ酸配列をもとに部分ペプチドを合成し, M6 蛋白と H 因子と

の結合阻害実験を行った。その結果, スーパー領域 (アミノ酸残基256番目から277番目) および C2 反復ドメイン (アミノ酸残基272番目から292番目) を含む合成ペプチドによりそれぞれ94%および89%の結合阻害が起こり, M 蛋白の C 反復領域が H 因子との結合に重要であることを示した。また, Perez-Casal ら (35) は前述の C 領域を欠く M 蛋白を発現する JRS251 株を用いて, この株が H 因子結合能を喪失していることを明らかにした。すなわち, M 蛋白の H 因子結合ドメインが C 反復領域であるということ直接的に示したことになる。

一方, M 蛋白とフィブリノーゲン, 血清アルブミン, キニノーゲンおよび免疫グロブリンとの結合ドメインの解析は M1 蛋白により行われている。Bjorck ら (2, 25) は3つの異なる M1 蛋白の部分蛋白, A-C3 断片 (A, B, S および C 領域を含む), A-S 断片 (A, B および S 領域を含む) および S-C3 断片 (S および C 領域を含む) を大腸菌内で発現, 精製し, 各蛋白との結合能および各蛋白間での結合阻害実験を行い, それぞれの蛋白の M1 蛋白との結合ドメインを決定した (図4)。すなわち, フィブリノーゲンおよびキニノーゲンは A および B 反復領域, 免疫グロブリン G (IgG) は S 領域, 血清アルブミンは C 反復領域に結合することを明らかにした。また, フィブリノーゲンおよびキニノーゲンはそれぞれ M1 蛋白との結合に拮抗しないことから A および B 反復領域内の異なる部位に結合するものと推定されている (25)。

M1 蛋白

図4. M1 蛋白の構造（上段）とその精製部分蛋白による種々の血漿蛋白との結合能。Fib; フィブリノーゲン, Kin; キニノーゲン, IgG; 免疫グロブリン G, HSA; ヒト血清アルブミン。

5. 食菌抵抗性因子としての M 蛋白

M 蛋白を発現する株が多形核白血球による食菌作用に対して抵抗性であり, M 蛋白を欠く菌は容易に食食されるという事実は古くから知られていた (19)。ところが, このことが分子遺伝学的に証明されたのは1990年代に入ってからであった。Scott らは, 野生株 JRS4 由来の M6 蛋白遺伝子 (*emm6*) を含む染色体 DNA 断片において *emm6* 遺伝子をカナマイシン耐性遺伝子,

aphA3 と置換え, 伝達性トランスポゾン Tn916 上に挿入後, 枯草菌に形質転換した。これを枯草菌から野生株 JRS4 に接合伝達し, 相同組換えによりカナマイシン耐性の *emm6* 欠失変異株, JRS75 を作製した (26)。さらに, エリスロマイシン耐性遺伝子 (*ermAM*) を選択マーカーとして JRS4 由来の *emm6* 遺伝子を JRS75 株の染色体上の *aphA3* 遺伝子と相同組換えにより再度置換え, エリスロマイシン耐性の M 蛋白発現株 (JRS115) を作製した (図5) (34)。この3つ

図5. M 蛋白の発現と食菌抵抗性との関係。野生株 JRS4, M 蛋白欠失株 JRS75 およびその M 蛋白遺伝子挿入株 JRS115 の染色体 M 蛋白遺伝子領域の部分制限酵素地図を右側に示した。*aphA3*; カナマイシン耐性遺伝子, *ermAM*; エリスロマイシン耐性遺伝子, *emm6.1*; M 蛋白遺伝子, *mga*; Mga 蛋白遺伝子。制限酵素部位, H=*Hind*III, S=*Sal*I, Sp=*Ssp*I, X=*Xba*I。

の isogenic な株について、ヒト血液を用いた食菌抵抗性試験を行った。M 蛋白を発現する JRS4 は多形核白血球による食菌作用に対して抵抗性を示すのに対して、M 蛋白変異株、JRS75 は食菌抵抗性を喪失していた。また、この株の染色体上に *emm6* 遺伝子を戻した M 蛋白発現株、JRS115 は野生株同様、食菌抵抗性を回復していた (34)。すなわち、本菌の食菌抵抗性は M 蛋白の発現に依存するということが初めて遺伝子レベルで証明されたことになる。

M 蛋白による食菌抵抗性は、M 蛋白に H 因子が特異的に結合することにより菌体表面に付着した C3b の I 因子による不活化、あるいは C3bBb 複合体の形成阻害ないし解離促進により C3b を介した好中球による菌体の貪食を阻害すると考えられてきた (16)。ところが、C 反復領域を欠く M 蛋白を発現する JRS251 株は H 因子結合能を喪失しているにもかかわらず、ヒト血液を用いた食菌試験で抵抗性を示した (35)。すなわち、M 蛋白による食菌抵抗性に対して H 因子は関与しないことが明らかになった。M 蛋白による食菌抵抗性に関してはそのほか、M 蛋白がフィブリノーゲンと結合することによりリポタイコ酸などの補体活性化成分をフィブリノーゲンが被覆する、あるいは M 蛋白に結合したフィブリノーゲンが補体レセプターの認識を阻害し、菌を食菌作用から防御するという可能性も考えられている (44)。いずれにせよ、M 蛋白による食菌抵抗性に関してその作用メカニズムについては不明のままであり、その解析は今後の課題として残っている。

6. 二酸化炭素による M 蛋白の発現調節機構

多くの病原細菌において菌のビルレンス因子は感染の各段階で宿主側の環境変化に応じて合目的に発現され、それぞれ重要な役割をはたしていることが明らかになってきている (6, 23)。すなわち、菌はある特定の宿主環境下において、ある特定の物質を感知し、シグナル伝達することによって菌の生残に必要な遺伝子の発現を促進する。化膿連鎖球菌においても、M 蛋白の発現はその正の調節因子である Mga 蛋白 (Mry あるいは VirR と呼ばれていた) による二酸化炭素濃度依

存的な調節を受けている。Caparon ら (5) は、M 蛋白遺伝子 (*emm6.1*) のプロモーター領域の下流に *Bacillus pumilis* 由来のクロラムフェニコールアセチル化酵素遺伝子 (*cat86*) を接続し (図 6, JRS145), 培養条件の違いによる M 蛋白遺伝子のプロモーター活性の変化をクロラムフェニコールアセチル化酵素 (CAT) 活性により調べた。その結果、JRS145 株の CAT 活性は液体培地で 37°C, 18 時間静置培養した場合、同様に固形寒天培地上で培養したときのおよそ 30 倍であることを見出した。液体および固形培地における M 蛋白遺伝子のプロモーター活性の違いは、両培地間の pH, 酸素あるいは二酸化炭素濃度などによる違いに起因すると推定された。そこでまず、両培地における pH の変化を調べると、ともに 18 時間培養後には 7.6 から 6.0 に低下しており違いは見られなかった。次に菌を異なる酸素および二酸化炭素濃度条件下の寒天培地上で培養し、CAT 活性を測定すると、通常の大気中 (20% O₂, 0.03% CO₂) で培養したときの CAT 活性を 1 としたとき、二酸化炭素濃度が増加すると (20% O₂, 10% CO₂) 14 倍、酸素濃度を減少させると (5% O₂, < 0.1% CO₂) 4 倍、酸素濃度を減少させた状態で二酸化炭素濃度を増加すると (5% O₂, 10% CO₂) 20 倍であった (図 6)。すなわち、M 蛋白遺伝子の発現は二酸化炭素濃度の上昇に伴い増加することがわかった。また、このことから、液体培地における M 蛋白遺伝子のプロモーター活性の上昇は、培地中への二酸化炭素ガスの拡散増加によるものと推定された。

一方、M 蛋白遺伝子の発現はその上流に位置する *mga* 遺伝子によって転写レベルで正の発現調節を受けている (33)。*mga* 遺伝子の発現には少なくとも *mga* 遺伝子から 473bp 上流の DNA 領域が必要で、この領域の中に 2 つのプロモーターが存在する。また、*mga* 遺伝子は自己調節遺伝子であり、*mga* 遺伝子の発現には Mga 蛋白の存在が必要である (27)。JRS145 株の *mga* 遺伝子を不活化した株 (JRS150) は高二酸化炭素条件下で培養した場合においても CAT 活性の増加は見られない (図 6)。このことは、二酸化炭素濃度に依存した M 蛋白の発現は *mga* 遺伝子を介して調節されている可能性を示唆している。我

図6. JRS145 株における M 蛋白遺伝子の二酸化炭素による発現調節。Bucillus pumilis 由来のクロラムフェニコールアセチル化酵素遺伝子 (cat86) を M 蛋白遺伝子 (emm6.1) のプロモーター領域下流に接続した emm6.200 を有する JRS145 株の染色体部分制限酵素地図 (上段)。制限酵素部位, H=HindIII, Hp=HpaI, S=SalI, Sn=SnaBI, Sp=SspI, Ss=SstI, X=XbaI。下段は JRS145 株を THY 液体培地あるいは異なる酸素および二酸化炭素濃度下における寒天培地上で培養したときの CAT 活性の結果を示した。JRS150 は JRS145 株の mga 遺伝子を Ω Km-2 断片により挿入不活化することにより作製した。(詳しくは文献5を参照)

々は, mga 遺伝子に cat86 遺伝子を接続し, M 蛋白遺伝子の場合と同様の実験を行い, mga 遺伝子のプロモーター活性が二酸化炭素濃度の増加に伴い上昇することを明らかにした (24)。すなわち, M 蛋白の発現は二酸化炭素濃度に依存しており, 外界の二酸化炭素濃度が上昇することにより M 蛋白遺伝子の正の調節遺伝子である mga 遺伝子の発現が活性化され, その結果, M 蛋白の発現が促進されることが考えられた。そのほか, M

蛋白遺伝子のプロモーター活性に影響を与える環境因子として温度, 浸透圧, 鉄イオン濃度などが報告されている (22)。

おわりに

これまでに, 化膿連鎖球菌の表層蛋白で M 蛋白と類似構造を持ついくつかの M 蛋白様蛋白 (M-like protein) あるいは M 蛋白関連蛋白 (M-related protein) が同定されている。これらは,

M 蛋白同様 α -helical coiled-coil 構造を呈し、それぞれの蛋白は細胞壁結合領域を含む C 末端側に高い相同性を保持している。また、これらの蛋白をコードする遺伝子は *mga* 遺伝子の下流、C5a ペプチダーゼ産生遺伝子 (*scpA*) の上流に位置し、*mga* 遺伝子による調節下 (*mga* レギュロン) にある (36)。これら M 蛋白ファミリーのなかで M 蛋白のみが食菌抵抗性を示す。

M 蛋白は二酸化炭素濃度に依存してその発現が調節されている。このことは、化膿連鎖球菌の感染過程において、好気的条件下にある宿主体外あるいは表面においては M 蛋白の発現は抑制され、一方、体表面から組織深部に侵入し、より嫌気的条件下になると M 蛋白の発現は促進されると考えられる。M 蛋白を発現している菌は、炎症反応により遊走してきた多形核白血球による食菌作用から回避し、さらに深部あるいは全身的に拡散することが可能となる。すなわち、M 蛋白は菌の感染初期よりもむしろ初期感染部位からさらに感染の場を広げるために必要なビルレンス因子の 1 つであると考えられる。また、*mga* 遺伝子は M 蛋白だけでなく、C5a ペプチダーゼおよび免疫グロブリン結合蛋白の発現にも正の発現調節遺伝子として関与している (36)。したがって、菌は M 蛋白だけでなく他の表層蛋白も同時に発現することにより宿主の成体防御機構から効率よくエスケープし、全身的に広がるのであろう。

最後に、近年、細菌感染に起因するいくつかの疾患において菌の産生するスーパー抗原活性物質がその発生機序に関与する可能性が強く示唆されている (18, 39)。化膿連鎖球菌においては発熱毒素 (streptococcal pyogenic exotoxin; SEP) および連鎖球菌性スーパー抗原 (streptococcal superantigen; SSA) がスーパー抗原活性を持つ物質として報告されている (24)。興味深いことに、Kotb らのグループはいくつかの M 蛋白 (M5, M6, M18, M19, M24) にもスーパー抗原活性があることを見出した (40, 41)。スーパー抗原としての M 蛋白が病原性にどのように関わっているのか今後明らかにする必要があるが、化膿連鎖球菌感染における特定の疾患の病理発生を考える上で重要な因子の 1 つになる可能

性もあるだろう。

文 献

- 1) Adams, E.M., Gudmundsson, S., Yocum, D.E., Haselby, R.C., Craig, W.A., Sundstrom, W.R. (1985): Streptococcal myositis. Arch. Int. Med. **145**, 1020-1023.
- 2) Åkesson, P., Schmidt, K.-H., Coony, J., Björck, L. (1994): M1 protein and protein H: IgGFC- and albumin-binding streptococcal surface proteins encoded by adjacent genes. Biochem. J. **300**, 877-886.
- 3) Alouf, J.E. (1980): Streptococcal toxins (streptolysin O, streptolysin S, erythrogenic toxin). Pharmacol. Ther. **11**, 661-717.
- 4) Bessen, D.A., Fischetti, V.A. (1992): Nucleotide sequence of two adjacent M or M-like protein genes of group A streptococci: different RNA transcript levels and identification of a unique immunoglobulin A-binding protein. Infect. Immun. **60**, 124-135.
- 5) Caparon, M.G., Geist, R.T., Perez-Casal, J., Scott, J.R. (1992): Environmental regulation of virulence in group A streptococci: transcription of the gene encoding M protein is stimulated by carbon dioxide. J. Bacteriol. **174**, 5693-5701.
- 6) DiRita, V.J., Mekalanos, J.J. (1989): Genetic regulation of bacterial virulence. Annu. Rev. Genet. **23**, 455-482.
- 7) Fischetti, V.A. (1989): Streptococcal M protein: molecular design and biological behavior. Clin. Microbiol. Rev. **2**, 285-314.
- 8) Fischetti, V.A., Horstmann, R.D., Pancholi, V. (1995): Location of the complement factor H binding site on streptococcal M6 protein. Infect. Immun. **63**, 149-153.
- 9) Frithz, E., Heden, L.-O., Lindhal, G. (1989): Extensive sequence homology between IgA receptor and M protein in *Streptococcus pyogenes*. Mol. Microbiol. **3**, 1111-1119.
- 10) Gerlier, D., Viorio-Krishnan, G., Devaux, P. (1995): CD46-mediated measles virus entry: a first key to host-range specificity. Trend. Microbiol. **3**, 338-345.
- 11) Ginsberg, I. (1972): Mechanisms of cell and tissue injury induced by group A streptococci: relation to poststreptococcal sequelae. J. Infect. Dis. **126**, 297-340.
- 12) Gomi, H., Hozumi, S., Hattori, C., Tagawa, F., Kishimoto, F., Björck, L. (1990): The gene se-

- quence and some properties of protein H.J. Immunol. **144**, 4060-4052.
- 13) Hanski, E., Caparon, M.G. (1992): Protein F, a fibronectin-binding protein, is an adhesin of the group A streptococcus *Streptococcus pyogenes*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **89**, 6172-6176.
 - 14) Hanski, E., Horwiz, P.A., Caparon, M.G. (1992): Expression of protein F, the fibronectin-binding protein of *Streptococcus pyogenes* JRS4, in heterogeneous streptococcal and enterococcal strains promotes their adherence to respiratory epithelial cells. Infect. Immun. **60**, 5119-5125.
 - 15) Heath, D.G., Cleary, P.P. (1989): Fc-receptor and M protein genes of group A streptococci are products of gene duplication. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **86**, 4741-4745.
 - 16) Horstmann, R.D., Sievertsen, H.J., Knobloch, J., Fischetti, V.A. (1988): Antiphagocytic activity of streptococcal M protein : selective binding of complement control protein factor H. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **85**, 1657-1661.
 - 17) Hourcade, D., Holers, V.M., Atkinson, J.P. (1989): The regulators of complement activation (RCA) gene cluster. Adv. Immunol. **45**, 381-416.
 - 18) Kotzin, B., Leung, M., Kappler, J., Marrack, P. (1993): Superantigens and their potential role in human disease. Adv. Immunol. **54**, 99-166.
 - 19) Lancefield, R.C. (1962): Current knowledge of type-specific M antigens of group A streptococci. J. Immunol. **89**, 307-313.
 - 20) Liszewski, K.K., Post, T.W., Atkinson, J.P. (1991): Membrane cofactor protein (MCP or CD46): Newest member of the regulators of complement activation gene cluster. Annu. Rev. Immunol. **9**, 4310-455.
 - 21) Lottenberg, R., Broder, C.C., Boyle, M.D.P., Kain, S.J., Schroeder, B.O., Curtis III, R. (1992): Cloning, sequence analysis, and expression in *Escherichia coli* of a streptococcal plasmin receptor. J. Bacteriol. **174**, 5204-5210.
 - 22) McIver, K.S., Heath, A.S., Scott, J.R. (1995): Regulation of virulence by environmental signals in group A streptococci : influence of osmolarity, temperature, gas exchange, and iron limitation on *emm* transcription. Infect. Immun. **63**, 4540-4542.
 - 23) Miller, J.F., Mekalanos, J.J., Falkow, S. (1989): Coordinate regulation and signal transduction in the control of bacterial virulence. Science **243**, 916-921.
 - 24) Mollick, J.A., Miller, G.G., Musser, J.M. (1993): A novel superantigen isolated from pathogenic streins of *Streptococcus pyogenes* with aminoterminal homology to staphylococcal enterotoxin B and C. J. Clin. Invest. **92**, 710-719.
 - 25) Nasr, A.B., Herwald, H., Muller-Esterl, W., Bjorck, L. (1995): Human kininogens interact with M protein, a bacterial surface protein and virulence determinant. Biochem. J. **305**, 173-180.
 - 26) Norgen, M., Caparon, M.G., Scott, J.R. (1989): A method for allelic replacement that uses the conjugative transposon Tn916: deletion of the *emm6.1* allele in *Streptococcus pyogenes*. Infect. Immun. **57**, 3846-3850.
 - 27) Okada, N., Geist, R.T., Caparon, M.G. (1993): Positive transcriptional control of *mry* regulates virulence in the group A streptococcus. Mol. Microbiol. **7**, 893-903.
 - 28) Okada, N., Liszewski, M.K., Atkinson, J.P., Caparon, M. (1995): Membrane cofactor protein (CD46) is a keratinocyte receptor for the M protein of the group A streptococcus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **92**, 2489-2493.
 - 29) Okada, N., Pentland, A.P., Falk, P., Caparon, M.G. (1994): M protein and protein F act as important determinants of cell-specific tropism of *Streptococcus pyogenes* in skin tissue. J. Clin. Invest. **94**, 965-977.
 - 30) 大國寿士, 五十嵐英夫, 大江健二 (1994) : あなどれないレンサ球菌感染症. 日本細菌学雑誌, **49**, 759-767.
 - 31) 大國寿士 (1990) : 感染と免疫一溶連菌一, 蛋白質核酸酵素, **35**, 2839-2851.
 - 32) Pancholi, V., Fischetti, V.A. (1992): A major surface protein on group A streptococci is a glyceraldehyde-3-phosphate-dehydrogenase with multiple binding activity. J. Exp. Med. **176**, 415-426.
 - 33) Perez-Casal, J., Caparon, M.G., Scott, J.R. (1991): Mry, a *trans*-acting positive regulator of the M protein gene of *Streptococcus pyogenes* with similarity to the receptor proteins of two-component regulatory systems. J. Bacteriol. **173**, 2617-2624.
 - 34) Perez-Casal, J., Caparon, M.G., Scott, J.R. (1992): Introduction of the *emm* gene into an *emm*-deleted strain of *Streptococcus pyogenes* restore its ability to resist phagocytosis. Res. Microbiol. **143**, 549-558.
 - 35) Perez-Casal, J.P., Okada, N., Caparon, M.G., Scott, J.R. (1995): Role of the conserved C-repeat

- region of the M protein of *Streptococcus pyogenes*. Mol. Microbiol. **15**, 907-916.
- 36) Podbielski, A., Flosdorff, A., Weber-Heynemann, J. (1995): The group A streptococcal *virR49* gene controls expression of structural *vir* regulon genes. Infect. Immun. **63**, 9-20.
 - 37) Scott, J.R. (1990): The M protein of group A streptococcus: evolution and regulation. In Molecular Basis of Bacterial Pathogenesis. B.H. Iglewski and V.L. Clark, editors. Academic Press, Inc., San Diego, CA. 177-204.
 - 38) 清水可方, 大山晃弘, 笠間和典, 宮崎増美, 大江健二, 大河内康実 (1993): A 群溶血性連鎖球菌による toxic shock like syndrome の 1 例. 感染症学雑誌, **67**, 236-239.
 - 39) Utiyama, T., Yan, X-J., Imanishi, K., Yagi, J. (1994): Bacterial superantigens. Mechanism of T cell activation by the superantigens and their role in the pathogenesis of infectious disease. Microbiol. Immunol. **38**, 245-256.
 - 40) Wang, B., Schlievert, P.M., Gaber, A.O., Kotb, M. (1993): Localization of an immunologically functional region of the streptococcal superantigen pepsin-extracted fragment of type 5 M protein. J. Immunol. **151**, 1419-1429.
 - 41) Watanabe-Ohnisi, R., Aelion, J., LeGros, L., Tomai, M.A., Sokurenko, E.V., Newton, D., Takahara, J., Irino, S., Rashed, S., Kotb, M. (1994): Characterization of unique human TCR V β specificities for a family of streptococcal superantigens represented by rheumatogenic serotype of M protein. J. Immunol. **152**, 2066-2073.
 - 42) Wexler, D.E., Chenoweth, E.E., Cleary, P.P. (1985): Mechanism of action of the group A streptococcal C5a inactivator. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **82**, 8144-8148.
 - 43) Willson, A.T. (1959): The relative importance of the capsule to the M-antigen in determining colony form of group A streptococci. J. Exp. Med. **109**, 257-270.
 - 44) Whitnatch, E. Beachey, E.H. (1985): Inhibition of complement-mediated opsonization and phagocytosis of *Streptococcus pyogenes* by D fragments of fibrinogen and fibrin bound to cell surface M protein. J. Exp. Med. **162**, 1983-1997.