

学位論文抄録

黄色ブドウ球菌放出システインプロテアーゼの凝固系および結合織破壊作用の研究
(A study on destruction of the coagulation system and connective tissues
by cysteine proteases from *Staphylococcus aureus*)

大林 武久

指導教員

篠原 正徳 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻顎口腔病態学

今村 隆寿 准教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻分子病理学

学位論文抄録

〔目的〕 黄色ブドウ球菌は、血液凝固異常併発により治療困難となるグラム陽性菌敗血症や細菌感染による心内膜組織破壊によって誘発される細菌性心内膜炎の主要な原因菌である。この菌が放出するシステインプロテアーゼの staphopain A (ScpA) と staphopain B (SspB) は敗血症などの感染症病態に密接に関与しており、重要な病原因子として認識されている。そこで、凝固異常と組織破壊に直結する staphopains の病原作用を研究するために、staphopains の血漿凝固誘導およびコラーゲン(主要な結合組織成分の 1 つ) 分解作用を調べた。

〔方法〕 黄色ブドウ球菌培養上清より精製した staphopains を用い、健康なボランティアより得られた血漿や精製ヒトフィブリノゲンを使って凝固能の指標となる activated partial thromboplastin time (APTT) と thrombin time (TT) への影響を調べた。Staphopains によるヒトフィブリノゲンの分解過程を SDS-PAGE により解析し、かつ分解されたフィブリノゲン断片のアミノ基側末端のアミノ酸配列を決定した。さらに、蛍光標識したウシ I 型コラーゲンを用いて、staphopains のコラーゲン分解活性を測定した。

〔結果〕 Staphopains はプロテアーゼ活性と濃度に比例して血漿の APTT を延長し、その作用は staphopain B が staphopain A より約 3 倍強かった。Staphopains は血漿の TT をも延長したことから、この作用は分解によるフィブリノゲン凝固能消失によって引き起こされていることが示唆され、実際 staphopains はフィブリノゲンの TT を延長した。この作用は両者共にフィブリノゲンの A α 鎖分解と関連しており、staphopain B は staphopain A より A α 鎖のカルボキシ末端領域をより迅速に、かつ数カ所で分解した。Staphopains はウシ I 型コラーゲンを 10 nM から濃度依存性に分解したが、この作用では両者間に有意な差はみられなかった。

〔考察〕 フィブリノゲンやコラーゲンの分解という staphopains の新たな病原作用を明らかにした。これらの作用は、各々黄色ブドウ球菌敗血症に合併し凝固能低下で起こる出血傾向の誘発と細菌性心内膜炎などの発症に関係する感染部での組織破壊への staphopains の関与を示唆する。したがって、staphopains は黄色ブドウ球菌感染症治療のターゲットとして有用であり、その阻害剤は治療薬として、黄色ブドウ球菌、特に耐性菌に対しての治療効果が期待される。

〔結論〕 Staphopains は黄色ブドウ球菌の重要な病原因子であり、新たに見出したフィブリノゲンやコラーゲン分解作用は、各々黄色ブドウ球菌感染で引き起こされる凝固異常と組織破壊へ関与を示唆する。