

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		病原性細菌の集団形成と感染抑制を担う新規生体機能分子アンチセンスリボ核酸			
研究テーマ (欧文) AZ		Anti-sense RNA that represses bacterial group behaviors and infections			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓)ヒラカワ	名)ヒデタダ	研究期間 B	2013 ~ 2015 年
	漢字 CB	平川	秀忠	報告年度 YR	2015 年
	ローマ字 CZ	HIRAKAWA	HIDETADA	研究機関名	群馬大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		群馬大学先端科学研究指導者育成ユニット・助教			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめて下さい。) 細菌は単細胞生物であるが、ある種の化学物質を介して細菌同士コミュニケーションを行っている。その結果、種々の細菌は多様な生理機能を制御し、とりわけ病原細菌においては、バイオフィーム形成や毒素産生、薬剤耐性などの制御を行っていることから、医・薬学分野で注目を浴びている。 本研究では、細菌の集団形成とアンチセンス RNA の生理的意義や両者の関係、制御メカニズムについて理解を深めることを目指した。我々は、本研究着手前に研究を行ってきた光合成土壌細菌に加えて、ヒト病原細菌である腸管出血性大腸菌 O157 からもアンチセンス RNA を発見し、細菌の集団形成との関係について解析を行った。 O157 は、インドールという化合物を介して、お互いにコミュニケーションを行っている。我々は、以前にインドールによって GadE 蛋白質の発現が誘導されることを発見した。GadE は、酸耐性因子や薬剤排出蛋白質の発現を誘導する転写制御因子である。今回、新たに我々は、<i>gadE</i> 遺伝子に対するアンチセンス RNA (<i>asgadE</i> と命名)を発見した。<i>asgadE</i> は、<i>gadE</i> mRNA の 3' 領域側と塩基対を形成し、<i>gadE</i> の翻訳を抑制することが分かった。<i>gadE</i> 同様、<i>asgadE</i> の発現もインドールによって誘導された。これらの結果から、インドールによって、<i>gadE</i> の発現誘導を介して、酸耐性や薬剤排出関連の蛋白質の発現が誘導される一方で、<i>asgadE</i> を介した負のフィードバック制御も受けていることが示唆された(投稿中)。 さらに、我々は上記のプロジェクトを行っていた過程で、インドールが O157 のホスホマイシンに対する自然抵抗性を増強することを発見した。我々は、インドールがホスホマイシン輸送体 GltP と UhpT トランスポーターの発現を低下させ、ホスホマイシンの菌体内蓄積量を低下させることで、O157 に本抗菌剤に対する抵抗性を与えることを証明した。ホスホマイシンは元々、放線菌によって産生されることが知られているため、O157 と放線菌の競培養を行ったところ、インドール非産生 O157 ではほとんどが放線菌によって駆逐されていたが、インドール産生 O157 ではより高い生存率を示した。以上のことから、インドールを介した O157 の集団形成は自然環境中(家畜の糞便中、その付近の土壌)において、ホスホマイシン産生土壌細菌に対する自然抵抗性増強(生体防御)の役割を担っていると考えられた。					
キーワード FA	情報伝達	薬剤耐性	病原性	クオラムセンシング	

(以下は記入しないで下さい。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	インドール型オートインデューサーと大腸菌の社会活動							
	著者名 ^{GA}	平川秀忠、富田治芳	雑誌名 ^{GC}	環境バイオテクノロジー学会誌					
	ページ ^{GF}	113～118	発行年 ^{GE}	2	0	1	5	巻号 ^{GD}	14
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Bacteria conduct cell-cell communication activities via particular chemical compounds, then they control various physiological function. In particular, pathogens are able to control genes that contribute to biofilm formation, toxin productions and drug resistance. Therefore, bacterial communication is focused on the area of medical and pharmaceutical sciences in great interest.

In this work, we aimed to get insights into physiological roles and regulatory mechanism between bacterial cell-cell communication and anti-sense RNAs. We are focusing on enterohaemorrhagic *E. coli* 0157.

0157 communicate each other using indole. We previously found that indole induces GadE that is a transcriptional regulator which activates genes encoding glutamate decarboxylate system for acid resistance and drug efflux proteins for drug resistance. In this study, we found an anti-sense RNA termed asgadE to the gadE transcript. The asgadE forms base-pairing with the gadE transcript at the 3' region and suppresses the translation of GadE. The asgadE transcription is activated by indole like gadE. These results indicate that acid and drug resistance are induced by indole via upregulation of GadE while suppressed depending on asgadE.

In the progress of our work, we also found that indole increases innate tolerance to fosfomycin antibiotic in EHEC. Indole represses the expression of GlpT and UhpT that are transporters for fosfomycin uptake. It leads to decrease in intracellular accumulation of the drug, results in increase of tolerance. We also performed competition cultures between 0157 and a fosfomycin producer from the *Streptomyces* soil bacterium species. Indole non-producing 0157 exhibited a lower survival rate than the indole producing wild-type 0157. This observation suggests that the cell-cell communication using indole in 0157 contributes to the innate defense to fosfomycin that is produced by *Streptomyces* species in their habitats including cattle feces and soil.