

腸管出血性大腸菌

森 裕志, 伊藤さおり

要約 : 1977年にベロ細胞傷害性の毒素を産生する大腸菌の存在が報告され, 1982年に米国でベロ毒素産生大腸菌 (VTEC) による食中毒が発生してこの菌のヒトにおける病原性が確認された。その後, 世界各地でこの菌による食中毒が報告され, 最近ではその散発的あるいは集団発生が日本各地で報告されている。腸管出血性大腸菌ともいわれるこの菌による感染症の症状としては出血性の下痢と, 続発する溶血性尿毒症症候群および中枢神経系異常が挙げられる。VTECによる発症の過程は, 1) 大腸菌が腸管壁に付着し, コロニーを形成して増殖する, 2) ベロ毒素を産生・遊離する, ついで, 3) ベロ毒素が局所的に腸管上皮細胞を傷害し, 全身的には腎細胞傷害, 溶血, 中枢神経系障害を引き起こすの各ステップがある。さらに, 腸管ではattaching and effacing lesionといわれる腸管上皮細胞の病変が観察され, これにはベロ毒素以外にいくつかの因子が関与する。本稿では主としてVTECのビルレンスに関する因子について最近の知見を紹介する。

索引用語 : 腸管出血性大腸菌, 病原性大腸菌O157, ビルレンス, 付着因子, ベロ毒素, 総説 (文47)

Enterohemorrhagic *Escherichia coli*

HIROSHI MORI, SAORI ITO

Abstract: Verotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) was first reported in 1977, and was recognized as a human pathogen in 1982 by an outbreak of the disease in the USA. Thereafter, the food-borne diseases by the bacteria, enterohemorrhagic *E.coli*, have been reported in many countries. The VTEC infection is responsible for a heterogeneous group of diseases, including diarrhea, hemorrhagic colitis, hemolytic uremic syndrome, and central nervous system abnormalities. The process for the development of the complex diseases is considered as follows; 1) adherence of the bacteria to intestinal mucosa, and enteric colonization, 2) production and release of verotoxin, 3) local injury of intestinal epithelial cells, and causing systemic disorders such as hemolytic uremic syndrome and central nervous system complications. In the present paper, we review the literature concerning VTEC, and its virulence factor in particular.

Keyphrases: Enterohemorrhagic *Escherichia coli*, *E.coli* O157, virulence, adherent factor, verotoxin, review (Ref 47)

大腸菌 (*Escherichia coli*) は腸管内正常細菌叢を構成する常在菌であり、通常は病原性を示さない。しかし、一部には下痢を主症状とする病原性を示す大腸菌も存在する。この病原性を示す大腸菌には腸管病原性大腸菌 (enteropathogenic *E. coli*, EPEC)、毒素原性大腸菌 (enterotoxigenic *E. coli*, ETEC)、腸管侵襲性大腸菌 (enteroinvasive *E. coli*, EIEC)、腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *E. coli*, EHEC) および腸管付着性大腸菌 (enteroadherent *E. coli*, EAEC) の5種類が知られており、これらはそれぞれ異なった機序で下痢を引き起こす¹⁾。

EPECは60-megadalton (MDa) のプラスミドにコードされた94kDaの外膜タンパク (EPEC adherence factor, EAF) によって小腸上皮細胞に付着し、局所的にattaching and effacing lesionといわれる病変と下痢を起こす。この病変は後述のようにEHECやEAECについても観察される。下痢に血液を混えることはない。

ETECはコレラ毒素と類似の毒素 (エンテロトキシン) である易熱性毒素 (LT) および耐熱性毒素 (ST) を産生し、コレラ様の下痢を起こす。その病原性発現にはK88 fimbriaeやCFA (colonization factor) IおよびIIなどの付着因子による腸管への付着が必須である。

EIECは赤痢と区別できない症状を引き起こす。赤痢菌と同様に大腸上皮細胞に取り込まれ、ファゴソームから離脱し、細胞内で増殖して細胞を死に至らしめる。その結果、血便や大腸の潰瘍形成が認められる。病原性発現には大型のプラスミドにコードされた細胞侵入因子としての外膜タンパクの発現が必要である。

EHECは後述のようにベロ毒素の産生を特徴とする。

EAECは腸管凝集付着性大腸菌 (enteroaggregative *E. coli*, EAaggEC) ともいわれ、attaching and effacing lesionを起こすなどEPECに類似した点が多い。

本稿では、EHEC、特に病原性大腸菌O157に着目して文献的考察を試みる。

1. EHECとは

1977年にKonowalchuk *et al.*²⁾によってベロ細胞 (vero cell: アフリカミドリザル腎臓由来の培養細胞株) 傷害性の毒素を産生する大腸菌の存在が報告され、1982年に米国でベロ毒素産生大腸菌による食中毒が発生してこの菌のヒトにおける病原性が確認された³⁾。その後、世界各地でこの菌による食中毒が報告され、最近ではその散発的あるいは集団発生が日本各地で報告されている。EHECはベロ毒素を産生することをその特徴とし、したがってEHECはベロ毒素産生大腸菌 (verocytotoxin producing *E. coli*, VTEC) とも呼ばれる。その代表的なものが血清型O157の病原性大腸菌である。ベロ毒素にはverotoxin 1 (VT1) とverotoxin 2 (VT2) の2種類あり、後述のようにVT1は志賀赤痢菌の産生する志賀毒素とアミノ酸配列が同一であり、VT2は約60%の相同性がある。したがって、これらの毒素はShiga-like toxin 1 (SLT1) およびShiga-like toxin 2 (SLT2) とも呼ばれ、最近、これらの毒素を産生する大腸菌を志賀毒素産生大腸菌 (Shiga toxin-producing *E. coli*, STEC) と呼ぶこともある。これらはいずれも同義語であり、本稿ではVTEC、VT1、VT2の語句を用いることとする。

1.1 VTECの血清型

大腸菌はグラム陰性菌であり、外膜を有する。この外膜のリポポリサッカライドを構成する多糖 (O抗原多糖) の構造上の相違による抗原性の違いによって大腸菌は160以上の血清型に分類される。VTEC感染症における原因菌のほとんどは血清型O157:H7または鞭毛を持たず運動性を示さないO157:H-の大腸菌であるとされているが、その他にもベロ毒素を産生する大腸菌としてO26, O55, O104, O111, O113, O121, O126, O145などの血清型のもの

が知られており、日本ではO111:H-およびO145:H-による集団食中毒の発生が報告されている⁴⁾。また、病原性大腸菌O157:H7は通常VT1とVT2の両方を産生するが、どちらか一方を産生するものも存在する。

1.2 VTEC感染と病態

1993年、米国でハンバーガーを原因食として発生した大規模な病原性大腸菌O157:H7集団食中毒に関する研究⁵⁾から、潜伏期間は3～5日とされており、1996年6月に岐阜市で発生した集団食中毒（O157:H7）では2日の場合もみられた。

発症に要する経口摂取菌量は1000以下とされており、コレラ菌では 10^8 、EPECでは $10^6 \sim 10^{10}$ 個の菌の摂取が必要であることと比較すると、極めて少量の経口摂取で発症し、その理由として胃液の酸に対する抵抗性が指摘され、その抵抗性はサラダなど酸性の食物中に存在することによって増強することが報告されている⁶⁾。

摂取された菌は腸管に付着増殖してコロニーを形成し、毒素を産生すると共に、その毒素は局所および全身的に標的細胞を傷害し、種々の症状を発現する。その症状としては出血性の下痢と、続発する溶血性尿毒症症候群（Hemolytic uremic syndrome; HUS, 糸球体内血栓、腎虚血、急性腎不全、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少症）および中枢神経系異常が挙げられる。この病変はペロ毒素に起因すると考えられる。O157:H7感染により、約10%の小児がHUSにまで移行し、高齢者でも発症することがあるが、健常成人ではHUSにまで移行することはほとんどない⁷⁾。

ところで、VTECそのものが上皮細胞あるいは血中に移行することを報告した例はなく、VTECにはEIECでみられるような組織侵入性はないとされている。したがって、出血性下痢の発症機序はEIECとは異なり、VTECでみられる全身的症状はペロ毒素そのものが血中に移行して発現すると考えられる。血中移行経路についての詳細は知られていないが、Waddell and Gyles⁸⁾はデオキシコル酸Naを腸管内投与した離乳後のブタ、あるいは新生児期ブタでは高分子に対する腸管の透過性が亢進しており、VT2の腸管内投与で全身的な病変が引き起こされるとしている。

2. VTECによる発症過程

VTECによる発症の過程には、1) 大腸菌が腸管壁に付着し、コロニーを形成して増殖する、2) ペロ毒素を産生・遊離する、ついで、3) ペロ毒素が局所的に腸管上皮細胞を傷害し、全身的には腎細胞傷害、溶血、中枢神経系障害を引き起こすの各ステップが考えられる。さらに、腸管ではattaching and effacing lesionといわれる腸管上皮細胞の病変が観察され、これにはペロ毒素以外にいくつかの因子が関与する。VTECのピルレンスに関与する因子・作用機序を明らかにし、それを抑制することはその発症の予防あるいは治療につながると考えられる。以下、それぞれのステップについて述べる。

2.1 腸管に対する付着

VTECの病原性発現の最初のステップとして大腸菌は腸管粘膜に定着（付着）して増殖する必要がある。この付着は後述のattaching and effacing lesionといわれる病変を可能にし、腸管細胞に対して高濃度のペロ毒素の局所的暴露をもたらし、出血性の下痢を惹起すると共に、障害された腸管壁からは分子量約7万の大分子であるペロ毒素の体内への侵入を可能にすると考えられる。この最初のステップである付着には、線毛、およびattaching and effacing lesionと関連してみいだされた接着タンパクintiminが関与する。

2.1.1 線毛について

ブタVT2産生大腸菌ではF107 fimbriaeが高頻度で検出されると報告されている⁹⁾。無菌飼育の子ブタを用いた検討では、病原性大腸菌O157の60 MDaのプラスミドにコードされた線毛は病原性発現に関与しないとする報告¹⁰⁾もあるが、線毛による腸管粘膜への付着、コロニー形成の病原性発現への関与の可能性を否定することはできず、線毛による付着についてはさらに今後の検討が必要である。

2.1.2 Attaching and effacing lesionについて

VTECは大腸にattaching and effacing lesion (A/E 病変)と言われる病変を引き起こすことが知られている¹¹⁾。この病変はEPECによって小腸に引き起こされる病変と類似し、微小絨毛 (microvilli) の消失 (effacing) を特徴とする。Donnenberg and Kaper¹²⁾は、この病変は1) プラスミドにコードされた線毛による腸管粘膜への付着 (local adherence), 2) シグナル伝達と線毛の消失 (signal transduction and effacing), 3) 宿主細胞の上皮細胞膜への菌のさらに強い結合 (intimate adherence) の3つの段階を経るとしている。

2.1.2.1 intiminをコードする遺伝子*eaeA* gene

A/E病変でみられる上皮細胞膜に対する菌の接着には94 kDaのintimin¹³⁾といわれる外膜タンパクが関与する。EPECからintiminをコードする遺伝子*eaeA* (*E.coli* attaching effacing) geneがクローニングされ¹⁴⁾、ついで病原性大腸菌O157:H7からも*eaeA* geneがクローニングされた。病原性大腸菌O157:H7の*eaeA* geneはEPECのものとは非常に高い相同性があるが、3'側では若干異なる¹⁵⁾。この相違がEPECは小腸にコロニーを形成するのに対してVTECでは大腸にコロニーを形成し、それぞれ異なった場所でA/E病変を引き起こすことの原因であるのかもしれない。

eaeA geneは菌染色体のLEE (Locus of Enterocyte Effacement) といわれる部分 (35 kb) に存在し、LEEはA/E病変を起こす全ての菌に存在するが、正常細菌叢を形成する大腸菌やETECには存在しない。また、LEEはA/E lesionのための現在まで知られているすべてのビルレンス因子、*eaeA*, *eaeB*, *sep* (secretion of *E.coli* protein) をコードしている¹⁶⁾。*eaeA* geneはA/E lesionを形成するのに必要ではあるが、A/E病変を引き起こすには不十分であり¹⁴⁾、細胞骨格の変化にはさらにLEEにある遺伝子で、25 kDaのポリペプチドをコードする*espA*¹⁷⁾、および37 kDaのポリペプチドをコードする*espB* (*eaeB*)¹⁸⁾が必要である¹⁹⁾。

2.1.2.2 Intiminを介して大腸菌が接着した上皮細胞の変化

Intiminを介して大腸菌が接着した上皮細胞ではアクチンやその他の細胞骨格線維の重合がみられ²⁰⁾、intiminは重合したアクチンに固定された膜表面レセプターに結合することが報告²¹⁾されている。この細胞内の変化はEPECでは90kDaの宿主細胞膜タンパク (Hp90) のリン酸化²²⁾、イノシトールリン酸系の変動や細胞内Ca²⁺の増加を伴うとされている。一方、VTECではイノシトールリン酸系の変動や細胞内Ca²⁺の増加を伴うが、宿主上皮細胞タンパクのチロシンリン酸化は伴わない²³⁾。

2.1.3 腸管への付着と感染の種依存性について

腸管への付着は血清型の相違による感染の種依存性にも関与している可能性が考えられる²¹⁾。すなわち、前述のごとく、ベロ毒素を産生する大腸菌には種々の血清型のものがあり、ヒトで発症の報告のある大腸菌はすべて畜牛の

糞から検出されている。この内、O5:NM, O8:H9, O26:H11およびO111:NMは2-8週令のウシに疾患を引き起こし、O26:H11およびO111:NMはヒトでも発症する。一方、O5:NMはヒトでは発症は少なく、O8:H9はヒトでの発症は報告されていない。宿主依存性はO157:H7およびO157:NMでも顕著であり、O157ではウシは発症しない。この血清型の相違による宿主の種依存性は産生されるベロ毒素の相違では説明できず、血清型の相違する大腸菌間での *eaeA* geneの相違、すなわちその産物であるintiminの相違が種依存性に決定的な役割を果たしている可能性が考えられている²⁴⁾。この相違は前述のごとくEPECが小腸にA/E病変を起こし、VTECが大腸にA/E病変を起こすことと対比して考えると興味深い知見であるといえる。

一方、Bilge *et al.*²⁵⁾はO157:H7のリボ多糖のO側鎖が腸管上皮細胞への付着に関与するとしている。また、Dytoic *et al.*²⁶⁾は、ベロ毒素を産生し、ヒトに病原性を示す大腸菌O113:H21が培養上皮細胞HEp-2に付着し、あるいは*in vivo*でウサギ腸管に付着してコロニーを形成するにもかかわらず、この菌は*eaeA* geneを持たず、また、付着してもアクチンなどの細胞骨格成分の重合を起こさないことを明らかにし、O113:H21では*eaeA*とは異なる因子がその付着に必要であることを示した。これらの知見は上述の線毛やintiminに加え、未知のものも含めて様々な付着因子がビルレンス要因として存在することを示唆する。これらの付着因子に対して免疫応答が成立し抗体が産生されるならば、そのような抗体は発症に対する生体防衛的役割を持ち得るのかも知れない。この点についても今後の研究が望まれる。

2.2 ベロ毒素

ベロ毒素は腸管、腎臓および脳にある標的細胞（内皮細胞）のリボソームを不活性化し、その結果、タンパク合成を阻害して細胞を傷害する。以下に、ベロ毒素の構造、標的細胞に対する付着、タンパク合成抑制作用について述べる。

2.2.1 構造と産生について

ベロ毒素（VT）は2種類に分類され、一つは志賀赤痢菌が産生する志賀毒素とほとんど同じ構造²⁷⁾を持つVT1、もう一つはVT1と生物学的性状はよく似ているが抗原性や物理化学的性状の異なるVT2がある。これらのベロ毒素は毒素活性を担っているAサブユニット1分子と標的細胞表面のレセプターへの結合に関与するBサブユニット5分子からなっている。VT1の場合、Aサブユニットは293残基のアミノ酸からなる蛋白質で分子量は約33kDa、Bサブユニットは69残基のアミノ酸からなる蛋白質で分子量は約7.7kDaである。VT1とVT2のアミノ酸配列はAサブユニットで57%、Bサブユニットで60%の相同性を持つ²⁸⁾。VT1の毒性に比してVT2の毒性は強く、VTECがVT2を産生する場合にHUSへ移行することが多いと考えられている²⁹⁾。

志賀毒素は志賀赤痢菌の染色体にコードされているのに対して、VT1およびVT2の遺伝子はプラスミドに存在する。その結果、VTは変異を起こし易いと考えられ、VT1には変異種は報告されていないが、VT2については多くの変異種が報告されている。後述のごとく、VT2のBサブユニットの変異によって結合するレセプターの構造が異なってくる。また、産生されたベロ毒素前駆体ペプチドは細菌のペリプラズムに分泌され、ここでAサブユニットとBサブユニットがベロ毒素として組み立てられ、菌が破壊・死滅した際にペリプラズムから放出されると考えられている。したがって、菌の急激な死を引き起こす抗生物質の投与はむしろHUSを誘発する可能性があることはよく知られている。

2.2.2 標的細胞に対する付着について

菌から遊離したペロ毒素が細胞に対して毒性を示すためには、まず細胞に付着する必要がある。そのレセプターについては多くの研究がある。現在ではペロ毒素の細胞膜上の受容体はガラクトースが α 1-4結合したガラビオースを側鎖にもつ糖脂質であることが知られている。ペロ細胞にはこの配列をもつ糖脂質が非常に豊富に存在しており、このことがペロ毒素がペロ細胞に効率的に致死作用を示す理由であると思われる。

VT1とVT2の主要なレセプターはグロボトリオシルセラミド(Gb_3)である(Table 1 参照)。一方、VT2には多くの変異種が存在し、Bサブユニットの変異によって結合するレセプター構造に変化がみられ、VT2の変異種VT2eではグロボテトラオシルセラミド(Gb_4)に強く結合する^{31, 32)}。Nyholm³⁰⁾はこれまでに報告されているBサブユニット変異と種々のレセプターへの結合データを基にして、VT1のBサブユニットと Gb_3 の結合に関するコンピューターを用いた立体構造的解析を行い、 Gb_3 の内側のGal β 残基の疎水部分にBサブユニットの30番目のフェニルアラニンがはまり込み、 Gb_3 の末端のGal α はBサブユニットの16~18番目のアスパラギン酸と近接して存在することを示した。

Table 1 Binding properties and effect of mutations of verotoxins, plus formulae for globo-series glycosphingolipids

Binding properties of different verotoxins:	
	Receptor glycolipid
VT1	Gb_3, Gb_2
VT2	Gb_3, Gb_2
VT2e	Gb_4, Gb_3 and Gb_2
Glycosphingolipids of the globo-series:	
Gb_2	galabiosylceramide $Gal\alpha 1 \rightarrow 4Gal\beta 1 \rightarrow 1Cer$
Gb_3	globotriaosylceramide $Gal\alpha 1 \rightarrow 4Gal\beta 1 \rightarrow 4Glc\beta 1 \rightarrow 1Cer$
Gb_4	globoside $GalNAc\beta 1 \rightarrow 3Gal\alpha 1 \rightarrow 4Gal\beta 1 \rightarrow 4Glc\beta 1 \rightarrow 1Cer$
Gb_5	Forssman $GalNAc\alpha 1 \rightarrow 3GalNAc\beta 1 \rightarrow 3Gal\alpha 1 \rightarrow 4Gal\beta 1 \rightarrow 4Glc\beta 1 \rightarrow 1Cer$

文献³⁰⁾から抜粋

Gb_3 はヒトのblood group antigen Pk, すなわちCD77と同一であり、CD77は、その生理学的機能の詳細は不明であるが、リンパ節のジャーミナルセンター内でBリンパ球が成熟する間に発現する。一方、Bリンパ球の活性化に参与するとされるCD19はCD77のリガンドであり、シグナル伝達あるいはその接着に参与する可能性のあることが知られており、ペロ毒素のBサブユニットはこのCD19と相同性のあることが報告されている³³⁾。さらに、Lingwood³⁴⁾は培養および小児の生検糸球体内皮細胞にCD77が発現していることを報告している。VTEC感染に伴うHUSの発症機序の詳細は不明であるが、 Gb_3 がペロ毒素の主要なレセプターであることと考え合わせると、これらの知見はCD77を持つ糸球体内皮細胞のペロ毒素による傷害がHUSの主要な発症機序であることを示唆する。

なお、Taylor *et al.*³⁵⁾はP1血液抗原(ガラクトースが α 1-4結合したガラビオースを末端に持つparagloboside)が赤血球上に存在し、この抗原はペロ毒素を吸収し、VTEC感染症における腎障害に予防的に働くとしているが、P1抗原の予防的役割については否定的見解もある³⁶⁾。

2.2.3 タンパク合成抑制作用について

ペロ毒素は Gb_3 などの受容体分子と結合した後、細胞内にエンドサイトーシスで取り込まれ、ゴルジ体を經由して輸送され、小胞体に達した後、細胞質に放出され³⁷⁾、32kDaのAサブユニットが分解されて27kDaの活性型A1フラ

グメントを遊離すると考えられている。

	Region A	Region B	Region C
VT1	(49) L F A V D V R G I (57)	(165) T A E A L R F R Q (173)	(201) L N - W G R L S S V (209)
VT2	(49) Y F A V D I R G L (57)	(165) T A E A L R F R Q (173)	(201) L N - W G R I S N V (209)
VT2vp	(49) Y I S V <u>G</u> I R G L (57)	(165) T A E A L R F R Q (173)	(201) L N - W G R I S N V (209)
VT2vh	(49) Y F A V D I R G L (57)	(165) T A E A L R F R Q (173)	(201) L N - W G R I S N V (209)
Ricin	(33) T T G A D V R H E (41)	(175) I S E A A R F Q Y (183)	(208) E N <u>S</u> W G R L S T A (217)

Fig. 1 Homologous amino acid sequences found in the A subunit of VT1, VT2, VTvp, and VTvh and the ricin A chain. Numbers indicate the positions of amino acid residues from the N-terminus. (文献³⁹)から引用)

A1フラグメントはヒマ種子由来の植物毒リシンのA鎖の活性部位と相同性があり²⁷、これらは同様の機構によって細胞のタンパク合成を阻害する。すなわち、A1フラグメントはRNA N-グリコシダーゼであり、60Sリボソームに作用し、28S rRNAの5'末端から4324番目のアデノシン残基のN-グリコシド結合を加水分解することによってアデニン1分子を遊離させ、その結果、リボソームに対するelongation factor 1依存性のaminoacyl-tRNAの結合が阻害され、タンパク合成が抑制される³⁸。ペロ毒素のターゲットとなる28SリボソームRNAの4324番目前後の塩基配列はラット、酵母、さらには大腸菌にもよく保存されており、この領域は28SリボソームRNAにとって極めて重要な領域であると考えられる。Yamasaki *et al.*³⁹はリシンとVT1およびVT2の全体としてのアミノ酸配列の相同性は高くないが、これらのAサブユニットには非常に相同性の高い領域が3ヶ所存在し (Fig. 1 参照)、ペロ毒素のA1フラグメントの活性中心はN末端から167番目のグルタミン酸 (Glu¹⁶⁷) と170番目のアルギニン (Arg¹⁷⁰) であるとしている (Fig. 2 A参照)。また、Deresiewicz⁴¹は77番目のチロシン (Tyr⁷⁷) の重用性を指摘している (Fig. 2 B 参照)。

さらに、ペロ毒素は分裂・増殖している細胞に強い細胞傷害性を示し、G₁/S期で感受性が高く、G₀期では感受性は低いとする報告⁴²や、Vero毒素による細胞傷害は、necroticではなく、apoptoticであるとする報告がある⁴³。

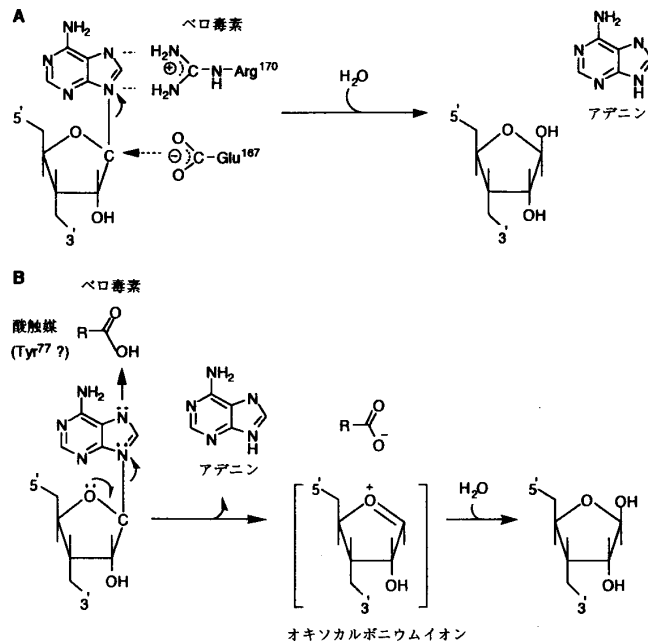


Fig. 2 ペロ毒素によるRNA N-グリコシド結合の加水分解反応の分子モデル (文献⁴⁰)から引用)

3. VTECのその他の毒素（溶血毒素）

VTEC感染症におけるHUSでは溶血性貧血がみられるなどHUSの臨床所見すべてをベロ毒素のみで説明することはできないとされている⁴⁴⁾。ほとんどの臨床病原性大腸菌O157:H7は90kbの大プラスミドを持ち、このプラスミド(pO157)は溶血毒素(VTEC溶血毒素)をコードし、この毒素はグラム陰性菌のRTX(Repeats in Toxin)ファミリーに属し、大腸菌の α -溶血毒素とは異なるが、 α -溶血毒素と同様に細胞膜に穴(pore-forming)をあけ、イオン透過性を亢進することが報告⁴⁵⁾されている。

4. 生体側の因子

Fig. 3(文献⁴⁶⁾から引用)にこれまでに考えられているHUSの発症機序を示す。腎障害に至った患者では、白血球増加、血中elastaseの増加(好中球活性化)や、生体の炎症性反応によるIL-1 β 、TNF α 、IL-8などのサイトカインの血中レベルの増加などが知られており、例えば、TNF α は血管内皮細胞のGb₃の合成を増加させるなど、これらの生体側因子はベロ毒素の作用と相乗的に宿主細胞を傷害する可能性が指摘され⁴⁷⁾、これらによってVTEC感染症における臨床症状は複雑な様相を呈すると考えられる。今後、これらの生体側の因子の関与についても検討が必要であると考えられる。

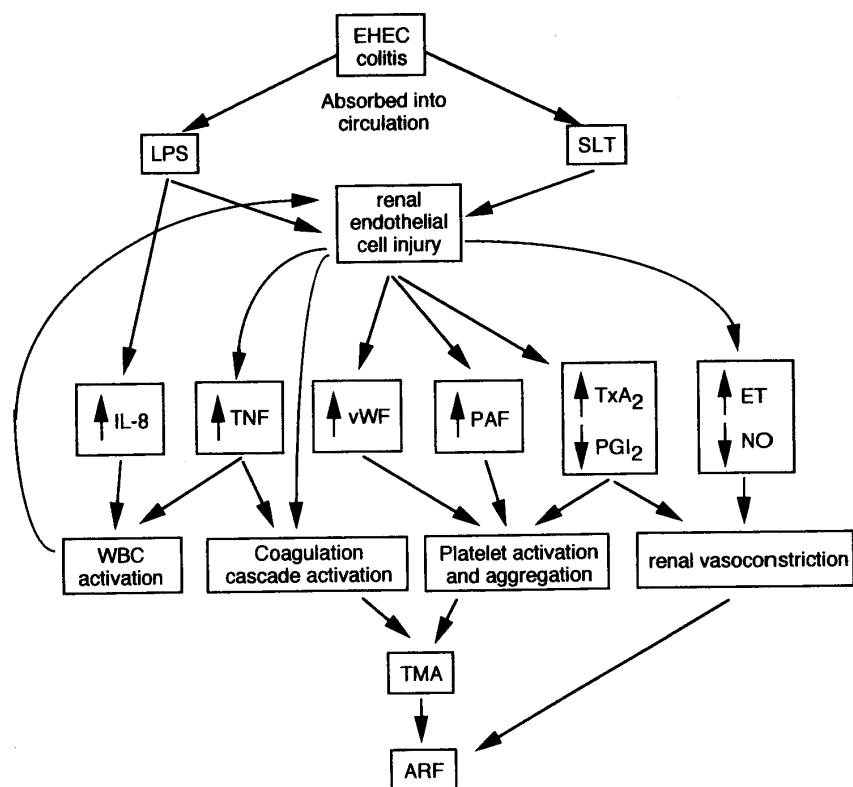


Fig. 3 Proposed (abbreviated postdiarrheal HUS pathogenic cascade. EHEC = enterohemorrhagic E. coli (=VTEC); LPS = lipopolysaccharide; SLT = Shiga-like toxin (= vero toxin); IL-8 = interleukin 8; TNF = tumor necrosis factor; vWF = von Willebrand factor; PAF = platelet activating factor; TxA₂ = thromboxane A₂; PGI₂ = prostacyclin; ET = endothelin; NO = nitric oxide; TMA = thrombotic microangiopathy; ARF = acute renal failure (文献⁴⁶⁾から引用)

引用文献

- 1) 天児和暢: 腸内細菌科の細菌, 森 良一, 天児和暢 編 戸田新細菌学 1994, 第30版, 南山堂, 東京, p.392
- 2) Konowalchuk, J., Speirs, J.I., Stavric, S.: Vero response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. Infect Immun, 18, 775-779 (1977).
- 3) Riley, L. W., Remis, R. S., Helgerson, S. D., Mc Gee, H. B., Wells, J. G., Davis, B. R., Hebert, R. J., E. S., O., Johnson, L. M., Hargrett, N. T., Blake, P. A., Cohen, M. L.: Hemorrhagic colitis associated with a rare *E.coli* serotype. New Engl J Med, 308, 681-685 (1983).
- 4) Acheson, D.W.K., Keusch, G.D.: Which Shiga toxin-producing types of *E.coli* are important? ASM news, 62, 302-306 (1996).
- 5) Bell, B.P., Goldft, M., Griffin, P.M., Davis, M.A., Gordon, D.C., Tarr, P.I., Bartelson, C.A., Lewis, J.H., Barrett, T.J., Wells, J.G., Baron, R., Kobayashi, J.: A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers: the Washington experience. JAMA, 272, 1349-1353 (1994).
- 6) Abdul-Raouf, U.M., Beuchat, L.R., Ammar, M.S.: Survival and growth of *Escherichia coli* O157:H7 in ground, roasted beef as affected by pH, acidulants, and temperature. Appl Environ Microbiol, 59, 2364-2368 (1993).
- 7) Consensus conference statement: *Escherichia coli* O157:H7 infections-An emerging National Health crisis, July 11-13, 1994. Gastroenterology, 108, 1923-1934 (1995).
- 8) Waddell, T.E., Gyles, C.L.: Sodium deoxycholate facilitates systemic absorption of verotoxin 2e from pig intestine. Infect Immun, 63, 4953-4956 (1995).
- 9) Hide, E.J., Connaughton, I.D., Driesen, S.J., Hasse, D., Monckton, R.P., Sammons, N.G.: The prevalence of F107 fimbriae and their association with Shiga-like toxin II in *Escherichia coli* strains from weaned Australian pigs. Vet Microbiol, 47, 235-243 (1995).
- 10) Tzipori, S., Karch, H., Wachsmuth, K.I., Robins-Browne, R.M., O'Brien, A.D., Lior, H., Cohen, M.L., Smithers, J., Levine, M.M. : Role of a 60-megadalton plasmid and Shiga-like toxins in the pathogenesis of infection caused by enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 in gnotobiotic piglets. Infect Immun, 55, 3117-3125 (1987).
- 11) Sherman, P.R., Soni, R., Petric, M., Karmali, M. : Surface properties of the verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157:H7. Infect Immun, 55, 1824-1829 (1987).
- 12) Donnenberg, M.S., Sherman, J.B. : Enteropathogenic *Escherichia coli*. Infect Immun, 60, 3953-3961 (1992).
- 13) Jerse, A.E., Kaper, J.: The *eae* gene of enteropathogenic *Escherichia coli* encodes a 94-kilodalton membrane protein, the expression of which is influenced by the EAF plasmid. Infect Immun, 59, 4302-4309 (1991).
- 14) Jerse, A.E., Yu, J., Tall, B.D., Kaper, J.H.: A genetic locus of enteropathogenic *Escherichia*

- coli* necessary for the production of attaching and effacing lesions on tissue culture cells. Proc Natl Acad Sci USA, 87, 7839-7843 (1990).
- 15) Beebakhee, G., Louie, M., De Azavedo, J., Brunton, J.: Cloning and nucleotide sequence of the *eae* gene homologue from enterohemorrhagic *Escherichia coli* serotype O157:H7. FEMS Microbiol Lett, 91, 63-68 (1992).
 - 16) McDaniel, T.K., Jarvis, K.G., Donnenberg, M.S., Kaper, J.B.: A genetic locus of enterocyte effacement conserved among diverse enterobacterial pathogens. Proc Natl Acad Sci, 92, 1664-1668 (1995).
 - 17) Kenny, B., Lai, L., Finlay, B.B., Donnenberg, M.S. : *EspA*, a protein secreted by enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC), is required to induce signals in epithelial cells. Mol Microbiol, 20, 313-324 (1996).
 - 18) Donnenberg, M.S., Yu, J., Kaper, J.B.: A second chromosomal gene necessary for intimate attachment of enteropathogenic *Escherichia coli* to epithelial cells. J Bacteriol, 175, 4670-4680 (1993).
 - 19) Foubister, V., Rosenshine, I., Donnenberg, M.S., Finlay, B.B.: The *eaeB* gene of enteropathogenic *Escherichia coli* is necessary for signal transduction in epithelial cells. Infect Immun, 62, 3038-3040 (1994).
 - 20) Moon, H.W., Whipp, S.C., Argenzio, R.A., Levine, M.M., Giannella, R.A.: Attaching and effacing activities of rabbit and human enteropathogenic *Escherichia coli* in pig and rabbit intestines. Infect Immun, 41, 1340-1351 (1983).
 - 21) Finlay, B.B., Rosenshine, I., Donnenberg, M.S., Kaper, J.B.: Cytoskeletal composition of attaching and effacing lesions associated with enteropathogenic *Escherichia coli* adherence to Hela cells. Infect Immun, 60, 2541-2543 (1992).
 - 22) Rosenshine, I., Donnenberg, M.S., Kaper, J.B., Finlay, B.B.: Signal transduction between enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) and epithelial cells: EPEC induces tyrosine phosphorylation of host cell proteins to initiate cytoskeletal rearrangement and bacterial uptake. EMBO J, 11, 3551-3560 (1992).
 - 23) Ismaili, A., Philpott, D.J., Dytoc, M.T., Sherman, P.M.: Signal transduction responses following adhesion of verocytotoxin-producing *Escherichia coli*. Infect Immun, 63, 3316-3326 (1995).
 - 24) Louie, M., de Azavedo, J., Clarke, R., Borczyk, A., Lior, H., Richter, M., Brunton, J.: Sequence heterogeneity of the *eae* gene and detection of verotoxin-producing *Escherichia coli* using serotype-specific primers. Epidemiol Infect, 112, 449-461 (1994).
 - 25) Bilge, S.S., Vary, J.C., Jr., Dowell, S.F., Tarr, P.I.: Role of the *Escherichia coli* O157:H7 O side chain in adherence and analysis of an *rfb* locus. Infect Immun, 64, 4795-4801 (1996).
 - 26) Dytoc, M.T., Ismaili, A., Philpott, D.J., Soni, R., Brunton, J.L., Sherman, P.M.: Distinct binding properties of *eaeA*-negative verocytotoxin-producing *Escherichia coli* of serotype

- O113:H21. *Infect Immun*, 62, 3494-3505 (1994).
- 27) Calderwood, S.B., Auclair, F., Donohue-Rolfe, A., Keusch, G.T., Mekalanos, J.J.: Nucleotide sequence of the Shiga-like toxin genes of *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94, 4364-4368 (1987).
- 28) Jackson, M.P., Neill, R.J., O'Brien, A.D., Holmes, R.K., Newland, J.W.: Nucleotide sequence analysis and comparison of the structural genes for Shiga-like toxin I and Shiga-like toxin II encoded by bacteriophages from *Escherichia coli* 933. *FEMS Microbiol Lett*, 44, 109-114 (1987).
- 29) Tesh, V.L., Burris, J.A., Owens, J.W.: Comparison of the relative toxicities of Shiga-like toxins type I and type II for mice. *Infect Immun*, 61 (1993).
- 30) Nyholm, P.G., Brunton, J.L., Lingwood, C.A.: Modelling of the interaction of verotoxin-1 (VT1) with its glycolipid receptor, globotriaosylceramide (Gb3). *Int J Biol Macromol*, 17, 199-204 (1995).
- 31) Tyrrell, G.J., Ramotar, K., Toye, B., Boyd, B., Lingwood, C.A., Brunton, J.L.: Alteration of the carbohydrate binding specificity of verotoxins from Gal alpha 1-4Gal to GalNAc beta 1-3Gal alpha 1-4Gal and vice versa by site-directed mutagenesis of the binding subunit. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89, 524-528 (1992).
- 32) Boyd, B., Tyrrell, G., Maloney, M., Gyles, C., Brunton, J., Lingwood, C.: Alteration of the glycolipid binding specificity of the pig edema toxin from globotetraosyl to globotriaosyl ceramide alters in vivo tissue targetting and results in a verotoxin 1-like disease in pigs. *J Exp Med*, 177, 1745-1753 (1993).
- 33) Maloney, M.D., Lingwood, C.A.: CD19 has a potential CD77 (globotriaosyl ceramide)-binding site with sequence similarity to verotoxin B-subunits: implications of molecular mimicry for B-cell adhesion and enterohemorrhagic *Escherichia coli* pathogenesis. *J Exp Med*, 180, 191-201 (1994).
- 34) Lingwood, C.A.: Verotoxin-binding in human renal sections. *Nephron*, 66, 21-28 (1994).
- 35) Taylor, C.M., Milford, D.V., Rose, P.E., Roy, T.C.F., Powe, B.: The expression of blood group P1 in post-enteropathic haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 4, 59-61 (1990).
- 36) Orr, P.H., Dong, V., Schroeder, M.L., Ogborn, M.R.: P1 blood group antigen expression and epidemic hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 9, 612-613 (1995).
- 37) Sandvig, K., Ryd, M., Garred, O., Schweda, E., Holm, P.K., van Deurs, B.: Retrograde transport from the golgi complex to the ER of both Shiga toxin and the nontoxic Shiga B-fragment is regulated by butyric acid and cAMP. *J Cell Biol*, 126, 53-64 (1994).
- 38) Endo, Y., Tsurugi, K., Yutsudo, T., Takeda, Y., Ogasawara, T., Igarashi, K.: Site of action of a Vero toxin (VT2) from *Escherichia coli* O157:H7 and Shiga toxin on eukaryotic ribosomes. *Eur J Biochem*, 171, 45-50 (1988).
- 39) Yamasaki, S., Furutani, M., Ito, K., Igarashi, K., Nishibuchi, M., Takeda, Y.: Importance of

arginine at position 170 of the A subunit of Vero toxin 1 produced by enterohemorrhagic *Escherichia coli* for toxin activity. *Microbial Pathogenesis*, 11, 1-9 (1991).

- 40) 山崎伸二, 竹田美文: 病原性大腸菌O157とベロ毒素, 現代化学, 1996年, 38-42 (1996)
- 41) Deresiewicz, R.L., Calderwood, S.B., Robertus, J.D., Collier, R.J.: Mutations affecting the activity of the Shiga-like toxin A-chain. *Biochemistry*, 31, 3272-3280 (1992).
- 42) Pudymaitis, A., Lingwood, C.A.: Susceptibility to verotoxin as a function of the cell cycle. *J Cell Physiol*, 150, 632-639 (1992).
- 43) Inward, C.D., Williams, J., Chant, I., Crocker, J., Milford, D.V., Rose, P.E., Taylor, C.M.: Verocytotoxin-1 induces apoptosis in vero cells. *J Infect*, 30, 213-218 (1995).
- 44) Tesh, V.L., D., O.B.A.: The pathogenic mechanisms of Shiga toxin and the Shiga-like toxins. *Mol Microbiol*, 5, 1817-1822 (1991).
- 45) Bauer, M.E., Welch, R.A.: Characterization of an RTX toxin from enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Infect Immun*, 64, 167-175 (1996).
- 46) Siegler, R.L.: The hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am*, 42, 1505-1529 (1995).
- 47) Taylor, C.M.: Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* and the haemolytic uraemic syndrome [editorial]. *J Infect*, 30, 189-192 (1995).