

コリスチン耐性大腸菌の病原性を解明

～コリスチン耐性の獲得様式によって大腸菌の病原性が大きく異なる～

ポイント

- ・薬剤耐性大腸菌パンデミッククローン ST131 へのコリスチン耐性獲得に伴う病原性を評価。
- ・耐性の獲得様式ごとに病原性やコリスチン治療効果が大きく異なることを発見。
- ・「耐性」の有無だけでなく獲得様式ごとの病原性評価が健康リスク評価に不可欠。

概要

北海道大学大学院獣医学研究院、同大学 One Health リサーチセンターの佐藤豊孝准教授、酪農学園大学の田村 豊名誉教授らの研究グループは、北海道大学総合イノベーション創発機構ワクチン研究開発拠点、札幌医科大学、大阪公立大学、信州大学等と共同で、多剤耐性菌に対して「最後の切り札」とされる抗菌薬のコリスチンについて、耐性の獲得様式によって大腸菌の病原性や生体内での生存性が大きく異なることを明らかにしました。

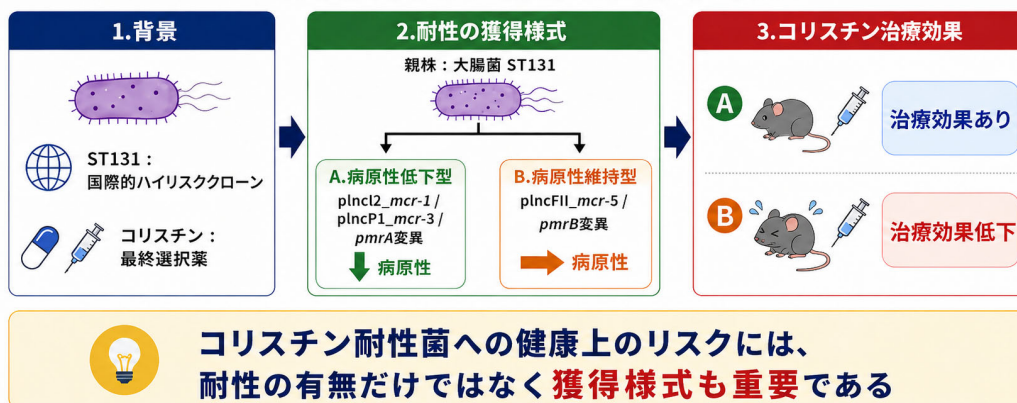
薬剤耐性大腸菌の国際的ハイリスククローン ST131 を共通の遺伝的背景として、代表的な染色体性 (*pmrAB* 変異) 及びプラスミド性 (*mcr* 遺伝子) のコリスチン耐性因子を導入した菌株を作製し、病原性・体内での増殖・コリスチン治療効果を比較しました。その結果、*plncI2_mcr-1* プラスミドや *pmrA* 変異では病原性が低下する一方、*plncFII_mcr-5* プラスミドや *pmrB* 変異では病原性が保たれ、コリスチン治療効果の減弱を引き起こしました。さらに、*plncI2_mcr-1* プラスミド上の新規因子 VafA・VafB が、コリスチン耐性とは独立に細菌の増殖と病原性を抑制することを見いだしました。

本成果は、コリスチン耐性菌の健康リスクが「耐性」の有無だけでは正確に把握できず、耐性様式ごとに病原性まで評価することが、正確な健康危害リスク評価に不可欠であることを示しています。

なお、本研究結果は、2026 年 8 月 5 日（水）公開の国際科学誌「eBioMedicine」にオンライン掲載されました。

コリスチン耐性の獲得様式で 大腸菌 ST131 の病原性は変わる

耐性の有無だけでは健康リスクは判断できない



※マウス感染モデルによる基礎研究

【背景】

コリスチンは、他の抗菌薬が効かない多剤耐性グラム陰性菌感染症に対する「最後の切り札 (last-resort)」とされる重要な抗菌薬で、世界保健機関 (WHO) も「極めて重要な抗菌薬」に位置づけています。一方で、家畜の飼料添加物としても使われてきたため、家畜を中心にコリスチン耐性菌が広がり、2015 年に伝達性のコリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* が中国で報告されて以降、*mcr-1*~*mcr-10* などのコリスチン耐性遺伝子保有プラスミドは世界中で見つかっています。日本でも 2018 年に家畜での飼料添加物としての「硫酸コリスチン」の使用が禁止されました。

薬剤耐性大腸菌 ST131 は、ヒトで血流感染症や尿路感染症を引き起こす国際的なハイリスク・パンデミッククローンで、近年は *mcr* 保有のプラスミド性コリスチン耐性株や *pmrAB* 遺伝子への変異による染色体性コリスチン耐性株も報告されています。しかし「コリスチン耐性」による実際の健康リスクは、多くが試験管内 (*in vitro*) の検討や単一の耐性因子に限られており、生体内 (*in vivo*) での病原性や治療効果との詳細な関係は明らかにはされていませんでした。特に、コリスチンのような重要な抗菌薬では、生理的な条件下での正確なリスク評価が求められていました。

【研究手法】

研究グループは、コリスチン感受性の ST131 株 (SME98) を共通の親株として、代表的な染色体性耐性因子 (*pmrA* または *pmrB* 変異) とプラスミド性耐性因子 (pIncI2_*mcr-1*、pIncP1_*mcr-3*、pIncX4_*mcr-1*、pIncFII_*mcr-5*) を導入したコリスチン耐性変異株を作製しました。さらに耐性遺伝子の *mcr* を除去した *mcr* 欠損株も作製し、薬剤感受性、マウスを用いた感染モデルでの体内適応度、病原性、コリスチン治療効果を評価しました。加えて、トランスクリプトーム解析、生化学的解析、質量分析、タンパク質間相互作用解析などにより、耐性因子ごとの病原性のメカニズムを解析しました。

【研究成果】

コリスチン耐性因子によるマウスへの病原性は、因子ごとに大きく異なりました。プラスミド性の pIncI2_*mcr-1* や pIncP1_*mcr-3* の獲得、染色体性の *pmrA* 変異は、マウス体内での適応度と病原性を有意に低下させました (図 1)。一方、pIncFII_*mcr-5* や *pmrB* 変異は親株であるコリスチン感受性株の病原性をほぼ保ったままで、これらの株ではコリスチン投与による治療効果も得られませんでした (図 2)。いずれの耐性株もコリスチン耐性機構 (LPS のリピド A の修飾) は共通していました。また、耐性遺伝子である *mcr* を除いても生体内での適応や病原性には変化はなく、耐性遺伝子そのものではなく、耐性因子 (プラスミド) 上の別の要素が病原性に影響していると考えられました。

さらに研究グループは、獲得するコリスチンの耐性因子ごとに ST131 の転写プロファイルが大きく異なることを明らかにしました (図 3)。また、研究グループは、pIncI2_*mcr-1* プラスミド上に、これまで機能が知られていなかった二つの因子 VafA と VafB (virulence attenuation factors A/B) を同定しました。VafA・VafB は細菌のアデニル酸シクラーゼ (CyaA) と相互作用して cAMP の産生を抑え、プリン生合成を抑制することで、コリスチン耐性とは独立に細菌の増殖と病原性を低下させていました (図 4)。これらの因子は IncI2 型の *mcr-1* プラスミドに広く分布していることも分かりました。

【今後への期待】

本研究は、コリスチン耐性菌の健康リスクが「耐性の有無」だけでは判断できず、耐性因子の種類によって病原性やコリスチン治療の効きやすさが大きく異なることを、生体内で系統的に示したものです。よって、本研究は耐性菌のサーベイランスやリスク評価、抗菌薬の適正使用の判断に、現行の薬剤感受性のみの把握ではなく、薬剤耐性の耐性因子を包括的に評価することの新たな視点を提供する成果です。なお、本研究はマウスを用いた基礎的な研究成果に基づくものであり、臨床への外挿にあたっては今後さらなる検証が必要です。

【謝辞】

本研究は、内閣府食品安全委員会(1703)、日本医療研究開発機構（AMED）（革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）、創薬基盤推進研究事業、生命科学・創薬研究支援基盤事業、感染症危機対応医薬品等の研究開発プラットフォーム事業感染症危機対応医薬品等の研究開発プラットフォーム事業（拠点形成研究費）北海道大学シナジー拠点、感染症危機対応医薬品等の研究開発プラットフォーム事業感染症危機対応医薬品等の開発プラットフォーム事業（緊急対応研究費）北海道大学シナジー拠点、ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点群北海道シナジーキャンパス（北海道大学ワクチン研究開発拠点））、JSPS 科研費（JP25H01077）、JST START プログラム（ST211004JO）、武田科学振興財団などの支援を受けて行われました。

論文情報

論文名 Comparative *in vivo* evaluation of colistin resistance determinants in *Escherichia coli* clone *ST131* (大腸菌クローン *ST131* におけるコリスチン耐性因子の生体内比較評価)

著者名 佐藤豊孝^{1、2、3、4}、山本 聡⁴、Jirachaya Toyting-Hiraishi²、遠山茉奈⁵、臼井 優⁶、井上陽晴⁷、小笠原徳子⁴、池中良徳^{1、2、8、9}、林 航^{10、11}、小迫英尊¹²、鈴木仁人³、長野則之¹⁰、和田崇之⁷、中島千絵^{3、13}、鈴木定彦^{3、13}、堀内基広^{1、2、4}、高橋 聡^{4、14}、横田伸一⁴、田村 豊⁶ (¹北海道大学大学院獣医学研究院、²北海道大学 One Health リサーチセンター、³北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所、⁴札幌医科大学医学部、⁵北海道大学大学院国際感染症学院、⁶酪農学園大学獣医学群、⁷大阪公立大学大学院生活科学研究科、⁸北海道大学獣医学教育研究センター附属動物病院、⁹North-West University (南アフリカ)、¹⁰信州大学大学院医学系研究科、¹¹国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所薬剤耐性研究センター、¹²徳島大学先端酵素学研究所、¹³北海道大学総合イノベーション創発機構ワクチン研究開発拠点 (HU-IVReD)、¹⁴札幌医科大学附属病院)

雑誌名 eBioMedicine (The Lancet の専門誌)

D O I 10.1016/j.ebiom.2026.106423

公表日 2026 年 8 月 5 日 (水) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院獣医学研究院 准教授 佐藤豊孝 (さとうとよたか)

T E L 011-706-5296 メール sato.t@vetmed.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.vetmed.hokudai.ac.jp/research/detail/priondiseases/>
<https://vethygiene.vetmed.hokudai.ac.jp>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

酪農学園大学共創コミュニケーションセンター広報ブランディング課 (〒069-0831 江別市文京台緑町 582 番地)

T E L 011-388-4158 F A X 011-388-4157 メール koho@rakuno.ac.jp

札幌医科大学事務局経営企画課企画広報係 (〒060-8556 札幌市中央区南 1 条西 17 丁目)

T E L 011-611-2111 F A X 011-611-2237 メール kouhou@sapmed.ac.jp

大阪公立大学広報課 (〒536-0025 大阪市城東区森之宮 1 丁目 6 番 85 号 3 階)

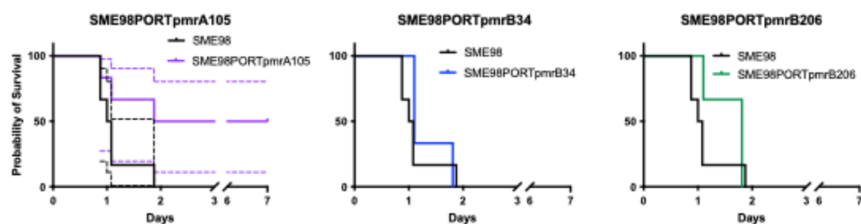
T E L 06-6967-1834 F A X 06-6967-1869

信州大学総務部総務課広報室 (〒390-8621 長野県松本市旭 3 番 1 号 1)

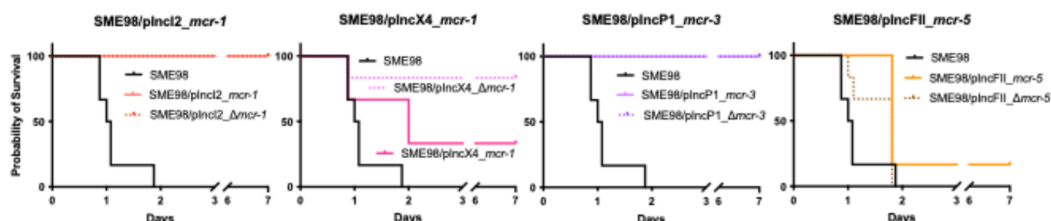
T E L 0263-37-3056 F A X 0263-37-2182 メール shinhp@shinshu-u.ac.jp

【参考図】

Chromosomal mediated colistin resistance



Plasmid mediated colistin resistance



マウスに対する病原性(生存率で評価)

<黒線>

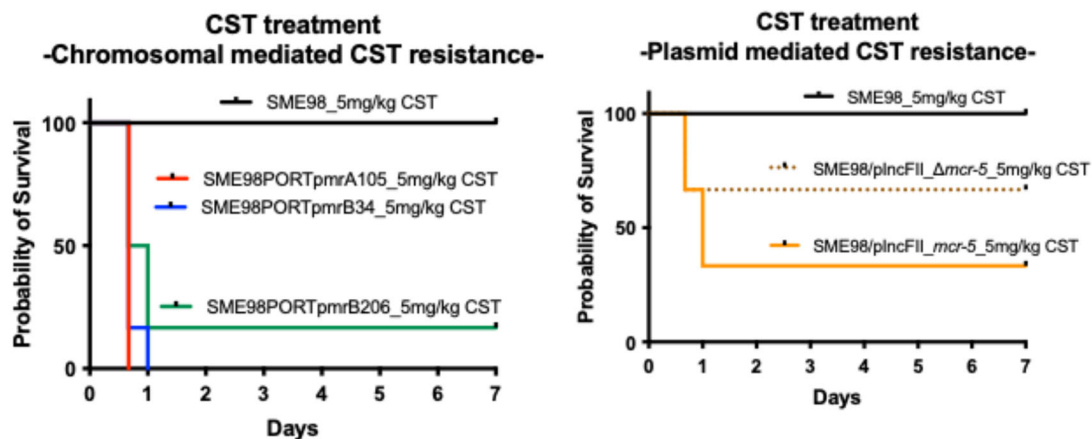
コリスチン感受性的大腸菌ST131である親株(SME98株)。2日以内に全てのマウスに致死性を示す病原性。

<色の付いた線>

各染色体性(*pmrA*, *pmrB*変異)またはプラスミド性(*IncI2*型、*IncX4*型、*IncP1*型、*IncFII*型)コリスチン耐性因子を獲得したSME98株。耐性因子ごとにマウスへの致死性が異なる。

一部のコリスチン耐性因子(*pIncI2_mcr-1*, *pIncP1_mcr-3* プラスミドの獲得)はマウスへの病原性を低下させる(感染してもマウスは死ななくなる)。

図 1. コリスチン耐性因子の獲得による大腸菌 ST131 のマウスに対する病原性評価の結果



マウスの生存率で評価

<黒線>

コリスチン感受性的大腸菌ST131へのコリスチン投与。投与1週間後も全てのマウスが生存した。

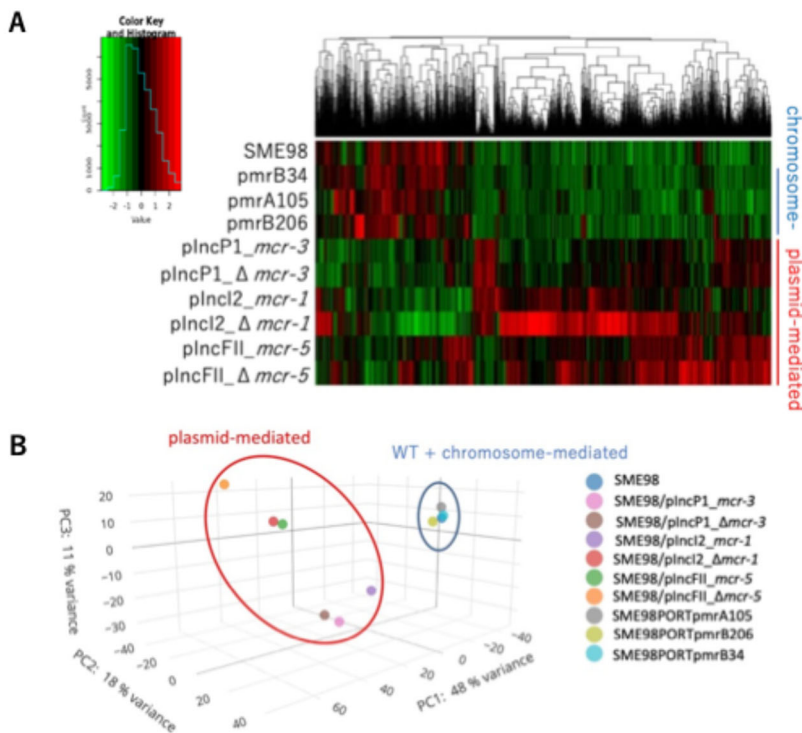
→ コリスチンの治療効果が得られた。

<色付きの線>

コリスチン耐性因子を獲得したSME98株へのコリスチン投与。コリスチン投与でもマウスは死亡した。

→ 一部のコリスチン耐性因子の獲得したST131ではコリスチンの治療効果が得られない。

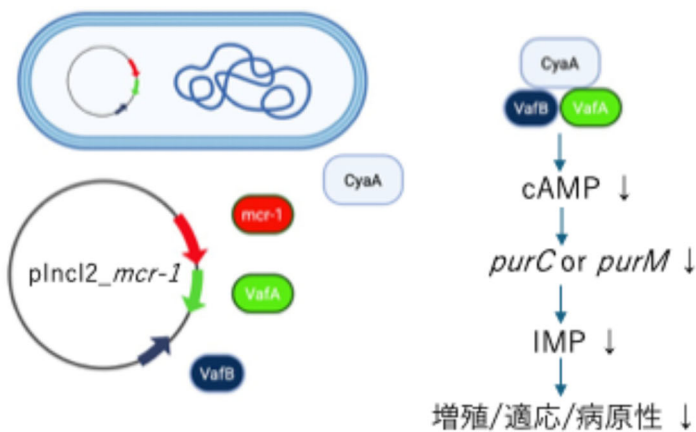
図 2. コリスチン耐性因子を獲得した大腸菌 ST131 感染に対するコリスチンの治療効果の評価



A
RNA-Seq解析の結果。コリスチン耐性因子によってST131の転写プロファイルが親株(SME98)に対して大きく異なる。

B
RNA-Seq解析データをもとにした主成分解析の結果。プラスミド性コリスチン耐性因子の獲得は染色体性のコリスチン耐性因子よりもST131の転写プロファイルを大きく変化させる。

図3. RNA-Seq解析によるコリスチン耐性因子の獲得による大腸菌 ST131 転写活性の変化



病原性を大きく低下させた Incl2型 *mcr-1* 保有プラスミド上に、2つの病原性減弱因子 (Virulence attenuation factor, *vafA* および *vafB*) が存在することを明らかにした。

VafA/VafBはアデニル酸合成酵素であるCyaAに結合し、cAMPの産生を抑制することにより、核酸合成系に関与する *purC* および *purM* の転写を抑制する。その結果、イノシン酸(IMP)合成が抑制され ST131の増殖が減弱することにより、生体に対する適応や病原性が低下する。

図4. Incl2 型 *mcr-1* 保有プラスミドの獲得による ST131 の生体での病原性減弱メカニズム