

第22回日本耳鼻咽喉科感染症研究会シンポジウム

“BACTERIAL ATTACHMENT, COLONIZATION AND INVASION”

Eiji Kita

Dept. of Bacteriology, Nara Medical University

Bacterial infection is initiated by the attachment of microorganisms to the epithelial cells, followed by colonization. Surface macromolecules of microbes play an important role in their attachment to specific receptors on host cells. In this regard, many bacteria are organotropic: i. e., highly selective to the surface of tissues that they infect or invade. However, some of bacteria can adhere to host cells

without the specific interaction between microbial ligands and host receptors. In this report, bacterial attachment, colonization and invasion were discussed by classifying the features of microbial infectious process. In addition, differences in the pathophysiological characteristics of infection between the gastrointestinal and respiratory tracts were described.

菌の付着・侵入・増殖

喜多英一

奈良県立医大・細菌学

序 論

細菌感染が成立するためには、臓器の特定の部位に病原菌が付着し、侵入・増殖そして組織障害を引き起こすという一連のプロセスが必須である。菌の細胞及び組織への付着においては、菌体表層のリガンドと宿主細胞のレセプターとの結びつきにより、感染の特異性が規定されることになる。興味ある事は、生体組織内の細胞間の接着を認識しあう分子やホルモン或いは抗原分子を、菌が付着のターゲットとしている事である。細胞接着分子のレセプターであるインラグリンファミリーと結合する菌 (*Yersinia pseudotuberculosis*)

や宿主細胞の骨格物質であるアクチン分子を運動エネルギーとして利用する菌 (*Shigella dysenteriae*, *Listeria monocytogenes*), 生体の性ホルモンを付着因子の発現に利用する菌 (*Neisseria gonorrhoeae*), 或いは生体の防禦因子の一つであるIgGに抗原の特異性とは関係なく吸着する菌 (*Staphylococcus aureus*) 等, その様式は様々である。一方, この様な菌の付着条件や感染成立様式も, 感染部位の解剖学的・生理学的特異性から, 同一菌であっても全て同じではなく, 臓器による特有の感染像が存在する。特に気道系と腸管系では著しく異なる感染像が存在する。

今回は、これらの事を踏まえて細菌の付着・侵入・増殖機構について考察を加える。

感染成立機構

1. 組織接着型 (histobinding bacteria)

上皮細胞に非特異的に吸着しやすい細菌、例えば *Staphylococcus aureus* がこの型の代表である (Fig. 1)。血管内皮や線維芽細胞

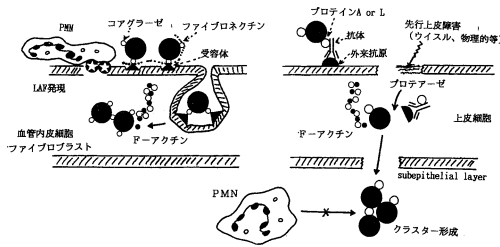


Fig. 1 Histobinding bacteria の感染成立様式

に対しては細胞外マトリックスの一つであるファイブロンネクチンや白血球接着因子 (LAF: leukocyte adherence factor) をリガンドの一つとして細胞表面に付着した後、エンドサイトーシスやファゴサイトーシスにより細胞内への侵入をはかる¹⁾。一方粘膜上皮においては、粘膜上皮細胞の表面に付着した非特異的外来抗原に結合したイムノグロブリン G (IgG) と菌体表層のプロテイン A をリガンドとして緩やかな接着を起こす²⁾。この上皮細胞に先行性の傷害 (例えば、ウイルス感染、物理的・化学的刺激等) が存在する時には、菌は細胞内というよりは細胞間隙を通して深部組織に迄侵入すると考えられる。

2. 組織親和型 (histoadoptive bacteria)

Neisseria gonorrhoeae や *Haemophilus influenzae* が³⁾、この型の細菌に属す (図 2)。この種の菌は、粘膜上皮細胞への親和性が比較的強く、生体側の生理的变化によって粘膜上皮に迄侵入し得る能力を有している。特に、*N.gonorrhoeae* では菌体表層にある線毛 (pili) をリガンドとして緩やかに上皮細胞へ接着し、その後外膜蛋白中にプロテイン II

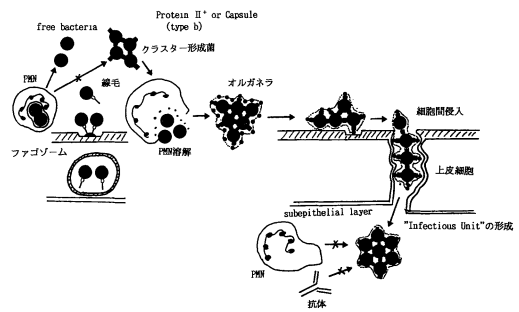


Fig. 2 Histoadoptive bacteria の感染成立様式

(P II) と呼ばれる膜蛋白を有する菌では、この蛋白をリガンドとして極めて強固な二次接着を起こす。更に P II をリガンドとして菌体どうしが接着し合ってクラスターを形成し、白血球の食菌作用に抵抗し、白血球細胞質内のオルガネラ (主としてミトコンドリア) をクラスター表層にかぶる事により組織との親和性が一層高まり接着能が更に強まる³⁾。

その後細胞間隙を滑り落ちるように粘膜上皮に到達して定着する。そこでいわゆる感染性コロニー (infectious unit) を形成し、保菌状態となる。特に *N.gonorrhoeae* では、生体側のエストロゲン活性が強い時にのみ P II は発現され、拮抗ホルモンであるプロゲステロン活性が強いときには P II の発現は抑制される為、性周期によって感染率は大きく異なってくる⁴⁾。

3. 組織侵入型 (histoinvasive bacteria)

Shigella や *Salmonella* の様な細胞内侵入

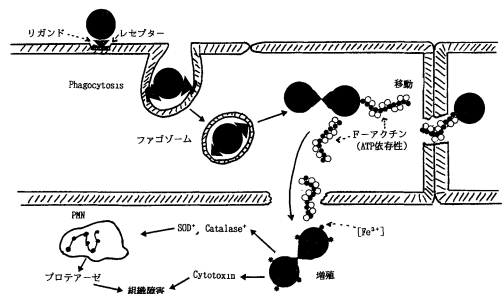


Fig. 3 Histoinvasive bacteria の感染成立様式

能を有する菌では、菌体表層の特異的リガンド物質と生体側のレセプター間での強固な結合を形成する (Fig. 3). その後細胞内へ侵入し、細胞内の運動器官 (アクチン) を利用して隣接細胞へ運ばれる⁵⁾. 更に菌体が産生する細胞毒 (cytotoxin) により細胞に損傷を与え、増殖しながら粘膜上皮へと到達する. 従って感染局所には著しい組織破壊が生じる. *Salmonella* ではリンパ行性に全身の網内系へ到達し、全身性感染の病状を呈してくる.

4. 毒素型 (toxin-producing bacteria)

菌が粘膜上皮細胞へ接着後、特有の毒素を産生することにより感染が成立する例は、腸管感染症がその代表である. その他の臓器での感染では、*Pseudomonas aeruginosa* が極めてユニークな感染様式を呈する (Fig. 4).

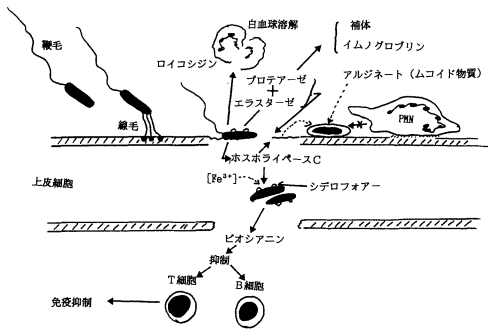


Fig. 4 *P.aeruginosa* の感染様式

線毛をリガンドとして上皮細胞へ接着するのは殆どの場合非ムコイド型の菌で、この型の菌は本菌の病原因子である種々の菌体外毒素の産生能もムコイド型に比して強い. 上皮細胞へ接着した後、プロテアーゼやロイコシジンを産生することにより上皮細胞を傷害したり、白血球を融解する⁶⁾⁷⁾. 本菌が産生するホスホライペースCは特に上皮細胞膜中のリン脂質を水解しフォスホリールコリン (PC) を遊出させる. PCは本菌のムコイド物質産生を促進させる重要な因子である事が確認されている⁸⁾. このため、非コイド株は

やがてムコイド型へと変化し、局所に長期間定着するようになる. 本菌の中でピオシアニンを産生する株は特にT細胞のIL-2レセプターの発現を抑制する事により、免疫抑制を誘導する事もよく知られている⁹⁾.

III. 腸管感染と気道感染の相違

同一菌であっても感染部位により、感染像は大きく異なる. 特に腸管感染と気道感染においてはTable 1に掲げるような相違点が

	腸管感染	呼吸器感染
生体側原因因子	1 胃酸 2 蠕動運動 3 消化液 4 特異的吸着物質 5 分泌型IgA 6 Normal flora(大腸)	1 Mucocilliary escalator 2 蛋白分解酵素 3 分泌型IgA 4 肺胞マクロファージ(肺) 5 外界との絶え間ない流通
菌体側要因	数時間での上皮細胞への付着・定着 ↓ ① 定着因子 (特異的) ② 毒素による攻撃 ③ 組織侵入能 (下部腸管) ↓ 菌の病原性: 強い	短時間での菌の付着が必要 ↓ 先行性上皮傷害の必要性 物理的 (Smoking etc.) ウイルス、マイコプラズマ ↓ 局所抵抗性の低下部位での定着 (非特異的) ↓ 菌の病原性: 必ずしも強くない
炎症反応	炎症産物は腸内容物と共に菌の侵入経路と同方向に流れ、傷害部位に留まらない ↓ 炎症は慢性化しにくい	炎症産物は菌の侵入方向と逆に進み、組織・白血球・菌由来の蛋白分解酵素が傷害部位に長時間接触 ↓ 炎症の慢性化傾向

Table 1 腸管感染と呼吸器感染の相違点

考えられる. 特に腸管では菌の定着に比較的時間の余裕があるのに対して気道では短時間の空気の流通の間に菌が定着する必要がある. 従って、腸管起因菌では菌体のリガンドとレセプターの特異的結合により、気道系では先行性傷害 (ウイルスや物理化学的の傷害) 部位に非特異的に菌が定着する事が多い. この事から、腸管起因菌は比較的病原性の強いものが多く、気道系の起因菌は必ずしも病原性の強いものばかりとは限らない. 更に感染成立後も、腸管系では炎症による組織破壊産物や定着し得なかった菌及び毒素は菌の侵入方向と同じ方向に比較的短時間に排泄されて行くのに対し、気道系では菌の侵入方向と逆方向に排泄されていく. しかも排泄迄に時間のか

かる事が局所の炎症を更に進行させたり、二次感染を招く事になり得る。

この様に菌の病原性のみならず、感染部位の特性が感染症の病像を規定する因子になり得る事も臨床家にとっては注意を払わねばならない点である。

参 考 文 献

1. 白井あけ美 他：マウス皮膚由来培養繊維芽細胞による黄色ブドウ球菌の取り込み。日本細菌学雑誌。46：361, 1991.
2. Peterson PK. *et al.* : Effect of protein A on staphylococcal opsonization. *Infect. Immun.* 15 : 760, 1977.
3. Kita E. *et al.* : Virulence of transparent and opaque colony types of *Neisseria gonorrhoeae* for the genital tract of mice. *J. Med. Microbiol.* 34 : 355, 1991.
4. Salit IE. : The differential susceptibility of gonococcal opacity variants to sex hormones. *Can. J. Microbiol.* 28 : 301, 1982.
5. Bernardini ML. *et al.* : Identification of *ics A*, a plasmid locus of *Shigella flexneri* that governs bacteria intra- and intercellular spread through interaction with F-actin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U SA* 86 : 3867, 1989.
6. Hirayama T. *et al.* : Crysallization and some properties of leukocidin from *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol. Immunol.* 27 : 575, 1983.
7. Azghani A. *et al.* : Effects of *Pseudomonas aeruginosa* elastase on alveolar epithelial permeability in guinea pigs. *Infect. Immun.* 58 : 433, 1990.
8. Krieg DP, *et al.* : Phosphorylcholine stimulates capsule formation of phosphate-limited mucoid *Pseudomonas aeruginosa*. 56 : 864, 1991.
9. Nutman J. *et al.* : Studies on the mechanism of T cell inhibition by the *Pseudomonas aeruginosa* phenazine pigment pyocyanine. *J. Immunol.* 138 : 3481, 1987.