



PRESS RELEASE

令和 6 年 1 2 月 3 日

琉 球 大 学

東 北 大 学

長 崎 大 学

沖縄科学技術大学院大学

腸の特殊環境を乗り越えるカギとなるコレラ菌の形態変化

琉球大学大学院医学研究科の許駿 助教、山城哲 教授、東北大学大学院工学研究科の中村修一 准教授、長崎大学熱帯医学研究所の児玉年央 教授、沖縄科学技術大学院大学（OIST）の松波秀行 博士の研究グループ、バングラデシュの研究機関 icddr,b、米国のワシントン大学の共同研究成果が、11 月 29 日に学術雑誌「mBio」で公開されました。

本件に関する取材については、下記のとおりになりますので、よろしくお願いいたします。

<発表のポイント>

- ◆ コレラ菌（*Vibrio cholerae*）は、特定の環境条件下でコンマ状から線維状形態に変化することが知られていましたが、この形態変化が感染においてどのような役割を果たすかは明確ではありませんでした。
- ◆ 本研究では、コレラ菌の線維状形態が高粘度環境での運動能力を維持し、腸管表面を保護する粘液層を効率的に突破する役割を持つことを示しました。
- ◆ 線維状形態は、コレラ菌が胆汁や腸内粘液層を通過し、宿主の小腸上皮細胞に到達する能力を高めていると考えられます。
- ◆ これらの発見は、コレラ菌の感染戦略や環境適応メカニズムを理解する上で重要であり、感染制御や治療法の開発につながる可能性があります。

記

日 時：随時連絡可

場 所：琉球大学医学研究科細菌学講座

内容等：別紙参照ください

PRESS RELEASE

(別紙)

<発表概要>

【研究の背景】

コレラは、清潔な水や衛生状態が不十分な地域で多発する深刻な感染症で、毎年数百万人の命に影響を及ぼしています。コレラ菌 (*Vibrio cholerae*) は、患者の糞便や汚染された水や食品を介して感染を広げ、急激な脱水症状を引き起こすことで知られています。その対策には、ワクチン開発や抗菌薬の適切な使用が求められていますが、コレラ菌がどのようにして宿主の腸内に感染を確立するのか、その詳細なメカニズムは未だ十分に解明されていません。

これまでの研究で、通常「コンマ状」と呼ばれる曲がった桿状の形態をしているコレラ菌が、栄養不足や抗生物質の刺激など特定の環境条件下では、「線維状形態」へと変化することが明らかになっています (図 1)。

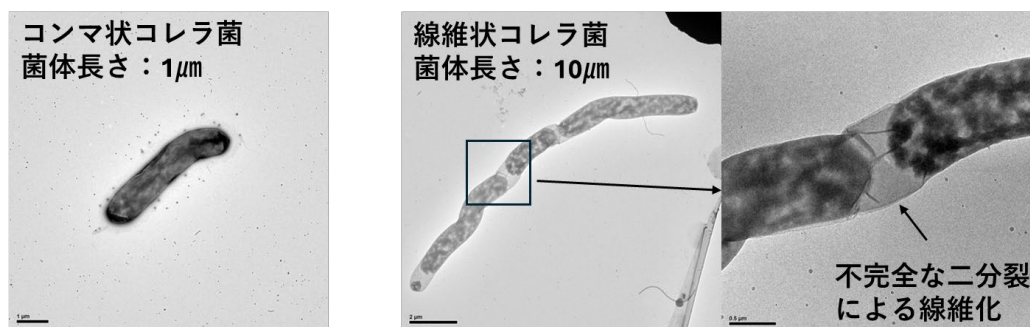


図 1.コンマ状と線維状コレラ菌

この形態変化は菌の環境適応に関連している可能性がありますが、その生物学的意義や感染プロセスにおける役割についての理解は未だ不十分でした。特に、腸内の粘液層のような高粘度環境で、線維状形態がどのような利点を持つのかは大きな関心を集める研究課題です。

【研究成果の概要】

これまで、コレラ菌が示す線維状形態を任意に再現するための確立された方法は存在していませんでした。本研究では、新たに開発した誘導法を用いることで、線維状形態のコレラ菌を高い割合で再現することに成功しました。これにより、線維状形態の特性や機能、さらにはその病原性への寄与を体系的に解析する道が開かれました。加えて、暗視野顕微鏡と高速撮影技術を駆使して、コレラ菌の細菌運動性を詳細に観察し、線維状形態とコンマ状形態の運動速度、推進力、運動特性を比較しました。その結果、以下のような重要な知見が得られ、コレラ菌の感染メカニズムの理解をさらに深める成果となりました。

線維状形態は、粘液層や高粘度環境で顕著な運動能力を示し、コンマ状形態に比べて粘性の変化に対する耐性が高いことが明らかになりました (図 2)。

PRESS RELEASE

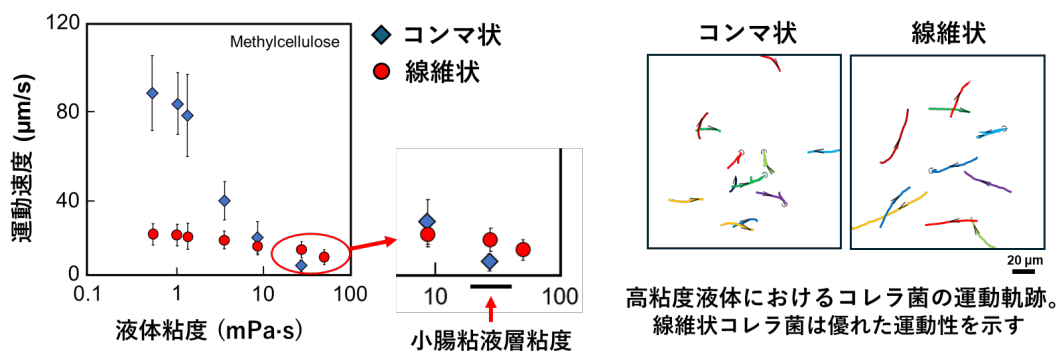


図 2. 高粘度環境におけるコンマ状と線維状コレラ菌の運動能力の比較

線維状形態のコレラ菌は、粘液-液体界面（粘性バリア）において独特な「前後運動」を示し、この動きによって物理的な障害を効果的に乗り越える能力を持つことが観察されました。一方で、コンマ状のコレラ菌は同じ粘液・液体の境界で動きが制限され、境界に捕捉される傾向が強いことが確認されました（図 3）。この「前後運動」は、線維状形態が高い粘性環境で粘液層を貫通し、より効率的に進むための適応的な運動戦略である可能性を示唆しています。

また、胆汁添加培地やコレラ患者の糞便サンプルでも線維状形態の存在が確認され、この形態が自然感染においても役割を果たしている可能性が示唆されました（図 4）。

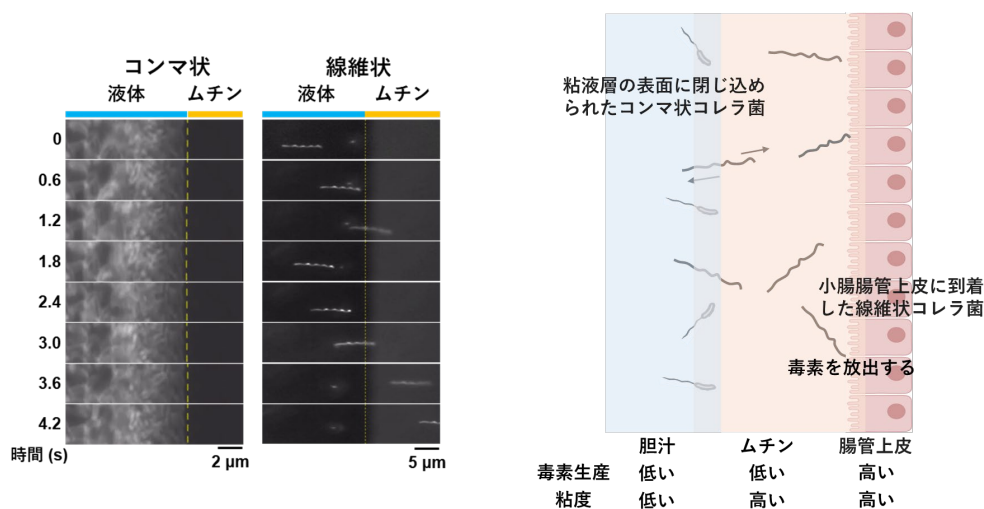


図 3. 粘性バリアに対するコレラ菌の動き（左）、線維状細胞における頻繁な「前後運動」が感染成立に寄与する可能性を示す概略図（右）

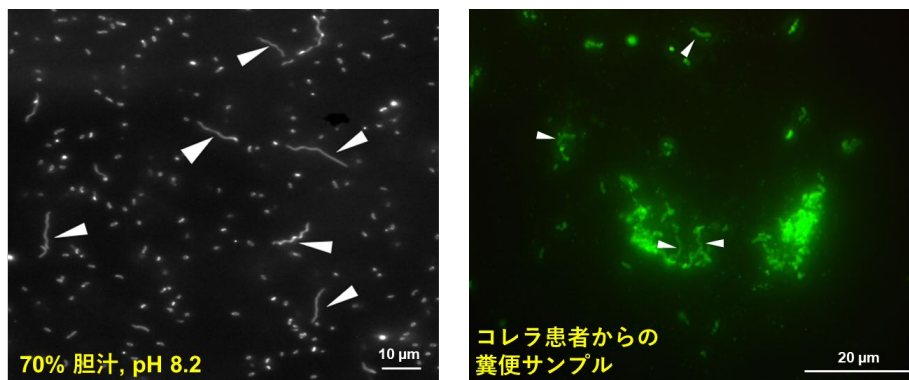


図 4. 胆汁およびコレラ患者糞便サンプルから検出された線維状コレラ菌



PRESS RELEASE

【研究成果の意義】

この研究は、コレラ菌の形態変化が持つ適応的な意義を理解する上での重要な一歩です。特に、線維状形態が高粘度環境で有利な運動能力を発揮することを示したことで、感染初期段階での菌の行動や生存戦略について新たな視点が得られました。

また、コレラ菌が胆汁や腸内粘液層をどのように通過し、宿主細胞に付着して感染を確立するのかを考える上で、線維状形態の運動能力は特に重要です。線維状形態が、腸管のバリアである粘液層を効果的に突破できることは、腸内での生存や毒素産生につながる可能性があり、この発見は感染のメカニズムを制御する新しい方法の開発につながるでしょう。さらに、線維状形態の存在がコレラ患者の糞便サンプルで確認されたことで、この形態が感染の拡散や環境中での菌の持続性に寄与している可能性も示されました。これらの知見は、コレラ予防のための効果的な公衆衛生対策や治療法の設計に新たな道を開くと期待されます。

線維状形態の運動特性や感染への影響をさらに掘り下げることで、コレラ菌の感染戦略や環境適応のメカニズムをより深く理解できるでしょう。この発見は、コレラ制御のための革新的なアプローチを模索する基盤となるはずです。

【研究体制と支援】

本研究は、琉球大学大学院医学研究科、東北大学大学院工学研究科、長崎大学熱帯医学研究所、沖縄科学技術大学院大学、バングラデシュの icddr、米国のワシントン大学の共同研究として行われました。また、科研費（JP20K22784, JP24K18438）、日本医療研究開発機構の日米医学協力計画（JP22jk0210041h0001）、宇流麻学術研究助成基金、特推琉球医学会賞の支援を受けました。

<用語説明>

(1) コレラ菌 (*Vibrio cholerae*)

コレラ菌は、グラム陰性のコンマ状細菌で、コレラの原因菌です。汚染された水や食品を介して感染し、小腸で増殖してコレラ毒素を分泌することで激しい下痢を引き起こします。主に発展途上国の衛生環境が不十分な地域で流行します。

(2) コレラ毒素 (Cholera Toxin)

コレラ毒素は、コレラ菌が産生するタンパク質毒素で、小腸の上皮細胞に作用します。この毒素は細胞内で cAMP と呼ばれる化学物質の濃度を上昇させ、水や電解質の過剰な分泌を引き起こし、激しい下痢症状の原因となります。

(3) 細菌運動性 (Bacterial Motility)

細菌が周囲の環境で移動する能力を指します。コレラ菌のような運動性のある細菌はべん毛と呼ばれる構造を使って泳ぎ、特定の環境を移動しながら感染部位に到達します。

(4) 暗視野顕微鏡 (Dark-field microscopy)

暗視野顕微鏡とは、特殊な照明技術を用いて、試料の背景を暗くし、対象物を明るく浮かせて観察する顕微鏡の一種です。この技術により、透明な細胞や非常に小さな粒子など、通常の光学顕微鏡では見えにくいものを観察することが可能です。暗視野顕微鏡は、細



PRESS RELEASE

菌の運動や形態を詳細に観察するために広く使用されており、特に本研究ではコレラ菌の動きや形態変化の解析に用いられています。

(5) 線維状形態 (Filamentous Morphology)

細菌は環境ストレス（栄養不足、胆汁、抗生物質など）に応答して線維状の形態に変化することがあります。この形態では、細胞が伸長して 10 μm 以上になることがあり、運動能力や病原性に影響を及ぼすと考えられています。

(6) 粘液層 (Mucus Layer)

粘液層は、消化管などの粘膜を覆うゼリー状の層で、主に水、ムチンと呼ばれる糖タンパク質、電解質で構成されています。この層は外部からの物理的・化学的刺激や病原体から組織を保護する役割を果たします。コレラ菌はこの粘液層を通過し、腸管上皮に到達する必要があります。

(7) 胆汁 (Bile)

胆汁は肝臓で生成される消化液で、脂肪の消化と吸収を助ける役割を持ちます。一方で、胆汁には抗菌作用があり、腸内に侵入した病原菌に対する自然防御機構の一部として働きます。コレラ菌はこの胆汁に適応し、生存や感染を可能にします。

(8) 粘液-液体界面 (Mucin-Liquid Interface)

消化管内で液体（腸液など）と粘液層の境界部分を指します。この界面は病原菌にとって重要な通過ポイントであり、粘液層の粘性に適応することが感染成立にとって重要です。

(9) 小腸上皮細胞 (Small Intestinal Epithelial Cells)

小腸の内壁を構成する細胞で、栄養素の吸収や防御バリアの役割を果たします。コレラ菌は小腸上皮細胞に付着し、毒素を産生して感染を引き起こします。

<論文情報>

- (1) タイトル : The role of morphological adaptability in *Vibrio cholerae*'s motility
- (2) 著者名 : Jun Xu, Keigo Abe, Toshio Kodama, Marzia Sultana, Denise Chac, Susan M. Markiewicz, Hideyuki Matsunami, Erika Kuba, Shiyu Tsunoda, Munirul Alam, Ana A. Weil, Shuichi Nakamura, Tetsu Yamashiro
- (3) 雑誌名 : mBio
- (4) DOI : <https://doi.org/10.1128/mbio.02469-24>
- (5) URL : <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mbio.02469-24>