

病原細菌の分泌装置：その機能と病原性発揮のメカニズム

北里大学大学院感染制御科学府細菌感染制御学研究室

阿 部 章 夫

(平成 20 年 10 月 10 日受付)

(平成 20 年 11 月 7 日受理)

Key words: secretion system, effector, enteropathogenic *Escherichia coli*

序 文

細菌は多様な分泌（透過）装置を保持しており、それらは環境への適応、恒常性の維持、病原性発揮に利用されている。これまでに2つの膜透過装置と7つの分泌装置がグラム陰性・陽性菌から報告されている。このなかでも III 型分泌装置は病原因子を宿主細胞内に直接注入する機能を有している。宿主細胞に移行し宿主の生理機能を攪乱する病原因子はエフェクターと定義されており、近年の病原因子論の発展は、このエフェクター解析の進展によるところが大きい。病原細菌の分泌装置と分泌タンパク質の解析は、病原細菌の感染戦略を理解する上で重要であり、本稿では最新の知見を交えてこれらについて解説したい。

分泌装置の概要

細菌は表層構造の違いから、グラム陽性菌と陰性菌に大別される。グラム陽性菌では細胞質膜の外側にペプチドグリカンより構成される厚い細胞壁が存在する。一方、グラム陰性菌は細胞質膜（内膜）の外側に薄いペプチドグリカン層が存在し、さらに外膜で被われている (Fig. 1)。また、外膜と内膜ではさまれた間隙はペリプラスムと呼ばれており、分泌タンパク質・毒素の成熟に関わる酵素等がこの間隙に存在する。外膜と内膜を含む表層構造は、細菌の恒常性を維持するためのバリアーとして機能し、タンパク質はこの内膜・外膜を自由に通過することができない。そのため膜構造を通過（透過）するための様々な分泌装置が発達し、グラム陰性菌では I 型から VI 型までの分泌装置が明らかになっている (Fig. 2)。一方、グラム陽性菌では一つの細胞質膜を越えるのみでタンパク質が菌体外に分泌されるために、Sec 膜透過装置が分泌に関わると示唆されている。最近になって結核菌で新しく発見された分泌装置は、Sec 膜透過装置と区別

するために VII 型分泌装置と定義されている¹⁾。グラム陽性菌では、先に、マイクロドメインと呼ばれる分泌構造 (Sec 膜透過装置が集合したような形態をもつ) が報告されていたが²⁾、反駁するデータもだされ³⁾、マイクロドメインについての統一的な見解は得られていない。

分泌装置を構成するタンパク質は、Sec 膜透過装置 (SecYEG 複合体より構成される) あるいは Tat (twin-arginine translocation) 膜透過装置によって細菌表層の内膜・外膜に輸送される⁴⁾。前述したようにグラム陰性菌では多様な分泌装置が発達しており、一つの細菌が複数の分泌装置を保持している。分泌タンパク質はこれらの装置をランダムに利用するのであろうか？

これについては、分泌（透過）装置が基質である分泌タンパク質の特定の配列（シグナル配列）を認識して、選別しながら輸送している。また、分泌タンパク質の効率的な輸送には、シャペロンが関与していることが III 型分泌装置において報告されている⁵⁾。シャペロンは菌体内で分泌タンパク質と相互作用しており、分泌タンパク質の安定性に関与する。シャペロンは分泌タンパク質をアンフォールディングしつつ、相互作用することで菌体内プロテアーゼの分解から分泌タンパク質を保護するようなモデルが長い間提唱されていた。ところが最近の報告では、シャペロンと相互作用してアンフォールディングされているはずのタンパク質の酵素活性等が依然として保持されていることが明らかとなり、分泌タンパク質の立体構造が保たれていることが証明された⁶⁾。シャペロンと分泌タンパク質の輸送について話を戻すと、分泌タンパク質と相互作用しているシャペロンは分泌装置に分泌タンパク質を送り込む ATPase と結合する能力をもつ。ATPase は分泌装置下部に局在しているので、シャペロンが ATPase と相互作用することで、分泌タンパク質を装置まで効率良く運搬する役目をもつ。また、

別刷請求先：(〒108-8641) 港区白金5丁目9-1

北里大学北里生命科学研究所 阿部 章夫

Fig. 1 Surface structures of Gram-positive and -negative bacteria.

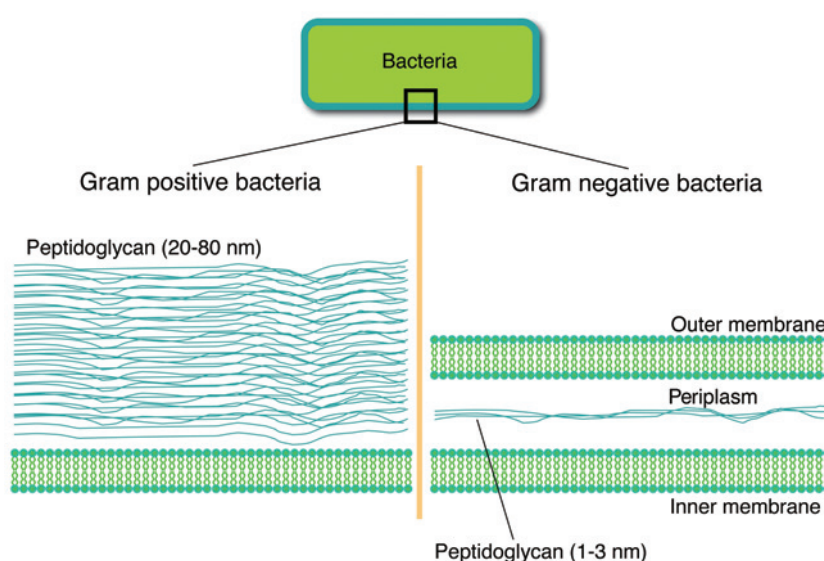
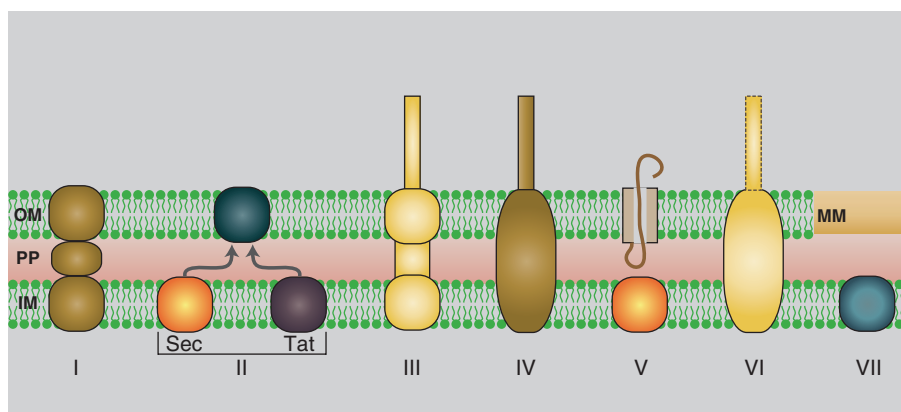


Fig. 2 Secretion systems found in Gram-positive and -negative bacteria. In Gram-negative bacteria, various secretion systems (I ~ VI) are involved in the protein transport across the inner membrane (IM), periplasm (PP), and the outer membrane (OM). In Gram-positive bacteria, type VII secretion system (ESX-1 system) is discovered in *M. tuberculosis* and this machinery delivers both ESAT-6 and CFP-10 into culture supernatant across mycomembrane.



分泌タンパク質はシャペロンによってほどかれた状態で分泌装置にエントリーするというモデルが唱えられていたが、実際には分泌タンパク質はシャペロンと相互作用している場合でも酵素活性を保持しているので、このモデルの書き換えも余儀なくされた。これについては、ATPase が分泌タンパク質のアンフォールディングに関与しているという報告がなされている⁵⁾。III 型分泌タンパク質のシャペロンと ATPase の解析で明らかになったことをまとめると、分泌装置下部に存在する ATPase は、1) シャペロンと共役して分泌タンパク質の効率的輸送に関与する、2) 分泌タンパク質のアンフォールディングに関与する、3) ほどいた分泌タンパク質を分泌装置に装填する、などの複数の機能をもつ。おそらく他の分泌装置に局在する

ATPase の機能もほぼ同じであると推察されるが、Tat 膜透過装置における膜透過の仕組みは他と大きく異なっている。Sec 膜透過装置や他の分泌系を利用する分泌タンパク質は内膜を通過（透過）する場合、その高次構造がアンフォールディングされるが、Tat 膜透過装置を利用するタンパク質は、立体構造が保持されたまま内膜を通過する。この透過機構の詳細は不明であるが、金属を配置しているタンパク質等、ペリプラスムで立体構造を構築することが不可能なタンパク質の透過装置であると考えられている。

分泌タンパク質の輸送経路

グラム陰性菌の分泌タンパク質の輸送経路は2つに大別される。すなわち Sec 膜透過装置を利用しペリプラスムに移行後、外膜に存在するチャネル複合体を

利用する2ステップ系と、内膜・外膜を貫通するチャネル複合体によってペリプラズムに移行しないで菌体外に分泌される1ステップ系である。2ステップ系の分泌装置として、II型とV型分泌装置があげられる。II型分泌装置を利用する分泌タンパク質は、SecあるいはTat膜透過装置によってペリプラズムに移行後、セクレチンと呼ばれる外膜チャネルを通過して菌体外に分泌される。一方、V型分泌装置に総称されるオートトランスポーターは、Sec膜透過装置にてペリプラズムに移行後、C末端に存在する自らの β バレル構造を利用して外膜にチャネル複合体を形成し、このチャネル内部を通過して菌体外に自身のタンパク質を移行させる⁷⁾。この場合はATPaseを必要としない。菌体外に移行したタンパク質(パッセンジャードメイン)は、自らのあるいは菌体表層に存在するプロテアーゼの切断を受けて菌体外に遊離する。また、プロテアーゼによる切断を受けても菌体表層にとどまるタンパク質も存在する。

内膜・外膜を貫通する1ステップ系の分泌装置として、I、III、IV、VI型分泌装置があげられる。I型分泌装置は大腸菌の α ヘモリジンなどの分泌に利用されるが、この分泌装置の外膜タンパク質TolCは、AcrAB複合体と共役した場合、薬剤排出ポンプとして機能することが知られている⁸⁾。一方、III型とIV型分泌装置⁹⁾は菌体外に針状の構造を突出させており、この針状構造が宿主細胞膜に触れると、あるいは宿主内環境を感知すると、分泌タンパク質は針状構造内を通過して、宿主細胞内に注入されると推察されている。VI型分泌装置については最近になって緑膿菌やコレラ菌で報告されたが、他菌属もこの分泌装置を有していることがゲノム解析にて明らかにされている¹⁰⁾。また、VgrG、Hcpはこの分泌装置により宿主に移行し、細胞の生理機能に影響を及ぼすエフェクターであることが示唆されている。興味深いことにVgrGはエフェクターとしての性質を発揮するC末端ドメイン以外に、バクテリオファージのtail spike複合体と相同性を示すドメインが存在する¹¹⁾。VgrGの3量体でスパイク状構造を形成することが示唆されており、VI型分泌装置はVgrG複合体からなる針状構造を利用して宿主細胞内にエフェクターを注入するのではないかという魅力的な説も提唱されている。

結核菌の分泌装置

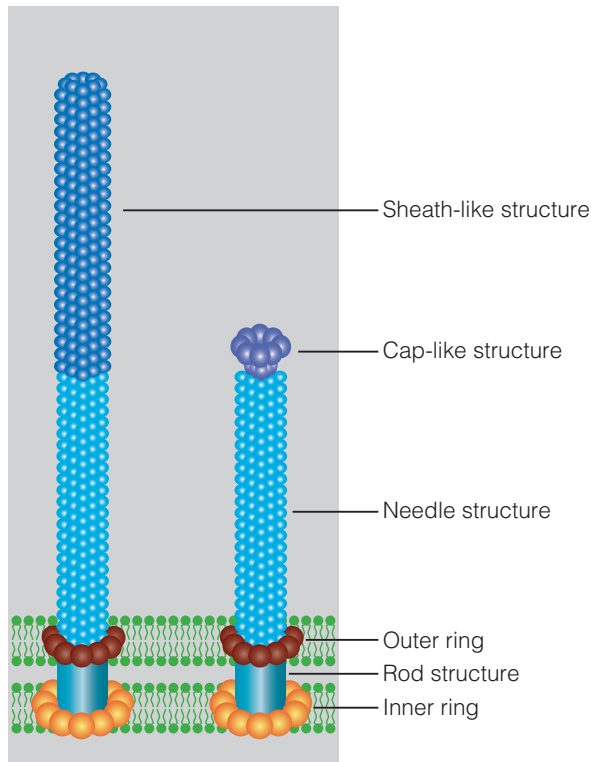
最後にグラム陽性菌のVII型分泌装置について触れておく。BCG(Bacille Calmette-Guérin, カルメット・ゲラン桿菌)は、ウシ型結核菌(*Mycobacterium bovis*)の継代培養にて作製された弱毒株で、継代により9.5 kbpのRD1領域が欠損している。この領域には分泌タンパク質であるESAT-6、CFP-10がコードされて

いる。これらタンパク質はSec膜透過装置によって認識されるシグナル配列をもたないことから、新たな分泌装置の存在が示唆され、実際にRD-1領域内にこれらタンパク質の分泌に関与する遺伝子が発見された¹⁾。さらに、ヒト型結核菌(*M. tuberculosis*)においてもRD-1領域に依存した分泌が再検証されるに至り、ESX-1システム(VII型分泌装置)と命名された¹⁾。この分泌装置がどのようなステップを経て、ミコール酸の脂質に富んだ細胞壁を越えて分泌タンパク質を菌体外に放出するのか、また分泌装置の全体像についても不明な部分が多いが、結核菌で病原性に関与する分泌装置が発見されたことは、薬剤開発の観点からも興味深いところである。

病原因子排出装置としてのIII型分泌装置

グラム陰性病原菌の病原性に関与する分泌装置のなかで、最も解析が進んでいる装置はおそらくIII型分泌装置であろう。菌体表層を穏やかな界面活性剤で処理すると、膜の構成成分の多くは可溶化してしまうが、べん毛やIII型分泌装置は比較的安定で、コア構造の超微形態学的解析が可能である。一方、同じような針状構造をもつIV型分泌装置は穏やかな可溶化条件で処理してもその高次構造を確認することができない。このような性質からも、IV型がIII型分泌装置と同じようなチャネル複合体を取っているという考えは早計であろう。III型分泌装置は基部構造と針状構造から構成され、さらに基部構造は、内膜リング、外膜リング、その2つのリングを連結するロッド構造より構成される(Fig. 3)。基部構造からはニードル部分が菌体外に突出しており、ニードル先端部にはキャップ様構造が付加されている。興味深いことに、このニードル部分の長さはそれぞれの病原細菌の感染様式によって異なってくる。例えば細胞内寄生細菌である赤痢菌やサルモネラのニードル長は40~80nmであり一定の長さをもつ。一方、腸管病原性大腸菌(enteropathogenic *Escherichia coli*, 以下EPECと略す)や腸管出血性大腸菌(enterohemorrhagic *E. coli*, 以下EHECと略す)のニードル先端部にはさらに鞘状構造(Sheath-like structure)が付随しており、この構造は伸長可能で700nm以上の長さをもつことが筆者らのグループで確認されている¹²⁾。EPECは腸管上皮細胞に強固に付着することが知られており、宿主細胞外で定着・増殖しつつ下痢を誘導する。腸管上皮細胞の一つ一つはその頂端部分に数千からなる微絨毛が存在するが、微絨毛表面は糖衣(glycocalyx)で被われている。糖衣は約0.5 μ mもの厚さをもち、これにより異物が微絨毛と直接接触するのを防いでいる。おそらく、宿主細胞外で増殖するEPECはこの糖衣のバリアーを越えて病原因子を宿主細胞内に注入しなければなら

Fig. 3 Supermolecular structures of type III secretion systems (T3SSs). T3SS is composed of the needle structure and the basal body. Furthermore, the basal body consists of an outer ring, an inner ring, and a rod structure. Cap-like structure is located tip of the needle structure. The expandable sheath-like structure is found in enteropathogenic *E. coli* (EPEC) and enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC), and this structure functions as a physical bridge across thick glycocalyx.



ず、適応の過程で鞘状構造を獲得したものと考えられる。一方、細胞内寄生細菌である赤痢菌は異物の取り込みの場であるパイエル板からトランスサイトーシスによって取り込まれた後、マクロファージ等の食細胞に侵入する能力をもつ¹³⁾。マクロファージ、基底面側の細胞は糖衣で被われていないので、長い針状構造がなくても病原因子の注入が可能である。細胞内寄生菌の多くはIII型分泌装置によってエフェクターを宿主細胞に注入し、細胞のエンドサイトーシスを活性化するため、貪食作用をもたない上皮細胞にも侵入する能力をもつ。

エフェクターの概要

III型分泌装置の分泌タンパク質のなかでも、宿主内に移行後、宿主の生理機能を攪乱させ、病原性発揮に関与する分子はエフェクターと総称される。エフェクターは広義において細菌毒素であるが、宿主内への移行がIII型分泌装置に依存している点で、厳密には毒素と異なる。毒素は精製後、それらを培養細胞に添加したり、実験動物に投与すると何らかの生理機能を

発揮する。一方、エフェクターを精製し同様な実験を行ってもその生理機能を確認することができない。このような性質のために、エフェクター解析が遅れた所以でもある。

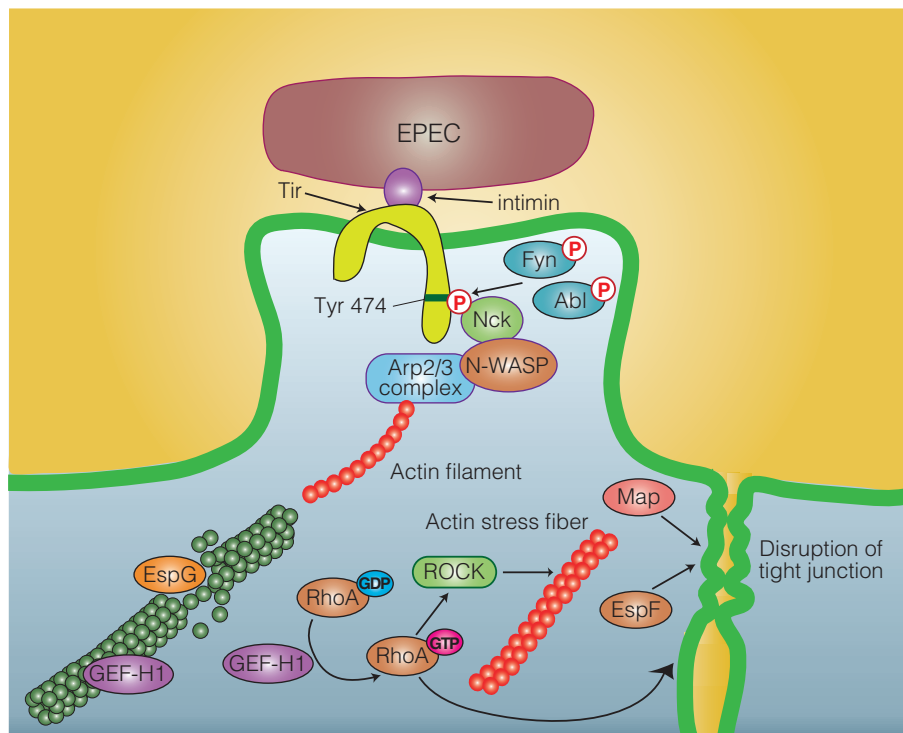
エフェクターが宿主内に移行するためには、ポア形成因子（この因子もIII型分泌装置によって宿主に移行する）がエフェクターの宿主移行に先行し、細胞膜に孔をあける必要がある。エフェクターの宿主移行にはIII型分泌装置以外に、ポア形成因子の介在が必須である¹⁴⁾。すなわちポア形成因子の欠損株は菌体外にエフェクターを分泌することは可能であるが、宿主内にエフェクターを移行させることができない。III型分泌装置をもつ細菌を赤血球に感染させると、ポア形成因子が赤血球の細胞膜に移行し、孔をあけるために溶血する。この溶血活性を指標としてポア形成因子の同定が可能である。

現在では、III型分泌装置はグラム陰性病原菌の多くが保持する病原因子排出機構として認識されているが、1990年代初頭までは分泌装置の存在すら確認されていなかった。III型分泌装置はエルシニア、サルモネラ、EPEC、EHEC、赤痢菌、緑膿菌、百日咳菌、クラミジア等に高度に保存されている。しかしながら、個々の病原細菌がもつエフェクターは多岐にわたり、また複数種のエフェクターの相加・相乗作用のアウトプットとして感染現象が見えてくるため、エフェクターに依存した感染現象の解明は複雑である。例えばEPECやEHECにおいては、腸管上皮細胞への強固な付着とそれに続く下痢惹起はエフェクターの機能によって誘導される。しかしながら30種以上のエフェクターが宿主に移行するために、下痢という症状の一つとってもエフェクターの網羅的解析が必要となってくる¹⁵⁾。また、わが国において百日咳の成人集団感染が問題となっているが、百日咳菌の気道への長期定着にも複数のエフェクターが関与していることが示唆されている¹⁶⁾。赤痢菌の侵入・細胞内拡散・オートファジーからの回避など¹³⁾、エフェクターによって誘導されることが明らかになっている。このようにエフェクターの多彩な性質が細菌の病原性を規定している場合が多く、エフェクターの解析が急速な勢いで進展した原動力になった。

エフェクターと宿主側因子の相互作用

宿主に移行したエフェクターは宿主側因子と相互作用することで様々な生理作用を示す。エフェクターの標的としてアクチン・微小管等の細胞骨格を制御するもの、これによって病原菌は、貪食作用からの回避、宿主細胞内への侵入・定着、細胞内拡散等を行う。より積極的な攻撃として免疫担当細胞へのアポトーシス・ネクローシスの誘導等が知られている。最近では

Fig. 4 Formation of a pedestal structure and alteration of the tight junction physiology by EPEC infection. EPEC deliver various effector proteins into the host cell. Tir is translocated into the host cell and then co-localized to the host cell membrane. Bacterial outer membrane protein, intimin, associates with surface-exposed Tir, and resulting Tir-intimin interaction induces accumulation of the actin filament by recruitment of Nck, N-WASP, Arp2/3 complex. Thus, extensive actin accumulation triggers a pedestal-like structure beneath the attached bacteria. EspG and EspG2 effectors interact with tubulin and disrupts microtubule networks, resulting in dissociation of GEF-H1 from microtubule. Free form of GEF-H1 turns to active form that triggers activation of RhoA, resulting in activation of ROCK. Finally, the RhoA-ROCK signaling pathway activates formation of the actin stress fiber. EspG/EspG2 are also involved in induction of the paracellular permeability by the GEF-H1 activation. In addition, EspF and Map effectors are involved in disruption of tight junction. Thus, multiple effectors trigger alteration of the tight junction physiology.



ユビキチン・プロテアソームシステムを利用して宿主側因子を分解したり、あるいはこのシステムを抑制することで、宿主シグナリングを攪乱させるエフェクターの存在も報告されている。

1例をあげると、EPECはIII型分泌装置を利用して translocated intimin receptor (Tir) を宿主細胞内に移行させる¹⁷⁾。宿主に移行した Tir エフェクターは宿主細胞膜上に移行する (Fig. 4)。Tir はドメインの中心部に2つの膜貫通ドメインを有しており、膜貫通ドメインに囲まれた中心部が細胞表面上に露出している。この細胞外に露出した Tir のドメイン部分に外膜タンパク質である intimin のC末端領域が結合し、Tir と intimin が相互作用する¹⁸⁾。Tir-intimin の相互作用により、Tir のC末端領域 (この部分は細胞質内に存在する) に宿主のアダプタータンパク質である Nck が結合する¹⁹⁾。この結合により、N-WASP、Arp2/3複合体が順次結合することでアクチン重合核が形成さ

れ¹⁹⁾、バクテリア付着下部にアクチン細胞骨格を蓄積させることで、上皮細胞に強固な付着を確立する。この足場形成 (台座様構造の形成) により、EPEC は腸管上皮で定着・増殖し、最終的に下痢を誘導する。下痢惹起のメカニズムについては依然として不明な部分が多いが、腸管上皮のバリアー機能の破壊がその一機序としてあげられている。腸管では上皮細胞の一つ一つが互いに強固に接着することで、バリアー機能を維持しており、細胞間のシール構造としてタイトジャンクションが存在する。EPEC の感染においてIII型分泌装置に依存してこのタイトジャンクションの破壊が報告されている。これについては Map, EspF 等のエフェクターの関与が示唆されている²⁰⁾。また、我々のグループでは EspG, EspG2 エフェクターが低分子物質の細胞間透過性を上昇させることを明らかにしている²¹⁾。EspG/EspG2 はIII型分泌装置によって宿主細胞に移行後、微小管を破壊し、さらに微小管の破壊に

ともない微小管に局在する GEF-H1 を遊離させる²²⁾。遊離型の GEF-H1 は活性化型に変換され、RhoA の特異的な GEF 活性として機能する。これにより RhoA が活性化され、RhoA-ROCK のシグナル伝達系によりアクチン繊維束の形成が誘導される²¹⁾。一方で GEF-H1 は細胞間透過性を制御する因子であることが報告されている。我々のグループでは実際に EspG/EspG2 が GEF-H1 を利用して、タイトジャンクションの破壊を誘導することなしに細胞間透過性を上昇させることを確認している²¹⁾。このようにエフェクターと宿主側因子の相互作用解析から、EPEC の定着・下痢誘導機構が分子レベルで明らかにされつつある。

おわりに

エフェクターは多くの病原細菌において主要な病原因子として機能している。また、エフェクターの分泌欠損株では多くの場合、病原性の極度な低下が認められる。このことからエフェクターの宿主移行を阻害する、すなわち III 型分泌装置の機能を阻害する物質は、新たな抗感染薬としての応用が期待されている。筆者は III 型分泌装置に依存したポア形成に着目し、またこのポア形成により赤血球が溶血するという現象を利用して、III 型分泌装置を阻害する物質の探索手法を考案した。この探索手法を利用して、現在、大村智博士ら（北里大学北里生命科学研究所）のグループで精力的に研究が進められ、これまでにグアジノミンが III 型分泌装置を阻害することを明らかにしている²³⁾²⁴⁾。このような物質は細菌の増殖には影響を与えず（殺菌的に働かない）、III 型分泌装置の機能を特異的に制御していることから、腸内の正常な細菌叢にはインパクトを与えない。このような新たな概念による創薬は、耐性菌と向き合うためのスタンスとして重要である。

エフェクターは宿主細胞のなかで機能する。このことは細菌学者の基本的なスタンスに分子細胞生物学の素養が求められることを示すものである。また、エフェクターの宿主内の標的分子によっては、研究のアプローチも大きな変更を余儀なくされる。エフェクター A の研究土台は、エフェクター B には通用しない場合もある。このようにエフェクター研究は柔軟性が要求されることから、わが国の研究風土に合わないのかもしれない。しかし、いったんのめり込んでしまえば病原因子論の宝庫でもあり、若手研究者の参加を大いに期待したいところである。

文 献

- 1) Abdallah AM, Gey van Pittius NC, Champion PA, Cox J, Luirink J, Vandenbroucke-Grauls CM, *et al.* : Type VII secretion--mycobacteria show the way. *Nature reviews* 2007 ; 5 : 883—

- 91.
- 2) Rosch J, Caparon M : A microdomain for protein secretion in Gram-positive bacteria. *Science* 2004 ; 304 : 1513—5.
- 3) Carlsson F, Stålhammar-Carlemalm M, Flärdh K, Sandin C, Carlemalm E, Lindahl G : Signal sequence directs localized secretion of bacterial surface proteins. *Nature* 2006 ; 442 : 943—6.
- 4) Rigel NW, Braunstein M : A new twist on an old pathway--accessory Sec [corrected] systems. *Mol Microbiol* 2008 ; 69 : 291—302.
- 5) Akeda Y, Galan JE : Chaperone release and unfolding of substrates in type III secretion. *Nature* 2005 ; 437 : 911—5.
- 6) Luo Y, Bertero MG, Frey EA, Pfuetschner RA, Wenk MR, Creagh L, *et al.* : Structural and biochemical characterization of the type III secretion chaperones CesT and SigE. *Nat Struct Biol* 2001 ; 8 : 1031—6.
- 7) Dautin N, Bernstein HD : Protein secretion in gram-negative bacteria via the autotransporter pathway. *Annual review of microbiology* 2007 ; 61 : 89—112.
- 8) Koronakis V, Eswaran J, Hughes C : Structure and function of TolC: the bacterial exit duct for proteins and drugs. *Annual review of biochemistry* 2004 ; 73 : 467—89.
- 9) Backert S, Meyer TF : Type IV secretion systems and their effectors in bacterial pathogenesis. *Current opinion in microbiology* 2006 ; 9 : 207—17.
- 10) Cascales E : The type VI secretion toolkit. *EMBO reports* 2008 ; 9 : 735—41.
- 11) Pukatzki S, Ma AT, Revel AT, Sturtevant D, Mekalanos JJ : Type VI secretion system translocates a phage tail spike-like protein into target cells where it cross-links actin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007 ; 104 : 15508—13.
- 12) Sekiya K, Onishi M, Ogino T, Tamano K, Sasaki C, Abe A : Supermolecular structure of the enteropathogenic *Escherichia coli* type III secretion system and its direct interaction with the EspA-sheath-like structure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 ; 98 : 11638—43.
- 13) Ogawa M, Handa Y, Ashida H, Suzuki M, Sasakawa C : The versatility of *Shigella* effectors. *Nature reviews* 2008 ; 6 : 11—6.
- 14) Abe A, Matsuzawa T, Kuwae A : Type-III effectors: sophisticated bacterial virulence factors. *Comptes rendus biologiques* 2005 ; 328 : 413—28.
- 15) Tobe T, Beatson SA, Taniguchi H, Abe H, Bailey CM, Fivian A, *et al.* : An extensive repertoire of type III secretion effectors in *Escherichia coli* O157 and the role of lambdoid phages in their dissemination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006 ; 103 : 14941—6.
- 16) Fennelly NK, Sisti F, Higgins SC, Ross PJ, van

- der Heide H, Mooi FR, *et al.* : *Bordetella pertussis* expresses a functional type III secretion system that subverts protective innate and adaptive immune responses. *Infect Immun* 2008 ; 76 : 1257—66.
- 17) Kenny B, DeVinney R, Stein M, Reinscheid DJ, Frey EA, Finlay BB : Enteropathogenic *E. coli* (EPEC) transfers its receptor for intimate adherence into mammalian cells. *Cell* 1997 ; 91 : 511—20.
 - 18) de Grado M, Abe A, Gauthier A, Steele-Mortimer O, DeVinney R, Finlay BB : Identification of the intimin-binding domain of Tir of enteropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol* 1999 ; 1 : 7—17.
 - 19) Gruenheid S, DeVinney R, Bladt F, Goosney D, Gelkop S, Gish GD, *et al.* : Enteropathogenic *E. coli* Tir binds Nck to initiate actin pedestal formation in host cells. *Nat Cell Biol* 2001 ; 3 : 856—9.
 - 20) Dean P, Kenny B : Intestinal barrier dysfunction by enteropathogenic *Escherichia coli* is mediated by two effector molecules and a bacterial surface protein. *Mol Microbiol* 2004 ; 54 : 665—75.
 - 21) Matsuzawa T, Kuwae A, Abe A : Enteropathogenic *Escherichia coli* type III effectors EspG and EspG2 alter epithelial paracellular permeability. *Infect Immun* 2005 ; 73 : 6283—9.
 - 22) Matsuzawa T, Kuwae A, Yoshida S, Sasakawa C, Abe A : Enteropathogenic *Escherichia coli* activates the RhoA signaling pathway via the stimulation of GEF-H1. *Embo J* 2004 ; 23 : 3570—82.
 - 23) Iwatsuki M, Uchida R, Yoshijima H, Ui H, Shiomi K, Kim YP, *et al.* : Guadinomines, Type III secretion system inhibitors, produced by *Streptomyces* sp. K01-0509. II : physico-chemical properties and structure elucidation. *The Journal of antibiotics* 2008 ; 61 : 230—6.
 - 24) Iwatsuki M, Uchida R, Yoshijima H, Ui H, Shiomi K, Matsumoto A, *et al.* : Guadinomines, Type III secretion system inhibitors, produced by *Streptomyces* sp. K01-0509. I : taxonomy, fermentation, isolation and biological properties. *The Journal of antibiotics* 2008 ; 61 : 222—9.

Bacterial Secretion Systems : Their Function and Contribution to Disease Process

Akio ABE

Laboratory of Bacterial Infection, Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University

Bacterial pathogens possess certain secretion systems to maintain their homeostasis and to exert full virulence. Currently, two translocons including Sec and Tat, and 7 secretion systems are found in Gram-positive and -negative bacteria. Some virulence factors, which are referred to as effectors, are directly translocated into the host cell via an injection apparatus, i.e., the type III secretion system. Thus, characterization of secretion systems and their delivered proteins into extracellular milieu is required for understanding of strategies of bacterial pathogens.

[J.J.A. Inf. D. 83 : 94~100, 2009]