

[総 説]

劇症型溶血性レンサ球菌感染症の分子メカニズム

阿戸 学¹⁾・池辺忠義²⁾・渡邊治雄³⁾

¹⁾ 国立感染症研究所免疫部

²⁾ 国立感染症研究所細菌第一部

³⁾ 国立感染症研究所所長

(平成 25 年 5 月 2 日受付)

劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome : STSS) は、一旦発病すると急速に進行し、ショック症状、多臓器不全などをともなう、致死率の高い重篤な感染症である。集団発生がきわめてまれであるという特徴から、宿主の要因以外に劇症型感染の主たる起因菌である A 群レンサ球菌に変異が生じている可能性が示唆されたが、その詳細は長年不明であった。筆者らは、20 年余りにわたり、国立感染症研究所と地方衛生研究所を中心に構成する衛生微生物技術協議会溶血性レンサ球菌レファレンスシステムセンターと共同して、我が国で発生した劇症型レンサ球菌感染症の臨床分離株を収集し、劇症型レンサ球菌感染症の発症に強く関与する菌遺伝子群を同定した。さらに、劇症型レンサ球菌感染が、細菌感染に対する主要な防御担当細胞である好中球の防御能修飾をもたらすという、本感染症の病態形成機序の解明につながる知見を明らかにした。本総説では、これらの知見を通して、本感染症に対する将来的な対策を展望する。

Key words: streptococcal toxic shock-like syndrome, pathogenic factors, two-components regulatory system, neutrophil

1. はじめに

劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、1987 年に、初めて米国で報告された再興感染症である¹⁾。我が国では 1992 年に報告されて²⁾以来、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律 (感染症法)」による集計によると、年間 100-200 例、現在までに 1000 人を超える患者が確認され、このうち約 40% が死亡しているというきわめて致死率の高い感染症である。

初期症状として、四肢の疼痛、腫脹、発熱、血圧低下などがみられ、発病から病態の進行が急激かつ劇的で、数十時間以内に、急性腎不全、成人呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固症候群、多臓器不全、軟部組織壊死を引き起こし、患者を死に至らしめる^{3,4)}。劇症型溶血性レンサ球菌感染症の大部分が A 群レンサ球菌 *Streptococcus pyogenes* の全身性感染によって起こ

るが、B 群レンサ球菌 *Streptococcus agalactiae* や、C/G 群レンサ球菌 *Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis* による症例も報告されている。その侵入経路は、約 35% が皮膚、約 20% は粘膜であり、残りの約 45% は、正確な菌の侵入部位が不明であった³⁾。

上気道炎、猩紅熱、蜂窩織炎などのそれまでのレンサ球菌感染症とまったく異なる病型を示すことから、レンサ球菌が新規病原性因子を獲得したか、あるいは既知病原性因子の発現が上昇して劇症型感染を引き起こすと考えられた。そこで A 群レンサ球菌のもつ様々な病原性因子が候補として着目されてきた。

2. A 群レンサ球菌の主な病原性因子

A 群レンサ球菌の病原性因子は、他の細菌と比べ非常に多彩であるとともに、A 群レンサ菌の中でも保有している病原性因子が菌株により異なる (表 1)⁵⁾。A 群レンサ球菌が粘膜上皮、ケラチノサイトや細胞外マトリクスなどに接着するための接着因子

著者連絡先：(〒162-8640) 東京都新宿区戸山 1-23-1
国立感染症研究所免疫部
阿戸 学

表1. 劇症型レンサ球菌感染症分離株の病原遺伝子発現

遺伝子	タンパクとその機能	<i>csrS/csrR</i> 変異	<i>rgg</i> 変異
貪食抵抗因子			
<i>sic</i>	レンサ球菌由来補体阻害因子	↑ ^{a)}	ND ^{b)}
<i>scpA</i>	C5a ペプチダーゼ	↑	変化なし
<i>hasA</i>	ヒアルロニダーゼ, 莢膜産生因子	↑	変化なし
<i>hasB</i>	ヒアルロン酸莢膜産生因子	↑	変化なし
<i>hasC</i>	ヒアルロン酸莢膜産生因子	↑	変化なし
<i>ideS</i>	免疫グロブリン分解酵素, CD11b ホモログ	↑	変化なし
<i>scpC</i> (<i>spyCEP</i>)	インターロイキン-8 分解酵素	↑	変化なし
<i>sdal</i>	分泌型 DNA 分解酵素	↑ ^{a)}	↑
<i>emm</i>	M タンパク	変化なし	変化なし
接着因子			
<i>sclA</i>	コラーゲン様膜表面タンパク	↑	ND ^{b)}
毒素			
<i>sagA</i>	ストレプトリジン S 前駆体	↓	↓
<i>sagB</i>	ストレプトリジン S 産生因子	↓	↓
<i>sagC</i>	ストレプトリジン S 産生因子	↓	↓
<i>speA</i>	レンサ球菌発赤毒素 A, レンサ球菌スーパー抗原	↑	変化なし
<i>slo</i>	ストレプトリジン O	↑	↑
<i>nga</i>	NAD グリコヒドラーゼ	↑	↑
その他の遺伝子			
<i>spd</i>	DNA 分解酵素	↓	↓
<i>grab</i>	G タンパク関連マクログロブリン結合タンパク	↓	↑
<i>speB</i>	レンサ球菌発赤毒素 B, システインプロテイナーゼ	↓	↓
<i>ska</i>	ストレプトキナーゼ	↑	↑

a) 文献 8 による b) 未確認

として、フィブロネクチン結合タンパク (PrtF1/SfbI, Pfbp, SfbII, FbaB, SfbX), ラミニン結合タンパク質 (Lbp), ヒアルロン酸莢膜, M タンパクなどが知られている。このうち莢膜の内側に存在する M タンパクは, 100 以上の型が知られていることから⁶⁾, 菌の疫学マーカーとしてよく用いられる。2007-2012 年までに衛生微生物技術協議会溶血性レンサ球菌レファレンスシステムセンター (表 2) に集められた劇症型溶レン菌感染症患者分離株 380 株について, *emm* 遺伝子型を調べたところ, 最も多い型は, *emm1* 型で, 53.7% (204 株) を占めていた。また, M タンパクは, C3b の菌表面への結合を阻害し, 補体によるオプソニン作用を抑制する。莢膜はヒアルロン酸が主成分で宿主結合織と同じ成分のため, 抗体産生応答を抑制し, 菌に対する抗体の結合を阻害することで, Fc レセプターを介した貪食や補体古典経路活性化による殺菌からエスケープすると考えられている。

ストレプトリジン O (SLO), ストレプトリジン S (SLS), NAD グリコヒドラーゼ (Nga) などは, 細

胞障害毒素として機能することが知られている。SLO は, コレステロール結合性の分泌型溶血毒であり, SLO により細胞膜表面にあいた孔から別の毒素 Nga を細胞質に到達させることにより, 細胞傷害活性を増大させる⁷⁾。SLS は, 酸素存在化でも安定な溶血毒で, 現在知られている溶血毒の中で最も強力なものの一つである。SLS は膜結合型であるため, 主として接触依存性に宿主細胞を傷害する。

ストレプトキナーゼは, 線溶系を活性化し, 血液凝固を阻止する因子である。タンパク分解酵素の中には, 膜結合型システインプロテアーゼである SpeB, 補体である C5a や C3 を分解する C5a ペプチダーゼ (ScpA), C3 プロテアーゼ, 細菌防御の担当細胞である好中球を感染局所に集合させるケモカインであるインターロイキン-8 (IL-8) の分解酵素である ScpC などがある。この他, 抗体分子を分解する EndoS や Mac/IdeS などが知られている。Sic タンパク質は, 補体阻害因子として機能する。細胞外分泌型のデオキシリボヌクレアーゼは, 好中球が出す neutrophil ex-

表 2. 衛生微生物協議会溶血性レンサ球菌レファレンスセンター

センター	
国立感染症研究所 細菌第一部	
〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1	
tel : 03-5285-1111 fax : 03-5285-1163	
北海道・東北・新潟ブロックセンター	
福島県衛生研究所 微生物課	
〒960-8560 福島県福島市方木田字水戸内 16-6	
tel : 024-546-8047 fax : 024-546-8364	
関東・甲信静ブロックセンター	
神奈川県衛生研究所 微生物部	
〒253-0087 神奈川県茅ヶ崎市下町屋 1-3-1	
tel : 0467-83-4400 fax : 0467-83-4457	
東海・北陸ブロックセンター	
富山県衛生研究所 細菌部	
〒939-0363 富山県射水市中太閤山 17-1	
tel : 0766-56-8142 fax : 0766-56-7326	
近畿ブロックセンター	
大阪府立公衆衛生研究所 感染症部	
〒537-0025 大阪府大阪市東成区中道 1-3-69	
tel : 06-6972-1321 fax : 06-6972-0772	
中国・四国ブロックセンター	
山口県環境保健センター 保健科学部	
〒753-0821 山口県山口市葵 2-5-67	
tel : 083-922-7630 fax : 083-922-7632	
九州ブロックセンター	
大分県衛生環境研究センター 微生物担当	
〒870-1117 大分県大分市高江西 2-8	
tel : 097-554-8980 fax : 097-554-8987	

tracellular traps (NETs) の DNA を分解する。さらに、T 細胞活性化因子として、SpeA, SpeC, SpeG, SpeH, SpeI, SpeJ, SpeK, SpeL, SpeM, SSA などのスーパー抗原も知られている。これらのスーパー抗原をコードする遺伝子の多くは、ファージ上にコードされており、株によって保有している遺伝子が異なる。しかし、これらの病原性因子の中で、劇症型レンサ球菌感染症を説明できる単一のレンサ球菌病原性因子は報告されていない。

3. 患者分離株でみられる転写制御因子の遺伝子変異

A 群レンサ球菌は、外部環境の変化を感知して対応するべく、様々な転写制御因子をゲノム上に維持している。これらの制御因子は、上述した様々な病原性因子の遺伝子発現制御もおこなっている⁸⁾。CsrS/CsrR (CovS/CovR) は、A 群レンサ球菌のゲノム上に 13 種類ある二成分制御因子の一つである。CsrS はセンサーキナーゼであり、温度、塩濃度、pH の変化などを感知すると、CsrR 分子をリン酸化し CsrR の転写調節活性を変化させる⁸⁾。CsrS/CsrR は、A 群レンサ球菌の遺伝子群の発現の約 15% を直接的あるいは間接的に制御している⁹⁾¹⁰⁾。また、Rgg/RopB とよばれる転写制御因子も、CsrS/CsrR を含む多くの病原性遺伝子の発現に影響を与えている⁸⁾¹¹⁾。

筆者らは、診断基準¹²⁾に基づき STSS と確定診断された患者血液から分離された *S. pyogenes* 164 株について、これら 3 つの遺伝子にコードされるタンパク質のアミノ酸配列を調べた結果、57.3% の株が少なくとも 3 つの転写制御因子のいずれかに変異を持つことを明らかにした (図 1)。一方、咽頭炎や扁桃炎等の非侵襲性感染症患者由来の分離株では、1.7% しか変異

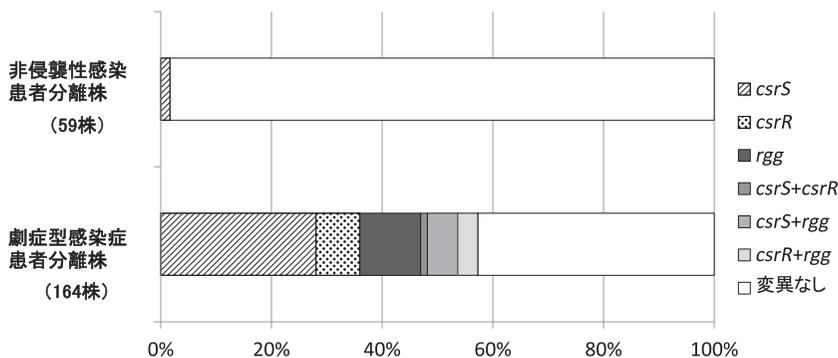


図 1. 臨床分離株における csrS/csrR および rgg の変異頻度 (文献 14 を改変)

がみられず、これらの変異が劇症型溶血性レンサ球菌感染症分離株において特異的に認められることが判明した¹³⁾¹⁴⁾。

4. CsrS/CsrR および Rgg の変異による病原性因子遺伝子発現への影響

そこで、筆者らは CsrS/CsrR や Rgg の変異を持つ劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株でどのような病原性遺伝子の発現が制御されているのかを解析した。その結果、*csrS* や *rgg* 遺伝子の変異が病原性因子の遺伝子発現パターンに及ぼす影響は、各病原性因子によって様々であることが明らかとなった。すなわち、SLO や *Nga*、ストレプトキナーゼなどは、*csrS* および *rgg* 遺伝子の変異により、発現量が上昇する。一方、SLS、*Sad* や *SpeB* などは、これらの変異により、発現量が減少する。これに対し、*ScpA* や *ScpC* は、*csrS* の変異で発現が上昇するが、*rgg* の変異では発現に影響がない (表1)¹³⁾¹⁴⁾。

これらの結果は、個々の劇症型 A 群レンサ球菌感染症の症例で病原性因子の発現パターンが異なることとともに、劇症感染症の発症に関して、*Sad* (DNA 分解酵素)、SLS や *SpeB* は主要な病原因子ではないことを示唆している。

5. CsrS/CsrR および Rgg 変異株による好中球機能障害

劇症型レンサ球菌感染症の疫学的特徴として、集団発生が極めてまれであること、患者は高齢者が多いことや生活習慣病などの危険因子をもつことなどから、宿主要因の関与があることが示唆された。また、劇症型感染の病理像として、感染部位において菌の集積が認められるが、好中球等の炎症細胞の浸潤が見られない症例がしばしば認められるという特徴がある^{15)~18)}。以上のことから、生体防御が障害されることが劇症型溶血性レンサ球菌感染症の発症機序に重要であると考えられた。そこで、劇症型感染症由来株で有意にみられた *csrS/csrR*、および *rgg* 遺伝子変異が、レンサ球菌感染症の第一線防御細胞である好中球の機能に及ぼす影響を解析した。

筆者らは、A 群レンサ球菌の局所感染モデルとして、A 群レンサ球菌が好中球に与える影響を調べた。IL-8 と A 群レンサ球菌の混合浮遊液に対して、健康人由来ヒト好中球を遊走させた後の、好中球遊走能と好中球傷害活性を測定した。その結果、*csrS* 遺伝子に変異が認められた株においては、好中球の遊走と好中球の傷害の両方が影響を受けた。一方、*rgg* 遺伝子

に変異が認められた株においては、好中球傷害は起こるが、IL-8 に対する遊走は抑制されないことが明らかになった (図 2A+2B, 図 3)。*csrS* 変異株で認められる IL-8 分解による好中球遊走抑制は、*ScpC* (インターロイキン-8 分解酵素) 依存的に起こることが判明した (図 2A)。一方、*csrS* 変異株と *rgg* 変異株で同様に認められる好中球傷害は、SLO (ストレプトリジン O) と *Nga* (NAD グリコヒドラーゼ) 依存的に起こることが明らかになった (図 2B)。

6. マウスモデルにおける CsrS/CsrR および Rgg の変異株の病原性

次に、劇症型感染マウスモデルを用いて病理学的に解析した結果、*csrS* 変異分離株を感染させた臓器においてのみ、感染後 24 時間で好中球浸潤を伴わない菌の集積が認められ、感染後ごく早期に高い致死毒性を示した¹³⁾¹⁴⁾。*rgg* 変異株の感染臓器では、感染後 24 時間後に好中球を主とする炎症細胞の浸潤が認められた。しかし、36 時間後から浸潤細胞の壊死と菌の蓄積を認め、48 時間後には *csrS* 変異株とほぼ同様の病理像を呈した (図 3)。また、血液中および各臓器の好中球数はコントロール群と比べて、有意な低下が認められた¹⁹⁾。一方、正常 *rgg* 遺伝子を持つ非劇症型感染分離株および正常 *rgg* 遺伝子を導入した劇症株分離株においては、明らかな病理所見が認められなかった。

以上のことから、劇症型感染レンサ球菌分離株は *csrS* や *rgg* 遺伝子の変異があるため、SLO の発現増強を介した好中球のネクロシス誘導、および、*ScpC* 発現増強を介した IL-8 分解による好中球遊走阻害を起こし、結果的に好中球による殺菌を回避し、高い病原性と劇症型感染に特徴的な病態を引き起こしているということが考えられた (図 3)。

ヒトの劇症型レンサ球菌感染症例では、非劇症型感染と比較して優位に好中球数の減少が認められることが報告されている。また、劇症型感染において末梢血好中球減少が認められる患者は、減少が認められない患者と比べて予後不良である¹⁶⁾¹⁷⁾。さらに感染組織部位に白血球が存在しない症例は予後不良であると報告されている¹⁸⁾。マウスモデルの所見からすると、白血球が感染部位に局在している患者でも、病態が進行すると好中球数の減少を起こす可能性がある。このことは、本疾患において早期診断と迅速で、かつ強力な治療の必要性を改めて示すものであると考えられる。

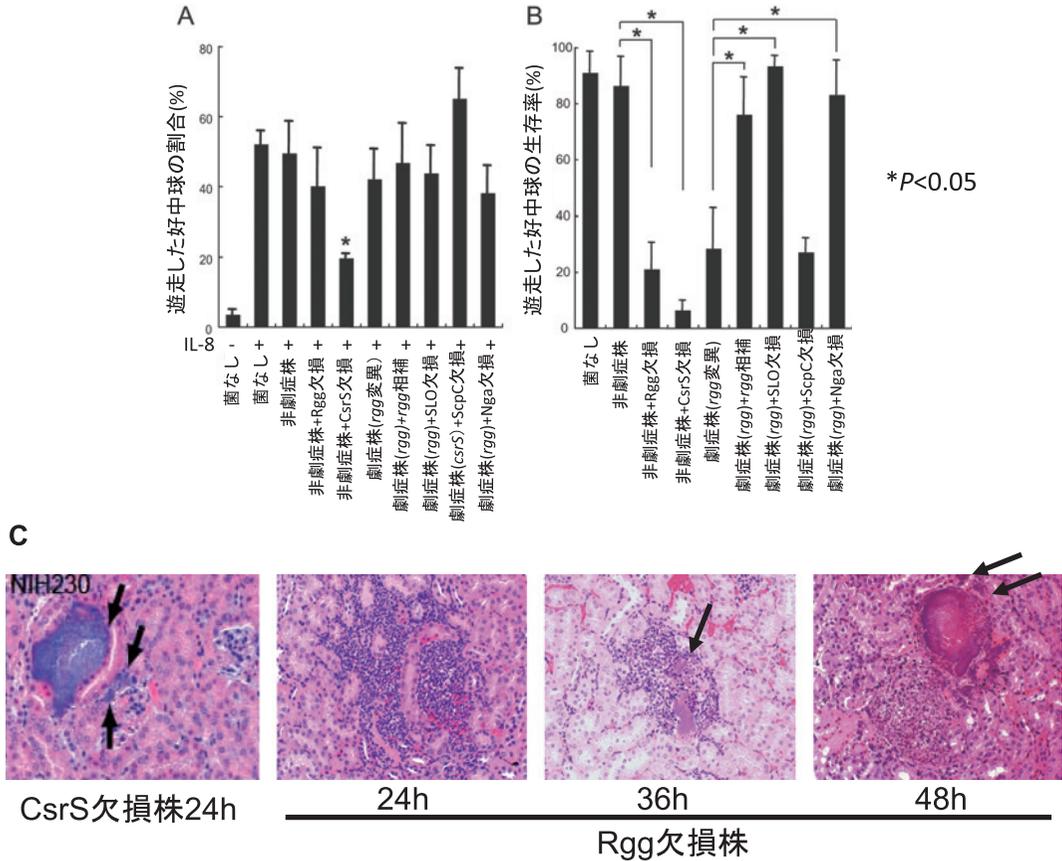


図2. 劇症型レンサ球菌感染症臨床分離株による好中球機能障害機序とマウスモデルでの病態
ヒト好中球 3×10^5 個をトランスウェル™の上室に、非劇症型分離株、または劇症型分離株 3×10^6 個と IL-8 (100 nM) を下室にいれ、1時間後に下室に遊走した好中球の A) 遊走した割合 B) 生存率を解析した。
C) マウスに 1×10^7 個の劇症型レンサ球菌感染分離株を腹腔内接種し、経時的に腎臓を摘出して、固定後切片を作成し、H-E 染色により組織学的に解析した。矢印は菌塊を示す。(文献 13, 14 を改変)

7. マウスモデルにおける新規未熟骨髄系細胞による感染防御

それでは、本感染症における好中球減少を代償する防御機構は存在するのであろうか。筆者らは、劇症型レンサ球菌感染症患者分離株をマウスに感染させ好中球減少を起こした重症感染マウスにおいて、様々な白血球機能を解析した。その結果、好中球減少をきたしたマウスの感染部位に、健常マウスには存在しない骨髄系細胞の一種で、リング状の核を有し、IFN- γ を産生する細胞を同定した (図4)。筆者らは、この細胞を感染マウスに導入する実験を行い、劇症型レンサ球菌感染症に対する防御効果が賦与されることを明らかにした。これに対して、IFN- γ の投与は、感染マウスの生存を延長できなかった¹⁹⁾。以上の知見は、この未

熟骨髄系細胞の一種が、本細菌感染症に対する初期防御で重要な役割を演じていることを示唆している。今後、この細胞が好中球減少を伴うヒト劇症型感染患者に存在するかを検証する予定である。

8. おわりに

劇症型溶血性レンサ球菌感染症が我が国で見いだされてから20余年が経過したが、救命救急医療の進歩にもかかわらず、本感染症の死亡率の著明な改善は認められない。筆者らの研究を含めて、レンサ球菌病原性因子と生体防御回避機構の分子機構が明らかになり、病態形成機構の理解に基づいた本感染症のコントロールに役立つことが期待される。しかし、課題として、1) CsrS/CsrR/Rgg の変異と予後の相関がはつき

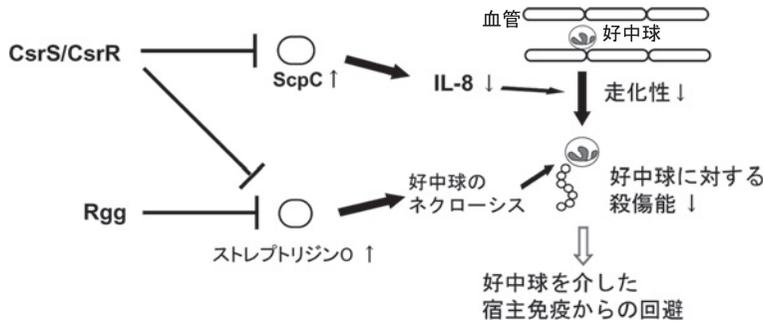


図3. 劇症型 A 群レンサ球菌感染症臨床分離株のヒト好中球防御からの回避機構

CsrS または Rgg の機能的欠損により、ScpC による IL-8 分解、ストレプトリジン O (SLO) による好中球傷害が独立に生じる。これらの殺菌抵抗性により、感染局所での菌の著しい増殖を可能にし、好中球浸潤を伴わない劇症型レンサ球菌感染症の特異な病態が形成される。野生型 CsrS/CsrR は ScpC の発現やストレプトリジン O の発現を抑制しているが、そこに変異がおこると脱抑制になり、ScpC やストレプトリジン O の産生量が高まる。多量の ScpC により、IL8 が分解され、好中球の遊走が阻止される。多量のストレプトリジン O により、好中球がネクローシスをおこし、殺菌能が低下する。(文献 14 を改変)

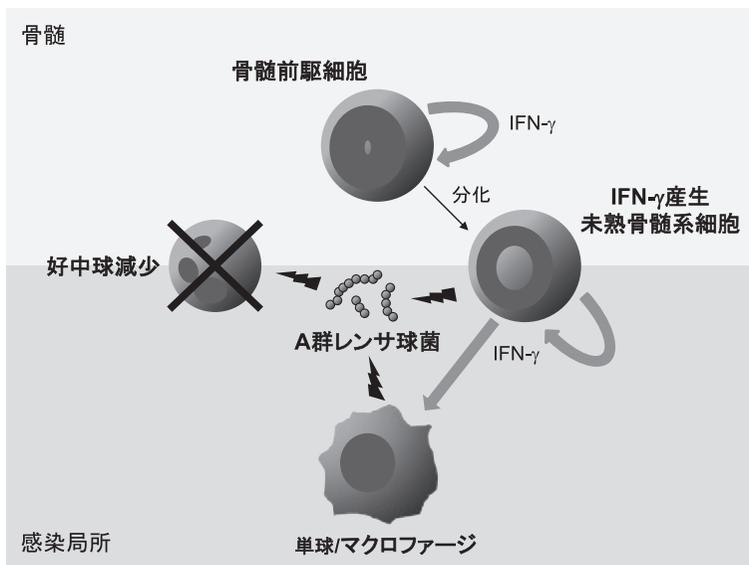


図4. 劇症型レンサ球菌感染症モデルにおける宿主防御機構 (文献 19 を改変)

りしていないこと 2) 起因菌の侵入形式が不明であり、遺伝子変異が選択される時期が明らかになっていないことが残されている。劇症型溶血性レンサ球菌感染症の早期診断、治療戦略の確立にむけて、疫学情報の蓄積と基礎・臨床研究の発展が引き続き必要とされる。

利益相反：申告すべき利益相反なし

文 献

- 1) Weiss, K. A., M. Laverdiere. 1997. Group A Streptococcus invasive infections: A review. *Can. J. Surg.* 40: 18-25.
- 2) 清水可方, 大山晃弘, 笠間和典, 他. 1993. A 群溶

- 血性連鎖球菌による toxic shock like syndrome の 1 例. 感染症学雑誌 67: 236-239.
- 3) Stevens, D. L., M. H. Tanner, J. Winship, et al. 1989. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N. Engl. J. Med.* 321: 1-7.
 - 4) Stevens, D. L. 1992. Invasive group A streptococcus infections. *Clin. Infect. Dis.* 14: 2-11.
 - 5) Cunningham, M. W. 2000. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 13: 470-511.
 - 6) Centers for Disease Control and Prevention Homepage. *Streptococcus pyogenes* database. <http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/strepindex.html>.
 - 7) Madden, J. C., N. Ruiz, M. Caparon. 2001. Cytolysin-mediated translocation (CMT): a functional equivalent of type III secretion in gram-positive bacteria. *Cell.* 104: 143-152.
 - 8) Cole, J. N., T. C. Barnett, V. Nizet, et al. 2011. Molecular insight into invasive group A streptococcal disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 9: 724-736.
 - 9) Graham, M. R., L. M. Smoot, C. A. Migliaccio, et al. 2002. Virulence control in group A streptococcus by a two-component gene regulatory system: global expression profiling and in vivo infection modeling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99: 13855-13860.
 - 10) Dalton, T. L., J. T. Collins, T. C. Barnett, et al. 2006. RscA, a member of the MDR1 family of transporters, is repressed by CovR and required for growth of *Streptococcus pyogenes* under heat stress. *J. Bacteriol.* 188: 77-85.
 - 11) Chaussee, M. S., G. L. Sylva, D. E. Sturdevant, et al. 2002. Rgg influences the expression of multiple regulatory loci to co-regulate virulence factor expression in *Streptococcus pyogenes*. *Infect. Immun.* 70: 762-770.
 - 12) 厚生労働省ホームページ 感染症法に基づく医師または獣医師の届出について 6. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou1/01-05-06.html>
 - 13) Ato, M., T. Ikebe, H. Kawabata, et al. 2008. Incompetence of neutrophils to invasive group A streptococcus is attributed to induction of plural virulence factors by dysfunction of a regulator. *PLoS ONE.* 3: e3455.
 - 14) Ikebe, T., M. Ato, T. Matsumura, et al. 2010. Highly frequent mutations in negative regulators of multiple virulence genes in group A streptococcal toxic shock syndrome isolates. *PLoS Pathog.* 6: e1000832.
 - 15) Hidalgo-Grass, C., M. Ravins, M. Dan-Goor, et al. 2004. Effect of a bacterial pheromone peptide on host chemokine degradation in group A streptococcal necrotizing soft-tissue infections. *Lancet.* 363: 696-703.
 - 16) Eriksson, B. K., J. Andersson, S. E. Holm, et al. 1998. Epidemiological and clinical aspects of invasive group A streptococcal infections and the streptococcal toxic shock syndrome. *Clin. Infect. Dis.* 27: 1428-1436.
 - 17) Hasegawa, T., S. N. Hashikaw, T. Nakamura, et al. 2004. Factors determining prognosis in streptococcal toxic shock-like syndrome: results of a nationwide investigation in Japan. *Microbes. Infect.* 6: 1073-1077.
 - 18) Bakleh, M., L. E. Wold, J. N. Mandrekar, et al. 2005. Correlation of histopathologic findings with clinical outcome in necrotizing fasciitis. *Clin. Infect. Dis.* 40: 410-414.
 - 19) Matsumura, T., M. Ato, T. Ikebe, et al. 2012. Interferon- γ -producing immature myeloid cells confer protection against severe invasive group A *Streptococcus* infections. *Nat. Commun.* 3: 678.

The molecular mechanisms of severe invasive group A *Streptococcus* infections

Manabu Ato¹⁾, Tadayoshi Ikebe²⁾, Haruo Watanabe³⁾

¹⁾Department of Immunology, National Institute of Infectious Disease

²⁾Department of Bacteriology I, National Institute of Infectious Disease

³⁾Director-General, National Institute of Infectious Disease

Streptococcal toxic shock syndrome (STSS) is a severe invasive infection characterized by the sudden onset of shock and multiorgan failure; it has a high mortality rate. Although a number of studies have attempted to determine the crucial genetic changes behind the onset of STSS, the responsible genes in group A *Streptococcus* (GAS) have not been clarified. We have been established a panel of clinical isolates from Japanese patients for more than 20 years, collaborating with Working Group for Beta-hemolytic *Streptococci* in Japan. We identified that mutations in the negative regulators *csrS/csrR* and *rgg* of GAS are crucial factors in the pathogenesis of STSS, as they lead to the overproduction of multiple virulence factors. In addition, severe invasive GAS infections hampered host innate immune defense, especially on PMN, which provide the front-line defense against GAS infection. We further discuss a perspective on the control of STSS in the future.