

報告番号	甲 栄 第 24 / 号	氏名	天野 幸恵
題 目	<i>Campylobacter jejuni</i> infection suppressed Cl ⁻ secretion induced by CFTR activation in T-84 cells (<i>Campylobacter jejuni</i> 感染はT-84細胞におけるCFTR活性化によるCl ⁻ 分泌亢進を抑制する)		
<p><i>Campylobacter jejuni</i> (<i>C. jejuni</i>) は日本において頻発する食中毒の原因菌であり、腹痛や炎症、時に血便を伴う消化器症状を引き起こす事が知られている。<i>C. jejuni</i>の病原因子は未だ特定されていないが、<i>C. jejuni</i>の宿主腸管上皮細胞への接着性及び侵入性が、持続感染や炎症を引き起こす上で重要な役割を担う事が明らかにされている。<i>C. jejuni</i>は他の腸管組織侵入性を示す菌よりも少ない菌数で感染を成立させ、また、潜伏期間が長いという特徴を持つ。これらの特徴から、<i>C. jejuni</i>は腸管内における定着や生存のための特徴的な手段を持ち、感染効率を高めていると考えられている。</p> <p>腸管粘膜層は腸管病原性細菌に対する最初の防御機構であり、粘液が腸管上皮細胞の表面を覆い、病原性細菌の定着を抑制している。粘液機能は、複数のイオンチャネルを介したイオン輸送に伴う水の移行に大きく影響される。特に cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)は cAMP 依存性の Cl⁻チャネルであり、Cl⁻分泌に伴う管腔側への水の移行に主要な役割を果たしている。さらに、その他のイオンチャネル活性を制御するレギュレーターとしての機能も持ち合わせており、粘液のバリア機能を維持する重要な因子と考えられている。CFTR の機能低下を主因とする cystic fibrosis (CF)患者では、Cl⁻分泌低下により腸管や気道の粘液機能が減弱し、細菌の異常増殖や慢性感染症を引き起こされる事が報告されている。これらの報告から、CFTR は細菌の定着や生存に深く関わっていると考えられている。そこで本研究では、<i>C. jejuni</i>の腸管内での定着・生存機構を明らかにするため、<i>C. jejuni</i>感染と CFTR の関係に着目し、検討を行なった。</p> <p>始めに、¹²⁵I efflux assay と ussing chamber system を用い、ヒト腸管上皮細胞 T-84 における <i>C. jejuni</i> 感染時の Cl⁻分泌の変化を検討した。T-84 において、<i>C. jejuni</i>感染では細胞内 cAMP 産生量及び Cl⁻分泌量の変化は認められなかった。一方で、CFTR 活性化剤である forskolin、CPT-cAMP、PEG₂刺激による Cl⁻分泌亢進が <i>C. jejuni</i>感染によって著しく抑制された。この結果より、早期の <i>C. jejuni</i>感染においては、腸管管腔側への水の移行が抑制されている事が示唆された。</p> <p>本研究で明らかとなった <i>C. jejuni</i>感染による Cl⁻分泌抑制機能は、菌の宿主細胞への接着及び侵入に寄与し、宿主腸管内における菌の保持を促進している可能性が考えられ、<i>C. jejuni</i> が宿主の腸管内でどのように定着し、生存しているかを解明する上で重要な知見となる。<i>C. jejuni</i>感染と CFTR の関係について、今後さらに研究が進む事で、<i>C. jejuni</i>感染機構の解明が期待できる。</p>			

報告番号	甲 栄 第 241 号	氏名	天野 幸恵
審査委員	主査 宮本 賢一 副査 酒井 徹 副査 河合 慶親		
題目	<p><i>Campylobacter jejuni</i> infection suppressed Cl⁻ secretion induced by CFTR activation in T-84 cells (<i>Campylobacter jejuni</i>感染はT-84細胞におけるCFTR活性化によるCl⁻分泌亢進を抑制する)</p>		
著者	<p>Sachie Negoro , Takaaki Shimohata , Syo Hatayama , Yuri Sato , Mari Matsumoto , Hitomi Iba , Mutsumi Aihara , Takashi Uebanso , Yasuhiro Hamada , Yoshikazu Nishikawa , Shinji Yamasaki , Kazuaki Mawatari , Akira Takahashi</p>		
	<p>平成26年11月発行Journal of Infection and Chemotherapy の第20巻11号682-688ページに発表済</p>		
要旨	<p><i>Campylobacter jejuni</i> (<i>C. jejuni</i>) は日本で頻発する食中毒の原因菌であり、下痢等の消化器症状を引き起こす。<i>C. jejuni</i>の病原因子は未だ不明だが、<i>C. jejuni</i>の宿主腸管上皮細胞への接着性及び侵入性が、持続感染や炎症を引き起こす上で重要な役割を担う事が明らかにされている。<i>C. jejuni</i>は他の腸管組織侵入性を示す菌よりも少ない菌数で感染し、潜伏期間が長いという特徴を持つ。これらの特徴から、<i>C. jejuni</i>は腸管内定着のための独自の手段を持ち、感染効率を高めていると考えられている。</p> <p>腸管粘膜層は腸管上皮細胞の表面を覆い、病原性細菌の定着を抑制している。粘液機能は、複数のイオンチャンネルを介したイオン輸送に伴う水の移行に大きく影響される。特にcystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)はcAMP依存性のCl⁻チャンネルであり、Cl⁻分泌に伴う管腔側への水の移行に主要な役割を果たしていることから、粘液機能を維持する重要な因子と考えられている。そこで本研究では、<i>C. jejuni</i>の腸管内での定着機構を明らかにするため、<i>C. jejuni</i>感染とCFTRの関係に着目した。</p> <p>始めに、¹²⁵I efflux assayとussing chamber system を用い、ヒト腸管上皮細胞T-84における<i>C. jejuni</i>感染時のCl⁻分泌の変化を検討した。T-84において、<i>C. jejuni</i>感染による細胞内cAMP産生量及びCl⁻分泌量の変化は認められなかった。一方で、CFTR活性化剤の刺激によるCl⁻分泌亢進が<i>C. jejuni</i>感染によって抑制された。この結果より、<i>C. jejuni</i>感染は腸管管腔側への水の移行を抑制する事が示唆された。</p> <p>本研究で明らかとなった<i>C. jejuni</i>感染によるCl⁻分泌抑制機能は、菌の宿主細胞への接着及び侵入に寄与し、宿主腸管内における菌の保持を促進している可能性がある。これは<i>C. jejuni</i> が宿主の腸管内でどのように定着し、生存しているかを解明する上で重要な知見となると考えられた。</p> <p>以上より、本研究は食品衛生の向上に寄与する研究であり、博士(栄養学)の学位授与に値するものと判定した。</p>		