

Form 7

(For Official Use Only)		(For Official Use Only)	
報告番号		① 栄 第 274 号 乙	
Dissertation Abstract			
Name	(Last) NGUYEN	(First) ANH	(Middle) QUOC
Title	Type III Secretion Effector VopQ of <i>Vibrio parahaemolyticus</i> Modulates Epithelial Cells' Central Carbon Metabolism (腸炎ビブリ オ3型分泌装置エフェクタータンパク質 VopQ は、上皮細胞の糖代 謝を変化させる)		
<p><i>Vibrio parahaemolyticus</i> is a Gram-negative halophilic pathogen that frequently causing acute gastroenteritis and occasional wound infection. <i>V. parahaemolyticus</i> contains several virulent factors, including Type III secretion systems (T3SSs) and thermostable direct hemolysin (TDH). In particular, T3SS1 is a potent cytotoxic inducer, and T3SS2 is essential for causing acute gastroenteritis. Although much is known about <i>V. parahaemolyticus</i>'s effector manipulating host signaling transductions, little is known about the host metabolomic changes modulated by <i>V. parahaemolyticus</i>. To address this knowledge gap, we performed a metabolomic analysis of the epithelial cells during <i>V. parahaemolyticus</i> infection using capillary electrophoresis–time-of-flight mass spectrometry (CE-TOF/MS). Our results revealed significant metabolomic perturbations upon <i>V. parahaemolyticus</i> infection. Moreover, we identified that T3SS1's VopQ effector was responsible for inducing the significant metabolic changes in the infected cells. The VopQ effector dramatically altered the host cell's glycolytic, tricarboxylic acid cycle (TCA), amino acid metabolisms. VopQ effector disrupted host cell redox homeostasis by depleting cellular glutathione and subsequently increasing the level of reactive oxygen species (ROS) production.</p> <p>Metabolic response of host cells upon infection is pathogen-specific, and the infection-induced host metabolic reprogramming may have beneficial effects on the proliferation of pathogens. <i>V. parahaemolyticus</i> contains a range of virulent factors to manipulate host signaling pathways and metabolic processes. In this study, we identified that T3SS1's VopQ effector rewrites host metabolism in conjunction with the inflammation and cell death processes. Understanding how VopQ reprograms host cell metabolism during the infection could help us to identify novel therapeutic strategies to enhance the survival of host cells during <i>V. parahaemolyticus</i> infection.</p>			

報告番号	甲 栄 第 274 号	氏名	NGUYEN QUOC ANH
審査委員	主査 竹谷 豊 副査 二川 健 副査 酒井 徹		
題目	Type III Secretion Effector VopQ of <i>Vibrio parahaemolyticus</i> Modulates Epithelial Cells' Central Carbon Metabolism (腸炎ビブリオ 3 型分泌装置エフェクタータンパク質 VopQ は、上皮細胞の糖代謝を変化させる)		
著者	Nguyen Quoc Anh, Takaaki Shimohata, Sho Hatayama, Aya Tentaku, Junko Kido, Thi Mai Huong Bui, Takashi Uebanso, Kazuaki Mawatari, Akira Takahashi 令和 2 年 3 月 1 日 「mSphere」に受理済		
要旨	<p>本論文では、食中毒原因菌である腸炎ビブリオに感染した細胞の代謝変化について解析を行い、菌が分泌する VopQ タンパク質が、宿主の代謝変化を引き起こす原因因子であることを明らかにしている。</p> <p>食中毒の原因菌である腸炎ビブリオは、耐熱性溶血毒素や III 型分泌機構(type III secretion systems : T3SSs)など様々な病原因子を保有していることが知られている。近年の研究から T3SS1 は細胞毒性に、T3SS2 は下痢誘導に関わることが明らかにされており、病原因子の中でも T3SSs と病態形成との深い関わりが明らかになってきた。T3SSs からは様々なエフェクタータンパク質が分泌され、宿主細胞のシグナル伝達などに影響し、機能障害を引き起こすことが知られているが、これらのエフェクタータンパク質が、代謝レベルで宿主細胞にどのような影響を与えているのかは明らかにされていない。そのため、本研究ではキャピラリー電気泳動質量分析計を用いて、腸炎ビブリオ感染細胞の代謝変化について解析を行った。</p> <p>実験の結果、腸炎ビブリオの T3SS1 から分泌される VopQ タンパク質によって、宿主の解糖系、TCA 回路、アミノ酸代謝が大きく変化し、エネルギー産生が低下することが明らかになった。また VopQ タンパク質は、細胞内の還元型グルタチオン含有量を低下させ、細胞内の酸化還元力を低下させることで、活性酸素種を増加させていることも明らかとなった。これら、感染細胞内の代謝変動は、長年明らかにされてこなかった VopQ による細胞死の誘導機構と密接に関わっていることも示唆された。</p> <p>本研究では、腸炎ビブリオ感染による宿主上皮細胞の応答を代謝レベルで明らかにしており、食中毒の予防や治療法を構築する上で重要な知見が得られたため、博士(栄養学)の学位授与に値すると判定した。</p>		