

| | | | |
|------|--|----|-------|
| 報告番号 | 甲栄第 282 号 | 氏名 | 射場 仁美 |
| 題目 | <p><i>Vibrio parahaemolyticus</i> induces inflammation-associated fluid accumulation via activation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (腸炎ビブリオは炎症を誘導し、Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulatorを介して下痢を誘導する)</p> <p><i>Vibrio parahaemolyticus</i> (<i>V. parahaemolyticus</i>) は、海水中に存在するグラム陰性桿菌であり、生や加熱が不十分な魚介類を摂取することによって下痢や腹痛、嘔吐、発熱などの症状を引き起こす食中毒原因菌である。<i>V. parahaemolyticus</i> は病原因子として thermostable direct hemolysin (TDH) と TDH-related hemolysin (TRH) や、2セットの type 3 secretion system (T3SS) の T3SS1 と T3SS2 を保有することが明らかとなっている。これまでの報告で、TDH、T3SS2 のそれぞれの遺伝子欠損株がウサギ腸管ループ試験で液体貯留を引き起こさないことが明らかとされていることから、TDH と T3SS2 が <i>V. parahaemolyticus</i> による下痢の主要な因子であると考えられている。</p> <p>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) は塩化物イオンチャンネルとしてよく知られており、腸管内の水の恒常性を維持するために他のイオンチャンネルやトランスポーターを制御している。また、CFTR は細菌感染に伴う下痢の主要な標的となっており、分泌性下痢において CFTR は重要な役割をもっていると考えられている。しかし、<i>V. parahaemolyticus</i> が引き起こす下痢と CFTR の関連についてはあまり研究がされていない。</p> <p>そこで、本研究では <i>V. parahaemolyticus</i> により誘導された下痢への CFTR の関与を明らかにすることを目的とした。マウス腸管ループ試験において CFTR 阻害薬と CFTR ノックアウトマウスを使用した結果では、CFTR 阻害薬と CFTR ノックアウトマウスでは腸管での液体貯留量が減少した。この結果より、<i>V. parahaemolyticus</i> によって引き起こされた腸管での液体貯留には CFTR が重要な役割を果たしていることが示唆された。また、<i>V. parahaemolyticus</i> によって引き起こされた CFTR を介した液体貯留と炎症との関連を検討した。<i>V. parahaemolyticus</i> に感染した腸管では好中球の遊走が誘導されていることが観察され、シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害薬を用いた腸管ループ試験においては <i>V. parahaemolyticus</i> により誘導された液体貯留が減少することが明らかとなった。このことから好中球によって産生された COX-2 を阻害することで腸管での液体貯留が減少することが示唆された。</p> <p>これらの結果から <i>V. parahaemolyticus</i> が誘導した好中球の遊走と活性化が、CFTR を介する腸管での液体分泌に関与している可能性が示唆された。本研究では <i>V. parahaemolyticus</i> が誘導した下痢と炎症との重要な関連を明らかにした。</p> | | |

| | | | |
|---|--------------------------------|----|-------|
| 報告番号 | 甲 栄 第 282 号 | 氏名 | 射場 仁美 |
| 審査委員 | 主査 酒井 徹 副査 竹谷 豊 副査 瀬川 博子 | | |
| <p>題目 <i>Vibrio parahaemolyticus</i> induces inflammation-associated fluid accumulation via activation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (腸炎ビブリオは炎症を誘導し、Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulatorを介して下痢を誘導する)</p> <p>著者 <u>Hitomi Iba</u>, Takaaki Shimohata, Junko Kido, Sho Hatayama, Takashi Uebanso, Kazuaki Mawatari, Akira Takahashi</p> <p>令和2年10月30日 The Journal of Medical Investigationに受理済</p> <p>要旨</p> <p><i>Vibrio parahaemolyticus</i> は、海水中に存在するグラム陰性桿菌であり、生や加熱が不十分な魚介類を摂取することによって下痢や腹痛、嘔吐、発熱などの症状を引き起こす食中毒原因菌である。<i>V. parahaemolyticus</i> は病原因子として thermostable direct hemolysin (TDH) と TDH-related hemolysin や、2セットの type 3 secretion system (T3SS)を保有することが明らかとなっている。これまでの報告で、TDH、T3SS2 のそれぞれの遺伝子欠損株がウサギ腸管ループ試験で液体貯留を引き起こさないことが明らかとされていることから、TDH と T3SS2 が <i>V. parahaemolyticus</i> による下痢誘導の主要な病原因子であると考えられている。一方で Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) は塩化物イオンチャネルとしてよく知られており、腸管内の水の恒常性を維持するために他のイオンチャネルやトランスポーターを制御している。また、CFTR は細菌感染に伴う下痢の主要な標的となっており、分泌性下痢において CFTR は重要な役割をもっていると考えられている。しかし、<i>V. parahaemolyticus</i> が引き起こす下痢と CFTR の関連についてはあまり研究がされていない。そこで、本研究では <i>V. parahaemolyticus</i> により誘導された下痢への CFTR の関与を明らかにすることを目的とした。CFTR 阻害薬と CFTR ノックアウトマウスを用いてマウス腸管ループ試験を行ったところ、腸管での液体貯留量が減少した。この結果より、<i>V. parahaemolyticus</i> によって引き起こされた腸管での液体貯留には CFTR が重要な役割を果たしていることが示唆された。次に、<i>V. parahaemolyticus</i> によって引き起こされた CFTR を介した液体貯留と炎症との関連を検討した。<i>V. parahaemolyticus</i> に感染した腸管では好中球の遊走が誘導されていることが観察され、シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害薬を用いた腸管ループ試験においては <i>V. parahaemolyticus</i> により誘導された液体貯留が減少することが明らかとなった。このことから好中球によって産生された COX-2 を阻害することで腸管での液体貯留が減少することが示唆された。これらの結果から <i>V. parahaemolyticus</i> が誘導した好中球の遊走と活性化が、CFTR を介する腸管での液体分泌に関与している可能性が示唆された。</p> <p>本研究は <i>V. parahaemolyticus</i> が誘導した下痢と炎症との重要な関連を明らかにしたものであり、感染症に対する栄養療法を行う上で重要な知見となるため、博士(栄養学)の学位授与に値すると判定した。</p> | | | |