

様式10

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 先 第 396 号	氏 名	松本 愛理
審査委員	主査 松木 均 副査 音井威重 副査 長宗秀明		
学位論文題目	Molecular characteristics of an adhesion molecule containing cholesterol-dependent cytolsin-motif produced by Mitis group streptococci (ミチス群レンサ球菌が産生するコレステロール依存性細胞溶解毒素様の細胞接着分子の特性)		
審査結果の要旨	<p>ミチス群レンサ球菌 (MGS) はヒト口腔内の常在菌であり、肺炎球菌 (SPn) 以外についてはこれまで日和見病原菌として詳細な病原性の検討が進んでいない。しかしSPn類縁菌の <i>S. mitis</i> (SM) については心内膜炎を起こしたり、近年では劇症性レンサ球菌感染症にも関与する事が示されている。また <i>S. pseudopneumoniae</i> (SPpn) は慢性閉塞性肺疾患 (COPD) との関連性も指摘され、MGS は臨床的にも重要性化してきている。これらのMGSにはコレステロール依存性細胞溶解毒素 (CDC) が分布し、ヒトへの病原性発揮に関与することが知られている。近年、MGSの一種SPpnにおいて、CDC様だが全く新規の分子構造を持つと推定される毒素候補分子の遺伝子が報告された。しかしその性質やその遺伝子保有株の病原性との関連性は全く解析されていない。本学生はその分子の遺伝子組換え体を作製して機能解析を行うとともに、MGSの本分子保有株とヒト細胞との相互作用における本分子の役割についても解析を行った。</p> <p>先ず、このCDC様分子の口腔レンサ球菌における分布を解析し、MGSのSPpn, SM, SPn、特にSMとSPpnに広く分布し、その遺伝子を持つ株はほぼCDCも保有することを見いだした。そこで、この分子の組換え体を作製してマウスで抗血清を作製し、その遺伝子保有株の培養上清や菌体表面を解析し、培養上清中にも菌体表面にもその分子を確認した。また、この分子の遺伝子情報から、CDCの細胞膜結合ドメインとMGSが特徴的に持つ5ドメイン型CDCのレクチン活性を示すN末端追加ドメイン (ExD) のタンデム構造、またリパーゼドメインの存在が示唆されたことから、先ずは溶血活性とリパーゼ活性を調べ、CDCのような溶血活性は示さないものの、リパーゼ活性を持つことを明らかにした。またヒト細胞への結合性を解析し、細胞障害性は示さないが顕著な結合性を示すことを見いだした。そこで数種のドメイン欠失変異体やExDのレクチン活性部位変異体を用いて細胞結合性を検討し、この分子はExDを介してそのレクチン活性で細胞結合性を示すことを発見した。そこでこの分子をMiticlectin (MLC) と命名している。MLCはSPpnやSMの菌体表面に存在しており、MLC保有株を抗MLC血清処理するとヒト細胞結合性が阻害されること、またSMのmlc遺伝子破壊株ではヒト細胞結合性が顕著に低下することから、MLCはその保有株のヒト細胞に対する接着因子として機能することを明らかにしている。</p> <p>以上、本研究は、MGSに分布する機能未知のCDC様分子MLCの性質を解析し、MLCがMGSのヒトへの病原性を高める定着因子となる可能性を示し、MGSの病原性解析の新たな緒端を開くものであり、本論文は博士（工学）の学位授与に値するものと判定する。なお、本論文の審査には、田端厚之講師の協力を得た。</p>		