

審査の結果の要旨

氏名 垣内 力

本研究は、カイコを感染モデル動物として用いて、細菌間で保存された新規病原性遺伝子を同定したものである。

病原性細菌が宿主体内に侵入し、増殖する課程においては、様々な毒素や宿主免疫からの防御因子が宿主体内の適切な場所で発現される必要がある。これらの病原性因子の発現制御機構の全貌は明らかにされていない。その全貌を明らかにしていく上で、病原性細菌の新規病原性因子を網羅的に同定することは有用だと考えられる。多数の遺伝子変異株の病原性を評価することにより、病原性因子を同定するためには、多数の個体数を扱うことが可能な感染モデル動物が必要である。これまで、病原性細菌の感染モデル動物として、マウスなどの哺乳動物が用いられていた。しかし、哺乳動物は倫理面、コスト面から数多くの個体数を扱うことには不適である。筆者はカイコを感染モデル動物として用いて、数多くの個体数を扱うことを容易とし、ヒトに対する病原性細菌である黄色ブドウ球菌の新規病原性遺伝子の同定を行った。

筆者は、カイコが黄色ブドウ球菌の血液内注射により死亡することを見出した。カイコが死亡するまでに、黄色ブドウ球菌がカイコの血液、及び組織中で増殖していること、さらに、この死亡が抗生物質により治癒されることから、筆者はカイコが黄色ブドウ球菌のカイコ体内での増殖により感染死すると判断した。

筆者は、黄色ブドウ球菌のゲノムプロジェクトに参画し、その染色体には細菌間で保存されている機能未知の遺伝子が 589 個あることを見いだしている。これらの機能未知遺伝子の 100 個について遺伝子欠損株を作成し、カイコに対して殺傷能力を低下している変異株を検索した。同定された 3 つの遺伝子は、マウスに対する病原性にも寄与した。さらに、ヒトの赤血球にたいして作用する溶血毒素の産生にも寄与した。よって、カイコ感染モデルは、ヒトに対する病原性細菌の病原性因子を同定する上で有用だと考えられた。これらの遺伝子は細菌間で保存された機能未知遺伝子の中から同定されたことから、*cvfA*、*cvfB*、*cvfC* (conserved virulence factor) と命名した。

次に筆者は、同定された病原性遺伝子の一つ *cvfA* が黄色ブドウ球菌以外の病原性細菌において病原性に寄与するかを検討した。その結果、A 群連鎖球菌においても、*cvfA* 遺伝子はカイコ及びマウスに対する殺傷能力に寄与し、細胞外毒素産生に寄与することを見いだした。

筆者は更に、*cvfA* 遺伝子の発現が宿主体内の因子により誘導されるかについて検討した。その結果、*cvfA* 遺伝子のプロモーター活性は動物血清、及びカイコ体液の培地への添加により上昇することを示した。さらにカイコ体液中の自然免疫を担うメラニンが *cvfA* 遺伝子のプロモーター活性を上昇させることを見出した。この結果は *cvfA* 遺伝子が昆虫の自然免疫に対抗するために発現されることを示唆している。

以上、本研究は、カイコを感染モデル動物として利用して、多数の菌株の病原性を評価することにより新規病原性遺伝子を同定し、同定された新規遺伝子の機能に基づいて病原性の全貌を明らかにするという新しい病原性の研究手法を確立した。この新たな研究手法の提案は病原性細菌の病原性の解明に貢献するところが大きく、博士(薬学)に値すると判断した。