

[課程一 2]

審査の結果の要旨

氏名 半田 浩

本研究は赤痢菌III型分泌装置により分泌されるエフェクター蛋白質IpgB1による宿主細胞侵入機構解析を行い、一章ではIpgB1によるラッフル膜誘導機構の解析を、二章ではIpgB1分解によるラッフル膜消失機構の解析を行った。一章、二章において下記の結果を得ている

一章

- ・ 赤痢菌により分泌されたIpgB1の宿主細胞内における結合因子を探索した。その結果、IpgB1は宿主細胞内でEngulfment and Cell Motility (ELMO)と結合する事をプルダウンアッセイにより示した。また、ELMOのどの部位に結合するかを検討した結果、IpgB1はELMOのN末端部位に結合する事を明らかにした。
- ・ Dock180と結合しないELMOT625もしくはRac1と結合できないDock180ISP変異体の強制発現によりIpgB1により誘導されるラッフル膜が阻害される。
- ・ RNA干渉を用いて内在性ELMO、Dock180をノックダウンすることによりIpgB1により誘導されるラッフル膜形成が阻害される
- ・ IpgB1は通常細胞質に局在しているELMO-Dock180複合体を細胞質から細胞膜へと移行させる事によりRac1の活性化を促す。
- ・ Dock180ノックアウトMEFへの赤痢菌感染によりIpgB1-Dock180依存的にアクチン凝集が縮小する。

二章

- ・ IpgB1とIpgB1ファミリーに属しているIpgB2はユビキチン-プロテアソーム系により分解される。
- ・ IpgB1、IpgB2は宿主細胞内でユビキチン化され、迅速に分解される。
- ・ IpgB1とIpgB2のユビキチン化にはE3リガーゼであるSmurf1、Smurf2が関与している。

以上、本論文は赤痢菌のIII型分泌装置により分泌されたIpgB1蛋白質は宿主細胞内でELMOと結合し、細胞質に局在しているELMO-Dock180複合体を細胞膜へと移行させRac1を

活性化することによりラッフル膜形成を誘導する。その後、IpgB1 は E3 リガーゼである Smurf1、Smurf2 と結合し、ユビキチン-プロテアソーム系により分解されることによりラッフル膜が消失することを明らかとした。本研究は赤痢菌感染において最初のステップであり、最も重要な出来事である宿主細胞への侵入機構に新しい知見を示し、学位の授与に値するものと考えられる。