

論文審査の結果の要旨

氏名 野澤 孝志

本論文は、A 群レンサ球菌感染に対するオートファジーの誘導に重要な NLRP4、NLRP10 の宿主相互作用因子を同定し、その機能を解明することで、オートファジー誘導機構の分子メカニズムの解明を目指した研究である。

本論文の大略は次のとおりである。

第一章では、オートファジーと A 群レンサ球菌の特長と課題をまとめ、本研究での目的と意義について述べている。

第二章では、まず、細胞質内で A 群レンサ球菌の認識およびオートファジーの誘導を担うと考えられている NLRP4、NLRP10 の宿主相互作用因子の探索を、酵母ツーハイブリットシステムを用いて行い、得られた候補タンパク質についてその細胞内局在観察および免疫沈降法を行うことで、Rho dissociation inhibitor α (RhoGDI α) を NLRP4/NLRP10 相互作用因子として同定している。RhoGDI α についてはそのドメイン欠損体を用いた解析を行い、NLRP4 との相互作用を担う領域を決定し、その領域は A 群レンサ球菌を囲うオートファジーの膜構造体 (GAS-containing LC3 vacuoles (GcLVs)) への局在にも必須であることを示している。

第三章では、NLRP4/NLRP10 相互作用因子として同定した RhoGDI α の、A 群レンサ球菌感染に対するオートファジーにおける機能解析について述べている。共焦点レーザー顕微鏡観察の結果、RhoGDI α と同時に RhoA や Cdc42 が GcLVs に局在するが、RhoGDI α ノックダウン細胞では RhoA、Cdc42 の GcLVs 局在率が減少したこと、そして RhoGDI α 、RhoA、Cdc42 ノックダウン細胞ではいずれも GcLVs の形成に遅延が見られたことなどから、RhoGDI α は RhoA、Cdc42 の GcLVs へのリクルートを担っていること、そして RhoA、Cdc42 は感染後の迅速な GcLVs 形成に関与していることが示唆された。また、遅延して形成された GcLVs はコントロール細胞のものに比べ小さく、RhoGDI α は GcLVs の拡大に

も重要な因子であることが明らかとなった。加えて、複数の Rab GTPases と RhoGDI α との相互作用解析および細胞内局在観察の結果、RhoGDI α は Rab GTPases とも相互作用し、GcLVs への局在にも関与している可能性が示唆された。以上のような GcLVs 形成における機能の結果、RhoGDI α は細胞内の A 群レンサ球菌の分解に関与していることが示されている。また、こうした RhoGDI α によるオートファジー誘導制御機構は、栄養飢餓時のオートファジーには関与しないが、他の細菌に対するオートファジーには関与する可能性が示唆されている。

以上の結果について、第四章で総括している。

本研究の成果は細菌感染時特異的なオートファジー誘導機構について多くの知見を与え、今後の細菌感染に対するオートファジー研究の発展に大きく貢献することが期待される。したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。