

論文審査の結果の要旨

氏名 相川 知宏

本論文は、A 群レンサ球菌 (GAS) の上皮細胞感染モデルを用いることで、感染による細胞死誘導機構を詳細に解析するとともに、細胞内の菌体認識レセプターである Nod like receptors (NLRs) のうち、NLRX1 によるオートファジー制御機構の解明を試みた。

本論文の大略は次の通りである。

第一章は要旨であり、本研究の背景、目的、結果及び考察を簡潔にまとめ記述した。

第二章は緒言とし、細胞内へ侵入能を有する細菌と宿主細胞の相互作用について記述するとともに、GAS 感染による細胞死及びオートファジーについて、現在までの研究背景と課題をまとめ、本研究の目的と意義について記述した。

第三章では、GAS 感染による上皮細胞の細胞死について、その詳細な誘導機構の明らかとした。本研究においては特に、細胞死誘導には GAS の細胞侵入能が必要であると仮定し解析を行った。その結果、GAS の上皮細胞への侵入によって活性化した Rac1 が、NADPH oxidase を活性化させることで ROS 産生を誘導することを明らかとした。さらに、細胞内の ROS 産生の増加は、ミトコンドリアの機能異常の引き起こし、また同時に p38MAPK が活性化することで、最終的に細胞死が誘導することを明らかとした。

第四章では、細胞内へと侵入を果たした GAS に対し、オートファジーがどのような制御の元に対抗しているのか、特に本研究においてはオートファジー誘導に重要な NLRs の 1 つである NLRX1 に注目し解析を行った。その結果、NLRX1 がミトコンドリアからの ROS 産生を増加させることでオートファゴソーム形成を促進すると共に、TNIP-1 と直接相互作用することで、NF- κ B の活性を抑制しオートファジーの誘導を促進していることを明らかとした。

以上の結果について、第五章で総括している。

本研究の成果は、GAS 感染特異的な細胞死とオートファジー制御機構について多くの知見を与えた。特に、GAS 感染による細胞死とオートファジーの制御の両方で、細胞内の ROS 産生が重要な役割を担っている事は注目すべき事実である。これらの成果は、今後の細菌感染と宿主の応答の相互作用の解明に大きく貢献することが期待されることから、博士 (生命科学)の学位を授与できると認める。