

## 審査の結果の要旨

氏名 福島 篤仁

細菌性赤痢は開発途上国では未だ制御のできていない感染症疾患の1つであり、乳幼児を中心に毎年多くの死者を出している。赤痢菌の感染成立には III 型分泌装置と呼ばれるニードル様の構造物を通して宿主細胞へ分泌される病原因子（エフェクター）が重要な役割をしている。そのため個々のエフェクターの機能を解析することは菌の宿主感染戦略を知る上で重要な手がかりとなると考えられる。本研究は機能が解明されていない赤痢菌の病原因子である *OspD2* に着目し、分子生物学的、細胞生物学的な手法を用いて下記の結果を得た。

1. *OspD2* が赤痢菌の III 型分泌装置から分泌されるタンパク質であること
2. 上皮細胞に異所的に発現させた *OspD2* は、*Nod1*、*TNF $\alpha$*  の刺激により誘導される *NF- $\kappa$ B* の活性化を抑制する
3. *OspD2* には *TNF $\alpha$*  の刺激により誘導される *I $\kappa$ B $\alpha$*  の分解を抑制する作用がある
4. *OspD2* 発現細胞ではタンパク質の分解機能が阻害され、ユビキチン化されたタンパク質が細胞内に蓄積する
5. *OspD2* とプロテアソームを構成する因子の1つである *Rpt5* と結合し、その結合には *OspD2* の N 末端の 65 アミノ酸が必須である
6. *Rpt5* 結合領域を欠失させた *OspD2* 発現細胞では、全長 *OspD2* 発現細胞認められるユビキチン化されたタンパク質の細胞内蓄積は認められない
7. *Rpt5* 結合領域を欠失させた *OspD2* 発現細胞では、全長 *OspD2* 発現細胞で認められる *TNF $\alpha$*  刺激による *I $\kappa$ B $\alpha$*  の分解抑制が認められない
8. 全長 *OspD2* 発現細胞で認められる *TNF $\alpha$*  刺激や *Nod1* 過剰発現による *NF- $\kappa$ B* 活性化の抑制作用も *Rpt5* 結合領域を欠失させた *OspD2* 発現細胞では認められない

赤痢菌の 40 以上あるエフェクターの中で、感染時の過剰な炎症反応を抑制する働きのあるものがいくつか報告されているが、*OspD2* もそれら炎症反応を抑制するエフェクターの1つである可能性を本研究で見出した。赤痢菌が腸管

の上皮細胞に感染する時には、赤痢菌の菌体成分であるペプチドグリカンが Nod1 に認識され、Rip2、IKK 複合体、I $\kappa$ B $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B と連なる一連の経路が活性化され宿主に過剰な炎症反応が引き起こされる。本研究では炎症反応に必須な NF- $\kappa$ B の活性化を OspD2 がこれまで他の病原細菌では報告のされていないユニークなメカニズムで抑制していることを明らかにした。OspD2 は巨大複合体であるプロテアソームを構成する因子の 1 つである Rpt5 と結合することで、プロテアソームのタンパク質分解機能を阻害し、その作用を通じて、NF- $\kappa$ B $\alpha$  の活性化に必須な I $\kappa$ B $\alpha$  分解を抑制していた。病原細菌のエフェクターは宿主細胞に対して様々に働きかけることが知られているが、プロテアソームに直接作用し、その機能を制御しているようなエフェクターは、OspD2 がはじめてである。本研究により得られた知見は細菌性赤痢の征圧に寄与するのみでなく、OspD2 を解析ツールとして用いることで、真核生物において様々な生命現象に関わっているプロテアソーム・ユビキチン系タンパク質分解システムの分子機構および生理機能の解明の足がかりになることが期待される。本研究は、感染症領域のみならず様々な分野の医学の発展に貢献するもので、学位の授与に値するものと考えられる。