

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 宮崎真也

申請者は博士学位論文「糖尿病宿主に対する黄色ブドウ球菌の病原性発現機構の解明」において、糖尿病宿主と病原性細菌の関係性について述べている。これまでに糖尿病患者は様々な病原性細菌による感染症に罹りやすいことが知られている。さらに、糖尿病マウスも病原性細菌による感染に感受性である。これらの糖尿病宿主における感染感受性の上昇については高血糖に伴う免疫能の低下で部分的には説明されると考えられてきた。しかしながら、従来の研究では細菌が糖尿病宿主における環境に応答して発現する病原性システムについての研究はなされていなかった。この不明点を明らかにするために申請者はカイコを用いた研究に着手した。

本論の第1章で、申請者は無脊椎動物であるカイコを用いた高血糖感染モデルの確立について述べている。これまでに申請者が所属する教室では、カイコを用いた感染モデルや高血糖モデルが確立されている。申請者は高グルコース餌を与えて高血糖にしたカイコが糖尿病患者の感染症の原因菌である黄色ブドウ球菌、緑膿菌、サルモネラ、リステリアなどの菌による感染に通常カイコより感受性であることを明らかにした。さらに、高血糖に伴う感染感受性の上昇が、黄色ブドウ球菌の臨床分離株においても保存されていることを示した。したがって、高血糖カイコは糖尿病宿主における細菌の病原性を解析するためのモデルとなることが示唆された。

本論の第2章で、申請者は高血糖カイコ感染モデルを用いて糖尿病宿主に対する病原性に必要な黄色ブドウ球菌の遺伝子の同定について述べている。黄色ブドウ球菌遺伝子欠損株ライブラリーから高血糖カイコ殺傷能が低下している欠損株をスクリーニングした結果、*isdA*, *gdpS* 遺伝子ならびに申請者が命名した機能未知遺伝子である *ddvA* 遺伝子を欠損する黄色ブドウ球菌の高血糖カイコ殺傷能が野生株に比べて低下していることが明らかとなった。さらにこれらの遺伝子欠損株は糖尿病マウスに対しても病原性が低下していた。加えて *isdA* 遺伝子を欠損する黄色ブドウ球菌は野生株と同程度の通常マウス殺傷能を示した。これらの結果は、高血糖カイコ感染モデルが糖尿病宿主に対する病原性に必要な細菌の遺伝子を同定する上で有用であることならびに糖尿病宿主における生理状態の変化に応答して作動する IsdA を介した病原性発現システムの存在を示唆している。

本論文の第3章で、申請者は黄色ブドウ球菌のヘム取り込みシステム、すなわち Isd システムによるヘムの獲得が糖尿病宿主に対する病原性発現に必須であることを述べている。IsdA タンパク質は IsdB, IsdC, IsdH などの Isd タンパク質群と協調してはたらく Isd ヘム取り込みシステムを構成している。これらの Isd

タンパク質をそれぞれ欠損する黄色ブドウ球菌はいずれも高血糖カイコに対して病原性が低下していた。さらに、高血糖カイコ感染時において黄色ブドウ球菌の Isd システムの発現が誘導されていた。さらに、黄色ブドウ球菌の菌体細胞膜に存在するヘムトランスポーター HtsA ならびにヘム認識受容体である HssS が黄色ブドウ球菌の高血糖カイコに対する病原性発現に必須であることが明らかになった。さらに、ヘムを高血糖カイコの血液中に投与することにより黄色ブドウ球菌 *isdA* 欠損株の高血糖カイコに対する病原性の低下は解除された。以上の結果は、黄色ブドウ球菌は糖尿病宿主における生理的变化に応答して Isd システムによるヘム獲得系を作動させることにより病原性を発現することを示唆している。

以上、本論文は病原性細菌が糖尿病宿主に感染する分子機構について新たな示唆を与えるものである。本研究は、黄色ブドウ球菌は糖尿病宿主における生理状態の変化に応答して特定の病原性発現システムを作動させるという新しい概念を提案している。申請者の研究は医学、薬学のみならず基礎生物学にも貢献するものである。よって申請者は、博士（薬学）の学位を受けるに十分な資格を有すると判定した。