

## 審査の結果の要旨

氏名 吉川 理子

本研究は、細胞の遊走と接着に重要な役割をもつ分子であり  $\beta 1$  インテグリン下流のスキヤフォールドタンパク質である Crk-associated substrate lymphocyte type (Cas-L) / NEDD9 の感染症病態における役割について検討した初めての論文である。Cas-L 欠損マウスを用いてヒト病原性大腸菌のマウスモデルである *Citrobacter rodentium* 感染に対する Cas-L の役割の究明を試みて、下記の結果を得ている。

1. 大腸、脾臓、肝臓の定着菌数 (CFU/g) について検討したところ、野生型マウスと Cas-L 欠損マウスの両マウス群で大腸以外に脾臓、肝臓に菌が播種・定着していることを確認した。両マウス群における大腸・脾臓・肝臓の定着菌数に有意な差を認めなかった。また、両マウス群とも脾臓に比較して肝臓への菌の定着率が高い傾向が認められた。
2. 血中サイトカイン測定において、Cas-L 欠損マウスは野生型マウスと比較して、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta$  の血中濃度が有意に低下しており、全身炎症が軽度である可能性が示唆された。
3. 肝臓の HE 染色において、野生型マウスでは肝細胞の凝固壊死を伴う巨大な膿瘍形成や門脈内フィブリン血栓を認めたが、Cas-L 欠損マウスではそのような病変をほとんど認めなかった ( $p < 0.05$ )。
4. 免疫染色において、大腸・脾臓・肝臓への菌の定着やこれらの臓器への炎症細胞浸潤は感染 7 日後には両マウス群で明らかな差を認めなかったが、感染 10 日後には、Cas-L 欠損マウスでは野生型マウスと比較して、菌の定着及び炎症細胞浸潤が遷延していた。
5. フローサイトメトリーによる脾細胞の解析の結果、Cas-L 欠損マウスの脾臓では WT と同等かそれ以上に *Citrobacter rodentium* 感染に対して好中球やマクロファージが動員されている事が示唆された。
6. *Citrobacter* killing assay では、Cas-L 欠損マウスの好中球の殺菌能が野生型マウスに比較して低下していることが示唆された。

以上、本論文は Cas-L 欠損マウスにおける *Citrobacter rodentium* 感染の病態解析から、Cas-L は、*Citrobacter rodentium* 大腸炎における肝臓への臓器特異的な反応、及び好中球の殺菌能に関与する可能性が示唆された。本研究は、これまで未知であった Cas-L/ NEDD9 の感染症病態における役割の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。