

Title	Cytochrome c-mediated caspase-9 activation triggers apoptosis in Streptococcus pyogenes infected epithelial cells
Author(s)	中田, 匡宣
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42465
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	なかた ますのぶ 中 田 匡 宣
博士の専攻分野の名称	博士(歯学)
学位記番号	第 16142 号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科歯学臨床系専攻
学位論文名	Cytochrome c-mediated caspase-9 activation triggers apoptosis in <i>Streptococcus pyogenes</i> infected epithelial cells (A群レンサ球菌感染による上皮細胞のアポトーシスとその分子メカニズム)
論文審査委員	(主査) 教授 浜田 茂幸 (副査) 教授 野首 孝祠 助教授 今里 聡 講師 和田孝一郎

論文内容の要旨

A群レンサ球菌(以下、GAS)の初発感染部位は主に、咽頭粘膜上皮である。GASは、同部位に由来する上皮細胞へ侵入し、アポトーシスを誘導することが示唆されている。しかし、上皮細胞とGASの相互作用により誘導されるアポトーシスの詳細なメカニズムは解明されていない。そこで本研究では、上皮細胞株としてHEp-2及びHeLa細胞を、使用GAS菌株として6型Mタンパク(M6)を有し、フィブロネクチン結合能を有するF1タンパクを発現するJRS4株と、同株のM6タンパク欠失株JRS145、F1タンパク欠失株SAM1、さらに両者の二重欠失株であるSAM2株を用い、GAS感染時に上皮細胞へ誘導されるアポトーシスの誘導メカニズムを解析した。その結果、両上皮細胞株において、F1タンパクを保有するJRS4、JRS145の両株は被験上皮細胞株へ効率的に侵入し、また高度のアポトーシス誘導能を示した。この際、誘導されるアポトーシスでは、カスパーゼ3及び7、カスパーゼ9の活性化が生じ、蛍光染色及びウェスタンブロット法により、Bax、Bakのミトコンドリアへの集積、チトクロムCのミトコンドリアからの細胞質への放出、Bcl-2、Bcl-X_Lの発現の減少が認められた。また、Bcl-2タンパク過剰発現HeLa細胞株では、これらの現象は明らかに減弱し、その結果、アポトーシスによる細胞死も抑制されることが観察された。さらに、カスパーゼ9特異的阻害剤を添加すると、GAS侵入による上皮細胞のアポトーシスはほぼ完全に抑制された。以上の結果より、GASの細胞内侵入により誘導される上皮細胞のアポトーシスは、ミトコンドリアの機能障害に起因することが示唆された。また、GASは、赤痢菌やサルモネラ菌等の他の細胞内侵入性細菌とは明確に異なるアポトーシス誘導機構を有することが明らかにされた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、A群レンサ球菌(group A streptococci; 以下GAS)の感染により誘導される上皮細胞の細胞死について、分子レベルで詳細に検討したものである。被験菌株として野生株のほかに付着・侵入因子の欠失株を用い、上皮細胞への侵入性とアポトーシス誘導能の相関を明らかにした。GASの侵入により誘導されるアポトーシスでは、Baxのミトコンドリア画分への移行、チトクロムCの細胞質内への放出、Bcl-2及びBcl-X_Lの発現の減少、カスパーゼ9、3及び7の活性化等が認められた。また、カスパーゼ9阻害剤の添加やBcl-2の過剰発現によりアポトー

シスの誘導が抑制されたことから、GASの細胞内侵入により誘導される上皮細胞のアポトーシスはミトコンドリアの機能障害に起因することが示唆された。また、GASは、赤痢菌やサルモネラ菌等の細胞内侵入性グラム陰性菌とは明確に異なるアポトーシス誘導機構を有することが明らかにされた。

以上の研究結果は、GASの初期感染時における宿主上皮細胞との相互作用機序について重要な知見を与えるものであり、博士（歯学）の学位授与に値するものであると認める。