



Title	A群レンサ球菌フィブロネクチン結合タンパクFbaBの分子生物学的および免疫学的解析
Author(s)	山川, 千景
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46384
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	やま かわ も かげ 山 川 千 景
博士の専攻分野の名称	博 士 (歯 学)
学位記番号	第 20203 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 歯学研究科統合機能口腔科学専攻
学位論文名	A 群レンサ球菌フィブロネクチン結合タンパク FbaB の分子生物学的および免疫学的解析
論文審査委員	(主査) 教 授 古郷 幹彦 (副査) 教 授 恵比須繁之 助教授 川端 重忠 講 師 平賀 徹

論 文 内 容 の 要 旨

A 群レンサ球菌 (group A streptococci ; GAS) は、血液寒天平板培地上で β 溶血性を示す通性嫌気性のグラム陽性球菌で、ヒトの咽頭炎や扁桃炎、肺炎、膿痂疹、猩紅熱などの他に、侵襲性 GAS 感染症を引き起こすことが知られている。侵襲性 GAS 感染症は、発症から数十時間以内に血圧低下、播種性血管内凝固症候群、多臓器不全、ショック症状、壊死性筋膜炎などを引き起こし、死に至る可能性が高い。しかし、この感染症に対する有効な治療法および予防法は確立されていない。GAS 菌体表層には多くの病原因子が発現していると考えられるが、未だ明らかにされていない分子も存在する。本研究では、GAS のゲノムデータベースより菌体表層に発現するフィブロネクチン (Fn) 結合タンパク FbaB を選出し、その病原性に及ぼす影響について解析を進めるとともに、同分子の感染防御抗原としての可能性を検索した。

はじめに、各 M 型の GAS における FbaB タンパクの発現解析を行った。その結果、*fbaB* 遺伝子は侵襲性 GAS 感染症患者から多く分離される M3 型および M18 型の GAS に分布することが示された。さらに、FbaB タンパクは咽頭炎患者分離株に比して、侵襲性 GAS 感染症患者分離株において有意に高い割合で発現していることが明らかとなった。次に、FbaB の組換えタンパクを作製し、マウスに皮下免疫および経鼻免疫して、GAS 感染に対する感染防御効果を検討した。皮下免疫群では血清中に FbaB 特異的 IgG 抗体が誘導され、高い感染防御効果を示した。一方、経鼻免疫群では、唾液中に FbaB 特異的 IgA 抗体が誘導されたが、GAS 感染に対する防御効果は認められなかった。さらに、FbaB の詳細な機能解析を行うために、N 末端より順に既知の Fn 結合タンパクである Protein F1 と一部相同性を示すドメイン 1 (D1)、機能未知のドメイン 2 (D2)、既知の Fn 結合タンパクである Protein F2 と高い相同性を有するドメイン 3 (D3)、Protein F1、F2 の Fn 結合繰り返しドメインと高い相同性を有するドメイン 4 (D4) に区分し、それぞれの組換えタンパクを作製した。各ドメインの組換えタンパクをマウスに免疫して、GAS 感染に対する感染防御効果を検討したところ、D1、D3 をマウスに皮下免疫した群では、血清中に FbaB 特異的 IgG 抗体が誘導され、高い感染防御効果を示した。また、GAS 感染血液に各ドメインに対するウサギ抗血清を加えたところ、白血球の GAS 貪食能が亢進した。特に、抗 FbaB 全長血清および抗 D3 血清添加群において、高効率なオプソニン化が行われることが示唆された。さらに、全脾臓細胞ならびに T 細胞に対する各ドメインの増殖活性を検討したところ、D3 は B 細胞に対し、D1 は T 細胞に対してマイトジェン活性を有することが明らかとなった。この結果は、

FbaB が B 細胞エピトープに加え、T 細胞エピトープをも併せ持つ抗原分子であることを示唆している。GAS は細胞侵入性細菌であることから、特異抗体による体液性免疫応答のみで十分な感染防御が期せるとは考え難い。従って、体液性免疫だけでなく細胞性免疫を誘導する FbaB は、理想的なワクチン候補に成り得ると考えられた。そこで、各抗血清を用いてコラーゲン I～V 型、ケラチン、ラミニン、トロポミオシンなどのヒト組織成分との交叉反応性を調べた。その結果、抗 FbaB 血清はコラーゲン I～V 型と、抗 D2 血清はケラチンと、抗 D4 血清はコラーゲン I～V 型と交叉反応性を示した。一方、抗 D1 血清および抗 D3 血清は供試したいずれのヒト組織成分とも交叉反応性を示さなかった。

以上の結果から、FbaB の D1 および D3 は、M3 型ならびに M18 型 GAS 感染症に対するワクチンの免疫原と成り得る可能性が示唆された。本研究で得られた結果は、死亡率の高い侵襲性 GAS 感染症対策の一端を担う可能性を有すると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は、A 群レンサ球菌の菌体表層タンパク FbaB の免疫原性の解析ならびに A 群レンサ球菌感染症に対する防御抗原としての可能性の検索を目的としたものである。FbaB は M3 型および M18 型の劇症型 A 群レンサ球菌感染症患者分離株の菌体表層に発現し、フィブロネクチン結合能を有しており、また、A 群レンサ球菌感染症に対して感染防御効果を示し、ワクチンの免疫原と成り得ることが明らかにされた。

以上のことから、本研究は A 群レンサ球菌の感染防御法に有効な示唆を与えるものであり、博士（歯学）の学位授与に値するものと認める。