



Title	Streptococcus pneumoniaeのenolaseによる自然免疫回避機構の解析
Author(s)	森, 有可
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49754
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	森 有 可
博士の専攻分野の名称	博 士（歯 学）
学 位 記 番 号	第 2 2 8 5 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 21 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 歯学研究科分子病態口腔科学専攻
学 位 論 文 名	Streptococcus pneumoniae の enolase による自然免疫回避機構の解析
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 大嶋 隆 (副査) 教 授 川端 重忠 准教授 永田 英樹 講 師 森本 佳成

論 文 内 容 の 要 旨

Streptococcus pneumoniae は、肺炎患者から高頻度に分離されるグラム陽性球菌である。*S. pneumoniae* 肺炎の重症化例では、好中球を中心とする多形核白血球の顕著な浸潤が認められるにも関わらず、感染は深部組織へ拡がることが知られている。本研究では、*S. pneumoniae* が好中球から逃れるメカニズムを解析するため、好中球と親和性の高い *S. pneumoniae* 由来の分子を同定し、その分子が好中球に及ぼす影響を検索した。

はじめに、リガンドプロット分析により、好中球表層と結合する *S. pneumoniae* の菌体表層タンパクを検索した。結合能を示したタンパクの質量分析を行なった結果、好中球様に分化させた THP-1 細胞と結合する *S. pneumoniae* の菌体表層タンパクは enolase と同定された。抗 enolase 血清を用いたウェスタンブロット分析の結果から、enolase は *S. pneumoniae* の菌体表層に発現し、また培養上清中にも遊離することが示された。

次に、走化性チャンバーを用いて、好中球に対する enolase の遊走活性を測定した結果、添加する enolase の濃度に比例して下部チャンバーへ走化する好中球数の増加が認められた。このことから、enolase は好中球遊走活性を有することが示唆された。さらに、好中球培養液に enolase を添加し、走査型電子顕微鏡で観察したところ、網状構造

物の漏出を伴う細胞形態の破壊が認められた。この際の、好中球培養上清の乳酸脱水素酵素量は、陽性対照群と比較して有意に増加していた。これらの結果から、*S. pneumoniae* enolase は好中球に細胞死を誘導することが示唆された。

Enolase と結合する好中球細胞表層の分子を検索するため、好中球様に分化させた THP-1 細胞表層の抽出液から当該タンパクを enolase 固相化カラムで分離精製した。続いて、精製タンパクを質量分析装置で解析した結果、機能未知の myoblast antigen 24.1D5 が同定された。特異抗血清を調製し、共焦点レーザー蛍光顕微鏡下で観察したところ、myoblast antigen 24.1D5 は、ヒト好中球の細胞表層に発現していることが明らかになった。また、myoblast antigen 24.1D5 は、*S. pneumoniae* enolase と結合することがリガンドプロット分析で示された。

以上の結果から、*S. pneumoniae* enolase は、菌体表層に発現するだけでなく培養上清にも遊離し、好中球表層に結合することが示された。さらに、好中球に対して遊走と細胞構造の破壊を伴う細胞死を誘引することで、食食を回避する可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、*Streptococcus pneumoniae* の enolase が、初期免疫応答の中心を担う好中球から回避する機構を詳細に解析したものである。その結果、*S. pneumoniae* の enolase は、好中球遊走活性と好中球細胞傷害性を有することが明らかになった。すなわち、*S. pneumoniae* の enolase は、その遊走活性により感染部位へ好中球を浸潤させ、さらに好中球の細胞死を誘導させることで免疫回避に寄与する可能性が示唆された。

以上の結果は、*S. pneumoniae* の感染症の重症化機構について新たな知見を示すものであり、博士（歯学）の学位授与に値するものと認める。