



Title	The mechanism behind insufficient Streptococcus pyogenes clearance by autophagy in endothelial cells compared to epithelial cells.
Author(s)	Lu, Shiou-Ling
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/56110
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

Abstract of Thesis

Name (Lu Shiou-Ling)	
Title	The mechanism behind insufficient <i>Streptococcus pyogenes</i> clearance by autophagy in endothelial cells compared to epithelial cells. 内皮細胞のオートファジーによる<i>Streptococcus pyogenes</i>除去不全のメカニズムと上皮細胞との比較
Abstract of thesis <i>Streptococcus pyogenes</i> (Group A <i>Streptococcus</i>, GAS) is an important human pathogen and its interaction with blood vessels is critically important with respect to serious diseases such as bacteremia or multi-organ failure. Although GAS internalizes into non-phagocytic cells to escape immune surveillance and antibiotic killing, previous reports show that invading GAS induces autophagy and is efficiently killed within lysosome-fused autophagosomes in epithelial cells. In this thesis, we provide a cell-type dependent phenotype of different intracellular GAS growth fact. We found that GAS can survive and multiply in endothelial cells. Since we found that canonical starvation-induced autophagy is normal in endothelial cells, we examined selective autophagy and the formation of autophagosomes specific to GAS. Results showed that irrespective of LC3 recruitment, there is no autophagosome formation surrounding GAS in endothelial cells. In contrast, in epithelial cells autophagosomes could directly surround GAS and GAS-containing damaged endosomes prior to GAS escape into the cytoplasm. We found that this deficiency might be due to the reduced recruitments of ubiquitin and several core Atg proteins, including ULK-1, atg14 and atg9, in endothelial cells compared with epithelial cells. A sufficient ubiquitination of GAS processed by epithelial cells rescued the ineffective autophagy against this ubiquitin-coated GAS in endothelial cells. Furthermore, we found that endothelial cells was tolerance to nitrated nucleotide-mediated ubiquitination, which was important for autophagy targeting to GAS. Take together, our data suggest that the efficient clearance of GAS is achieved by selective autophagy targeting to GAS-containing damaged endosomes and cytoplasmic GAS in epithelial cells, but that the deficiency in the ubiquitin targeting machinery of autophagosome formation in endothelial cells results in GAS multiplication and persistence within this cell type.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (Lu Shiou-Ling)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	吉森保
	副 査	教授	野田健司
	副 査	教授	平岡泰
	副 査	准教授	岡本浩二

論文審査の結果の要旨

細菌が侵入すると免疫系が活性化されてこれを除去する。これら“専門家”は細菌が細胞内に侵入してしまった後は手を出せないが、それでも細胞は自身の力でこれを除去する事ができる。それが細胞内バルク分解システムであるオートファジーによる細菌の除去、すなわちゼノファジー (Xenophagy) である。ゼノファジーは主に細菌感染の第一のターゲットである上皮細胞を用いて研究が進められているが、本審査論文でLu Shiou-Lingさんは、細菌が血管内に侵入して重篤な症状を示す状況を考慮し、これまで不明であった内皮細胞におけるゼノファジーの仕組みを詳細に論じている。まず、Luさんは内皮細胞では一度感染すると細菌の増殖に歯止めが効かなくなる事を見つけた。さらに、内皮細胞内で細菌が増殖するのはオートファジーによる細菌の認識機構が上皮細胞とは異なるためであるという、基礎生物学としても臨床への応用を考慮しても非常に興味深い発見をした。詳細なメカニズムについても一歩踏み込んだ解析と議論を展開しており、その病理学的意義と合わせて審査会は非常に高い評価を与えるに至った。よってLu Shiou-Lingさんに博士号を授与するのが適切と考える。