

氏名	馬 少 博
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 4502 号
学位授与の日付	平成 24 年 3 月 23 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科社会環境生命科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	ボツリヌス A 型菌変異株が産生する HA 複合体の構造に関する研究
論文審査委員	教授 山田 雅夫 教授 保田 立二 准教授 山田 浩司

学位論文内容の要旨

ボツリヌス菌 (*Clostridium botulinum*) は、神経毒素 (NTX) を産生し、その抗原性の差異から A~G 型に分類される。NTX は非毒非血球凝集素 (NTNH) や血球凝集素 (HA1、HA2、HA3) と結合し、毒素複合体 (progenitor toxin) を形成している。ヒトや動物に経口的に摂取された毒素は、NTNH や HA の保護作用により、胃を通過し小腸より吸収される。本研究において、*ntnh* 遺伝子がノックアウトされた A 型変異株の培養上清中に、3 種の HA 複合体を発見した。これらの HA 複合体は、SDS-PAGE 上では類似したバンドパターンを示すが、HA1 および HA2 のバンドの染色強度が異なっていた。さらに、各複合体の native-PAGE 上でのバンドの移動度が異なっていた。高分子量の HA 複合体の HA 活性は、L 毒素と同等であった。PAGE やゲル濾過などの結果から、分子量の異なる 3 種の HA 複合体は、HA1 と HA2 の分子数の違いによって生じていると考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究では、ボツリヌス A 型菌の毒素複合体を形成する血球凝集素 (HA) の複合体とそのサブユニット (HA1, HA2, HA3) の構成を詳細に検討することを目的としている。毒素複合体を形成する神経毒素 (NTX)、血球凝集素 (HA)、非毒非血球凝集素 (NTNH) のうち、*ntx* 遺伝子と *ntnh* 遺伝子の発現を欠失したボツリヌス A 型菌無毒変異株の培養上清中に、3 種類の HA 複合体を見だし、その性状を解析している。その結果、これら HA 複合体は、SDS-PAGE 上では類似したバンドパターンを示すが、HA1 と HA2 のバンドの染色強度が異なっていること、各複合体の native-PAGE 上のバンドの移動度が異なること、高分子量の HA 複合体の赤血球凝集活性は L 毒素 (NTX と NTNH と HA が結合したもの) と同等であることを示した。PAGE やゲル濾過などの結果、分子量の異なる 3 種類の HA 複合体は、HA1 と HA2 の分子数の違いによって生じていると考察している。本研究は、ボツリヌス A 型菌において、NTX や NTNH がなくても HA が複合体を形成しうることを示唆しており、ボツリヌス毒素複合体の形成機構の理解に役立つ知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。