



TITLE:

Intracellular Group A Streptococcus Induces Golgi Fragmentation To Impair Host Defenses through Streptolysin O and NAD-Glycohydrolase(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

libushi, Junpei

CITATION:

libushi, Junpei. Intracellular Group A Streptococcus Induces Golgi Fragmentation To Impair Host Defenses through Streptolysin O and NAD-Glycohydrolase. 京都大学, 2023, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2023-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k24475>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏名	飯伏純平
論文題目	Intracellular Group A <i>Streptococcus</i> Induces Golgi Fragmentation To Impair Host Defenses through Streptolysin O and NAD-Glycohydrolase （宿主細胞内のA群レンサ球菌はストレプトリジンOとNAD分解酵素を介してゴルジ体を断片化することで宿主防御機構を阻害する）		
（論文内容の要旨） A群レンサ球菌(Group A <i>Streptococcus</i> : GAS)はヒトに感染し、上気道炎や化膿性皮膚炎などを引き起こす。また、軟部組織壊死や多臓器不全等を引き起こし致死率の高い劇症型溶血性レンサ球菌感染症、いわゆる人喰いバクテリアと呼ばれている病原性細菌である。病原性細菌は宿主の様々な免疫機能や細胞機能を制御することで、防御機構から逃れて増殖する。例えば、レジオネラ菌やサルモネラ菌は宿主細胞の膜輸送経路を利用して、宿主細胞内の小胞内で自身の増殖に優位な環境を作り出す。また、腸管出血性大腸菌や赤痢菌はゴルジ体、小胞体を標的に分泌経路を阻害して宿主免疫機構を抑制することが知られている。 一方でGASは上皮組織の細胞間バリアを突破するだけでなく、様々な細胞への侵入能を有している。エンドソーム/ファゴソームとして細胞内に取り込まれたGASは、Streptolysin O (SLO)を分泌して、エンドソームを破壊して細胞質へと逃れる。しかしながらGASが宿主の防御機構を攪乱・阻害するメカニズムについてほとんど明らかにされていない。本研究では、GAS感染時の宿主オルガネラの形態変化を指標にすることで、A群レンサ球菌と宿主との相互作用を見だし、その分子メカニズムを解明することを目的とした。 ヒト表皮角化細胞、上皮細胞、内皮細胞ならびに単球細胞に様々な血清型のGASを感染させ、オルガネラ形態を観察した。その結果、いずれの細胞および血清型の異なるGASにおいてもゴルジ体の断片化が認められた。GAS感染によるゴルジ体断片化は、GASの分泌タンパク質SLOとNAD-glycohydrolase (NADase) 依存的に誘導され、この断片化はNADaseの活性依存的であることを発見した。次に、感染時の順行輸送をRUSH (retention using selective hooks) システムにより解析した結果、TNF (Tumor Necrosis Factor)やE-Cadherinの形質膜への順行輸送がSLO/NADase依存的に阻害されていることを明らかにした。さらに上皮細胞株では感染によりSLO/NADase依存的に細胞表面のカドヘリン量が減少していることを明らかとした。腸管上皮細胞を用いた上皮バリアのモデル実験系においても同様に、GASの細胞透過率がSLO/NADase依存的であることが明らかとなった。つまりGASは宿主細胞のゴルジ体を断片化することで、細胞間接着タンパク質の輸送を阻害して細胞間隙の恒常性を低下させることが判明した。 またヒト単球細胞株であるTHP-1細胞では、細菌感染時において免疫細胞の走化性に重要であるIL-8の分泌について検証した。SLOもしくはNADaseの欠失変異株の感染によりIL-8の分泌量が上昇するが、野生株の感染ではIL-8の上昇がみられなかった。GASはSLO/NADase依存的に宿主の免疫機構を活性化するサイトカインの分泌を抑制することが示された。			

以上の結果より、GASはSLOとNADaseにより宿主細胞のゴルジ体を断片化することで、ゴルジ体から形質膜への輸送を阻害する。上皮細胞では細胞間接着を減弱させ、菌の組織深部への浸潤が増長されること、また免疫担当細胞に対してはサイトカインの分泌抑制により炎症反応を阻害することで感染の拡大を可能にしていることが示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

A群レンサ球菌は、ヒトに咽頭炎や膿痂疹や侵襲性の高い劇症型溶血性レンサ球菌感染症といった多彩な臨床症状の原因である。また、A群レンサ球菌は宿主細胞内に侵入することで、宿主の免疫や抗菌剤等から回避すると考えられている。A群レンサ球菌感染症の重症化にはStreptolysin O (SLO)とNAD-glycohydrolase (Nga)が重要な毒素であるが、これらの毒素の宿主細胞内での機能については未だ未知な点が多い。

本研究では、A群レンサ球菌感染時における宿主細胞の細胞小器官の形態変化に着目し、ゴルジ体が断片化することを新規に明らかとした。このゴルジ体の断片化は、A群レンサ球菌の毒素であるSLOとSLOを介して宿主細胞内に移行されるNga依存的に誘導されることを示した。また、ゴルジ体の断片化は上皮細胞において細胞間接着分子の輸送を阻害して細胞間隙を弱体化するだけでなく、免疫細胞では細菌感染において免疫細胞の活性化に重要なインターロイキン-8の分泌が阻害されていることを示した。

以上の研究は、A群レンサ球菌がオルガネラを標的として宿主免疫の恒常性を攪乱する機構の解明に貢献し、細菌感染における宿主内での感染拡大を可能とするメカニズムの理解および新規感染症治療薬ターゲットとしての応用に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和4年8月31日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降