

乙 第 号

東 伸岳 学位請求論文

審 查 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	東 伸 岳
論文審査担当者	委員長	教 授	吉 栖 正 典
	副委員長	教 授	齋 藤 能 彦
	委 員	教 授	三 笠 桂 一
	委 員	教 授	嶋 緑 倫
	委 員	教 授	喜 多 英 二
	(指導教員)		

主論文

Enhanced expression of ATP-binding cassette transporter A1 in non-rafts decreases the sensitivity of vascular endothelial cells to Shiga toxin

非ラフト部分の ATP 結合カセット輸送体 A1 の発現増強は、血管内皮細胞の志賀毒素に対する感受性を減少させる

東 伸岳、松村 羊子、水野 文子、笠原 一規、杉浦 重樹、三笠 桂一、
喜多英二

Microbial Pathogenesis

49 巻, 141 – 152 頁、

2010 年 10 月 発行

論文審査の要旨

腸管出血性大腸菌の病原因子である志賀毒素 (Shiga toxin, Stx) は、細胞膜脂質ラフト (lipid raft) に存在する糖脂質グロボトリオシルセラミド (Gb3) に結合して細胞内に取り込まれ、粗面小胞体に輸送された後、活性化を受け細胞毒性を発現する。近年、血管内皮細胞からのコレステロール放出亢進が、Gb3 結合毒素の細胞内取り込みを抑制すること、ホスホジエステラーゼ 4 型 (PDE4) 阻害剤がコレステロール放出を担う ATP 結合カセット輸送体 (ABCA1) の発現を促進すること等が報告されている。

学位申請者らは、rolipram (PDE4 阻害剤) を用いて、TNF- α 活性化ヒト臍帯血管内皮細胞 (HUVEC) における ABCA1 発現亢進と Stx 感受性の関連解析を試み、以下の結果を得た。

1. rolipram は 5 μ g/ml 以上の濃度で、HUVECのStx2 に対する感受性を有意に低下させ、同時に細胞内cAMP増加に伴う ABCA1 の発現増強を誘導した。
2. rolipram 処理による ABCA1 発現増強は、細胞膜 non-raft における ApoA-I 依存性コレステロール放出を増加させた。
3. rolipram 処理では、Gb3 発現レベルや Gb3 への Stx2 結合量の変化は認めず、Gb3 の一部が raft から non-raft へ移行することが認められた。
4. rolipram 処理による ABCA1 発現亢進と Gb3 の non-raft への移行増加に伴い、HUVECのStx に対する感受性低下 (細胞生存率増加) が有意に亢進した。
5. ABCA1 siRNA transfection による ABCA1 発現抑制は、rolipram 処理による Gb3 の non-raft への以降を阻止し、rolipram の Stx2 に対する HUVEC 保護効果を有意に低下させた。

以上の結果から、血管内皮細胞における ABCA1 発現レベルは、志賀毒素に対する同細胞の感受性を規定する因子の一つであると考えられた。

参 考 論 文

1. An Interventional Approach to Block Brain Damage Caused by Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infection, by Use of a Combination of Phosphodiesterase Inhibitors

Akiko Okayama, Keiichi Mikasa, Norio Matsui, Nobutaka Higashi,

Mamiko Miyamoto, and Eiji Kita

J Infect Dis. 190: 2129 - 36, 2004

2. Pathogenic Mechanism of Mouse Brain Damage Caused by Oral Infection with Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O157:H7

Eiji Kita, Yoshihisa Yunou, Takaaki Kurioka, Hiroko Harada, Shinji Yoshikawa,

Keiichi Mikasa and Nobutaka Higashi

Infect. Immun. 68: 1207 - 1214, 2000

3. Oral therapeutic agents with highly clustered globotriose for treatment of Shiga toxicogenic *Escherichia coli* infections.

Miho Watanabe, Koji Matsuoka, Eiji Kita, Katsura Igai, Nobutaka Higashi, Atsushi

Miyagawa, Toshiyuki Watanabe, Ryohei Yanoshita, Yuji Samejima, Daiyo

Terunuma, Yasuhiro Natori, and Kiyotaka Nishikawa

J Infect. Dis. 189: 360-368, 2004

4. Development of a mucosal complex vaccine against oral Salmonella infection in mice.

Hiroko Harada, Fumiko Nishikawa, Nobutaka Higashi, and Eiji Kita

Microbiol. Immunol. 46: 891-905, 2002

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文4編とともに感染病態医学、細菌毒素学の進歩に寄与するところが大きく、学位に値するものと認める。

平成 26 年 3 月 6 日

学位審査委員長

情報伝達薬理学

教授 吉栖 正典

学位審査副委員長

循環器・腎臓病態制御医学

教授 斎藤 能彦

学位審査委員

感染病態制御医学

教授 三笠 桂一

学位審査委員

発達・成育医学

教授 嶋 緑倫

学位審査委員（指導教員）

感染免疫学

教授 喜多 英二