

氏名	河瀬 朋華
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博甲第2923号
学位授与の日付	平成17年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	ビブリオ・バルニフィカス金属プロテアーゼ産生におけるクォーラム・センシング調節
論文審査委員	教授 篠田 純男 教授 山本 重雄 教授 岡本敬の介

学位論文内容の要旨

Vibrio vulnificus の分泌性金属プロテアーゼ (VVP) は浮腫、出血斑などの皮膚障害の原因因子である。そして、その産生はクォーラム・センシング (QS) 調節、つまり菌密度が高くなると、自身の産生する情報伝達物質 [オートインデューサーAI] により調節されると考えられている。本研究では、QS 調節の関与をより明らかにするため、複合培地及びヒト血清を用いてAI生合成酵素の遺伝子 *luxS* とプロテアーゼの遺伝子 *vvp* の発現の相関関係について検討を行った。さらに、これらの遺伝子の産物である VVP 及び AI についても相関性の検討を行なった。

まず、複合培地を用いて検討した結果、26℃では *luxS* と *vvp* の発現が定常期に高くなりそれに合わせて、VVP と AI の産生も増加した。しかし、ヒトの体温に近い 37℃では、定常期においても *luxS* の発現が減少し、*vvp* の発現も増加しなかった。その結果、VVP もわずかしか産生されなかった。このことより、LB 培地において 26℃では QS 調節が働いているが、37℃ではあまり働いていないことが示唆された。

複合培地と同様にヒト血清を用いて検討した場合にも、37℃では *luxS* と *vvp* の発現および VVP の産生が低く抑えられた。ところで、本菌感染症の患者では、糖尿病や肝臓疾患を持ち血清の鉄濃度が上昇しているケースが多い。そこで、ヒト血清に塩化鉄を添加し、同様の検討を行なった。塩化鉄を添加した場合、*vvp* の発現および VVP の産生は増加した。これに対して、*luxS* の発現は変化しなかった。したがって、ヒト血清では *luxS* の関与する QS 調節以外の調節機構の存在が示唆された。

論文審査結果の要旨

ビブリオ属の細菌は自然環境水を生息域とするものであるが、その中にはいくつかの病原種が含まれており、それらは胃腸炎を起すタイプと全身疾患を起すものに分類される。申請者の取り上げたビブリオ・バルニフィカスは後者の代表菌種であり、肝障害などの基礎疾患がある場合には激しい皮膚症状と重篤な敗血症を示す。このような症状を引き起こす主要な因子が金属プロテアーゼ (VVP) であることが申請者の所属するグループにより明らかにされているが、申請者はVVPの産生調節機構について検討した。まず、環境温度では、すでに言われている菌密度依存性調節 (Quorum sensing : QS) がVVPの産生調節に働いているものの、感染宿主の体温付近ではこれが作用していないことを示した。これはQSが感染時には関与していないことを示しているようにも思えるが、VVPが最も作用を示しやすい皮膚付近は体温よりも低いので、ここではQSが関与している可能性が高い。さらにQSを引き起こすオートインデューサー (AI) とVVPの産生調節にはグルコースが関与していること、AIはホウ素を含む化合物である可能性が高いこと、鉄イオンがVVPの産生調節に関与しているが、これはQS以外の機構により制御されていることなどを明らかにした。

ビブリオ・バルニフィカスは海水に生息する細菌で海産物を好む日本人には感染の機会が多いものであり、この菌の感染症は症例は少ないものの、発生すると高い致命率を示すもので、その対策は重要である。ここで得られた知見は、本菌感染症の適切な診断治療の開発に向けての貴重な情報を提供するものであり、学位審査委員会は博士 (薬学) の学位に値する論文であると判断した。