

氏 名	I Putu Bayu Mayura
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 6475 号
学位授与の日付	2021 年 9 月 24 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	Elizabethkingia anophelis, an emerging pathogen, inhibits RAW 264.7 macrophage function (進行病原体 Elizabethkingia anophelis は RAW 264.7 マクロファージの機能を阻害する)
論文審査委員	教授 鵜殿平一郎      教授 本田知之      教授 草野展周

#### 学位論文内容の要旨

*Elizabethkingia anophelis* has been considered as a threatening pathogen in immunocompromised patients. The first case was reported in 2013 followed by an increase of incidences in the world, as represented in the U.S. outbreak with more than 30% of mortality rate. To date, the pathogenic mechanism of *E. anophelis* such as toxin production remain unclear. Since tissue macrophages act as the first barrier against pathogens, we examined the interactions between *E. anophelis* and macrophage-like cell lines in this study. We demonstrated that *E. anophelis* showed no cytotoxicity toward RAW 264.7 macrophages. *E. anophelis* infection inhibited LPS-induced morphological change, raise of motility, and activation of differentiation markers to M1-like phenotype in RAW 264.7. However, when we prohibited the cell contact using Transwell inserts or used bacterial culture supernatant instead of live bacteria, the inhibition was canceled. Also, we found that *E. anophelis* escaped from phagocytosis. The result suggests that extracellular *E. anophelis* inhibits activation of RAW 264.7 macrophages to pro-inflammatory form in a contact-dependent mechanism.

#### 論文審査結果の要旨

*Elizabethkingia anophelis* 感染症は 2013 年に最初の症例が報告された日和見感染症であり、米国におけるアウトブレイクでは 30%以上の致死率が報告された。現在までにその病原機構に関する報告はない。

本研究では、*E. anophelis* によるマクロファージ様細胞である RAW264.7 に対する病原性について検討がなされた。*E. anophelis* は、RAW264.7 に対する細胞傷害活性はなく、形態学的な LPS 誘導性 M1 様マクロファージへの分化誘導を抑制したが、炎症性サイトカインの産性を刺激誘導した。また、*E. anophelis* は、RAW264.7 による貪食を免れることがわかったが、恐らく莢膜形成によるものであることが示された。

委員からは *E. anophelis* の感染ルート、貪食を逃れる分子メカニズム等につき質問がなされた。

本研究は、*E. anophelis* のマクロファージ様細胞に対する病原機構の一旦を初めて明らかにしたものであり、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。