

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者氏名 ナッタカン ラキトジャレン

平成25年7月30日東京大学において、主査および4名の副査の前で、申請者から提出した論文内容についての発表を行い、質疑応答を経て、その内容を審査した。その結果は以下の通りである。

提出論文は、ブタに髄膜炎や心内膜炎を起こす豚レンサ球菌の莢膜多糖合成遺伝子に関するものである。本菌によるブタの感染症は、養豚が盛んな世界中の国々で発生しており、その生産性を阻害する重要な原因として嫌われている。本菌は人獣共通病原体でもあり、ブタや豚肉等に接する機会のある人の職業病として多くの発生報告があるだけでなく、近年では、十分に加熱していない豚肉・豚内臓肉の摂食による一般人の感染も東南アジア諸国を中心に報告され、食の安全を考える上でも重要な病原体である。

本菌の病原性発現機構については未だに不明な点が多く、病原因子として確定しているものは菌体表層を被う莢膜のみである。莢膜は、本菌の血清型を決定する主要抗原であるが、ヒトやブタ体内での食細胞による食菌作用に抵抗する因子であることも知られている。通常、ブタの髄膜炎由来株は莢膜を保有しているが、心内膜炎由来株では血清型別が不能になる株が多いことが指摘されていた。

本論文では、髄膜炎由来株と心内膜炎由来株について、まず、血清型別と電子顕微鏡観察を行い、髄膜炎由来株は100%莢膜を保有しているが、心内膜炎由来株256株中86株(34%)が莢膜を欠失していることを示した。86株から無作為に43株を抽出し、莢膜多糖合成遺伝子を解析し、莢膜欠失の原因となる遺伝子変異を特定した。変異部位に法則性は見られなかったが、特定の領域(*cps2EF*)の変異が多い反面、他の領域(*cps2NO* および *cps2Id*)には変異が見られない特徴を見出し、これを示した。そこで、人為的に後者の領域に変異を入れる実験を実施したところ、これらの領域への変異は菌にとって致死的となることを示唆する成績を得て、これを示した。一方、莢膜を失った菌はバイオフィーム形成能が亢進するという報告が過去にあることから、莢膜欠失の病原学的意義について詳細に解析した。莢膜を保有する野外分離株と莢膜を保有しない心内膜炎由来株、あるいは、実験的に莢膜遺伝子を欠失させた変異株を作製して、これらを比較したところ、莢膜を欠失した株は、バイオフィーム形成能および血小板への接着能が亢進していることを見出し、これを示した。さらに、莢膜保有株は殆ど細胞に接着せず、バイオフィームも形成しなかったところであるが、莢膜欠失株でバイオフィームを形成させておくと、そこに莢膜保有株が有意に多く接着し、莢膜欠失株が莢膜保有株の細胞への接着を亢進させることを示した。一般に、血小板への接着は、細菌が心内膜炎を形成するときの最初のステップになると考えられており、本研究成果は、莢膜欠失株が心内膜炎形成時において最初に接着し、そこに莢膜保有株のさらなる接着を助けることによって、病態を増長することを明らかに

したものと考えられる。

これまで、莢膜は、食菌作用に抵抗する病原因子と考えられていた。また、本研究で、莢膜遺伝子の変異によって血小板や組織への接着が亢進し、莢膜保有株のさらなる接着も助長することが示された。一方、莢膜遺伝子の変異は、変異部位の領域によっては致死性になるという菌にとっては危険を含む変異でもあることも示した。しかし、こういった危険を冒してまでも、菌集団全体にとっては、宿主組織に定着し種を保存するという後生につながる利益をもたらす体になっていることを明らかにしたわけである。すなわち、本来病原因子と思われたものを失うことによって、それまでと異なる病原性が発揮できるだけでなく、その過程が致死的な危険を伴うものであっても、菌集団全体の保存という大きな利益を含んでいる変異であることから、これを利用して種の保存を継続してきたという細菌の生態を考える上での新しい概念を提起した論文であると認められた。ただし、実際には、心内膜炎のブタ1例から1株しか分離しておらず、莢膜欠失株は全体の34%に過ぎない。そこで、この理論の正当性を確固たるものとするには、同じ病変部から同時に莢膜保有株と莢膜欠失株の両者が分離されるか、莢膜保有株と莢膜欠失株を用いた感染実験で心内膜炎が再現できるかなど、さらに今後確かめねばならない課題も残されている。しかし、それらについても、今後の研究の発展をさらに促すものであり、本論文がこの分野の進展に寄与するものはきわめて大きいと認めることができる。さらに、本論文に示された成績からは、緻密な実験を数多く正確に実施する技術をも有していることが示されており、学術的にも技術的にも優れた才能を有する者であることが証明できると言える。

よって審査委員一同は、本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。