

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	病態制御科学領域 感染生体防御学教育研究分野 氏名 藤 巍
指導教授氏名	浅野 クリスナ
論文審査担当者	主 査 伊東 健 副 査 赤坂 英二郎 副 査 田坂 定智
(論文題目) Heat Shock Protein SSA1 Enriched in Hypoxic Secretome of <i>Candida albicans</i> Exerts an Immunomodulatory Effect via Regulating Macrophage Function (低酸素条件で <i>Candida albicans</i> のセクレトームに豊富に含まれる熱ショックタンパク質 SSA1 がマクロファージの機能制御を介して免疫調節効果を発揮する)	
(論文審査の要旨) <p><i>Candida albicans</i> (<i>C. albicans</i>) はヒトの常在酵母であるが免疫力の低下に伴い口腔カンジダ症や膣カンジダ症、さらには全身性の重篤な感染症を引き起こす。本研究では、低酸素環境下で <i>C. albicans</i> が放出する分泌タンパク質 (secretome) が宿主の免疫応答に及ぼす影響について解析した。好氣的培養条件下 (NS) と低酸素培養条件下 (HS) で <i>C. albicans</i> を培養し、培養上清の超遠心により secretome を調整した。得られた secretome をマウスマクロファージ細胞 RAW264.7 細胞に投与すると HS の secretome が NS の secretome に比較して有意に強く IL-10 および IL-6 の産生を促進した。HS と NS の secretome のプロテオミクス解析では、17 のタンパク質が NS に比べ HS において有意に増加していた。パスイオンリッチメント解析の結果、熱ショックタンパク質 Ssa1 が宿主の免疫応答に関与していることが示唆された。これを検証するため大腸菌を用いてリコンビナント Ssa1 を作成し骨髄由来マクロファージ (BMMs) に投与したところ、Ssa1 は BMMs の増殖を亢進し、IL-10、IL-6、TNF-α の産生を有意に促進した。さらにプロテオーム解析と qRT-PCR により調べたところ、Ssa1 が M2b マクロファージマーカーである CD86、CD274 および TNFSF14 の産生を刺激し、M2b 様マクロファージへの分化を促進した。また、Ssa1 を投与した BMMs のプロテオーム解析から、Ssa1 は炎症関連因子を減少させ、抗炎症反応に関与するタンパク質を増強することが明らかになった。さらに <i>C. albicans</i> 感染に対する Ssa1 の効果について検討した結果、Ssa1 は BMMs による <i>C. albicans</i> の取り込みを有意に減少した。</p> <p>本研究において申請者は、<i>C. albicans</i> において低酸素環境下で産生増強する Ssa1 がマウスマクロファージの免疫応答を調節することにより <i>C. albicans</i> の増殖に有利になることを初めて明らかにした。得られた結果は臨床的意義が高く、よって学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Cells. 2024 Jan 10;13(2):127. に掲載済み