

学 位 論 文 要 旨	
氏 名	ヴォ カン リン
題 目	糖鎖リモデリングを介した <i>Edwardsiella piscicida</i> の感染メカニズムの解明 (Infection mechanism of <i>Edwardsiella piscicida</i> via glycoconjugates remodeling)
<p><i>Edwardsiella piscicida</i> は、Enterobacteriaceae に属するグラム陰性細菌であり、水産業に深刻な経済的損失をもたらしている。一般に細菌の宿主細胞への結合能力は、複合糖質の構造に依存することから、シアリダーゼによる末端シアル酸の切断は、細菌感染に重要な糖鎖結合部位を露出させるために重要なステップである。<i>E. piscicida</i> は NanA シアリダーゼを産生することが知られているが、NanA によるシアル酸の切断が <i>E. piscicida</i> の病原性に与える影響についてはよくわかっていない。また、NanA により遊離したシアル酸の生理的意義についても不明である。</p> <p>そこで本研究では、複数の菌株を用いて、シアリダーゼ活性と感染度の関係について調べた。その結果、病原性株は非病原性株に比べて高いシアリダーゼ活性と nanA 遺伝子発現レベルの亢進を示した。また、NanA を過剰発現させた <i>E. piscicida</i> では、宿主細胞への侵入が著しく促進され、それはシアリダーゼ阻害剤の存在下で抑制された。この NanA シアリダーゼは、宿主の糖タンパク質の糖鎖末端のシアル酸を切断し、<i>E. piscicida</i> が接着の足場として利用できる N-アセチルグルコサミンとマンノースを露出させていた。</p> <p>また本研究では、遊離シアル酸が <i>E. piscicida</i> の培養細胞への感染を有意に増加させることを見出した。この <i>E. piscicida</i> には、シアル酸を分解して炭素源として利用する経路と、複合糖質のシアリル化に利用する 2 つのシアル酸代謝経路が存在する。この経路には、シアル酸からピルビン酸基を除去して N-アセチルマンノサミンを生成する N-アセチルノイラミン酸リアーゼ (NAL)、およびジヒドロジピコリン酸合成酵素 (DHDPS)、さらにシアル酸とシチジンーリン酸 (CMP) を結合して CMP-Neu5Ac を生成する N-アセチルノイラミン酸シチジル転移酵素の 3 つが関与する。本研究ではこれらの酵素のうち、細菌のシアル酸異化作用の制御に重要な役割を果たしている <i>N</i>-acetylneuraminate lyase family に属する 2 つの酵素 (NAL、DHDPS) に注目した。NAL 高発現株は培養細胞への感染、およびゼブラフィッシュ幼生への感染が有意に促進されたが、DHDPS 株では差が認められなかった。さらに、NAL はバイオフィーム形成や運動能などの病原性が著しく亢進していた。この NAL の過剰発現により、シアル酸代謝関連遺伝子である NanE 発現量が増加し、それに伴い遊離および結合型 N-アセチルグルコサミンの含有量が増加した。</p> <p>以上より本研究では、<i>E. piscicida</i> の病原性におけるシアリダーゼによる脱シアリル化、遊離シアル酸と N-アセチルノイラミナーゼによる異化の重要性を明らかにした。</p>	