

氏名	AGUS EKA DARWINATA
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5683号
学位授与の日付	平成30年3月23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	<i>Vibrio alginolyticus</i> VepA Induces Lysosomal Membrane Permeability and Cathepsin-Independent Cell Death (<i>Vibrio alginolyticus</i> の VepA 依存的なリソソーム膜透過性を伴う細胞死誘導)
論文審査委員	教授 山田雅夫 教授 竹居孝二 教授 草野展周

学位論文内容の要旨

Vibrio alginolyticus is a halophilic, Gram-negative bacterium, naturally distributed in the sea and estuarine waters. This bacterium is known as an opportunistic pathogen for both humans and marine animals. *V. alginolyticus* has a type III secretion system (T3SS) that is responsible for its cytotoxicity toward eukaryotic cells. The effector of T3SS that is responsible for the cytotoxicity had not been identified. Here, we demonstrate that VepA, a homolog of the T3SS effector in *V. parahaemolyticus*, is required for cytotoxicity in *V. alginolyticus*. VepA induces lysosomal membrane permeabilization, and it allows the leakage of only small molecules into the cytosol. Our findings revealed that VepA induces cathepsin-independent cell death in mammalian cells. The ferrous ion, one of the small molecules in the lysosome contents, appears to be involved in the cell death caused by *V. alginolyticus* VepA.

論文審査結果の要旨

Vibrio alginolyticus は、好塩性のグラム陰性菌で、海水域に生息し、皮膚の日和見感染を引き起こす。*V. alginolyticus* は、Ⅲ型分泌装置を持ち、これが真核細胞に対する細胞毒性に関与することは知られているが、細胞毒性を担うエフェクターについてはこれまで不明であった。

本研究では、*V. alginolyticus* のⅢ型分泌装置のエフェクターを明らかにすることを目的とした。本研究者は、*V. parahaemolyticus* のⅢ型分泌装置のエフェクターとの相同性から、*V. alginolyticus* の VepA に着目して研究を進めた。

その結果、VepA 欠損株では、野生株に比べて Hela 細胞への細胞毒性が減弱し、VepA 欠損株に VepA を補うと細胞毒性が回復することを示した。さらに、VepA は、リソソーム膜の透過性を亢進すること、しかしながら透過性の亢進は低分子に限りリソソーム膜の破綻を伴わないこと、細胞毒性にはリソソーム内にあるカテプシンの放出が関与しないことを明らかにした。さらに細胞質への鉄イオンの放出が関与するが、ferroptosis とは異なり活性酸素の関与はないことも明らかにした。

委員からは、ferroptosis とは異なる細胞死の機構等について質問があり、本研究者は的確に解答した。

本研究は、*V. alginolyticus* の病態解明の上で、*V. alginolyticus* のⅢ型分泌装置のエフェクターとし、VepA がリソソーム膜の透過性亢進を伴う細胞死を誘導することを示したものとして、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。