

【生物系（医歯薬学Ⅰ）】

赤痢菌の腸粘膜バリアー感染戦略の解明

ささかわ ちひろ
笹川 千尋

（東京大学・医科学研究所・教授）

【研究の概要等】

我々の腸管は一層の粘膜上皮に覆われ外界と接する。腸管内は無数の微生物が常在し、また食物とともに絶えず外来性の病原微生物も侵入する。これら微生物の侵入を阻止するために、粘膜上皮には免疫バリアーをはじめとするバリアー機能が幾重にも張り巡らされている。しかし、赤痢菌をはじめとする粘膜病原細菌はそのバリアー機能を巧みに回避・抑制して粘膜表面や上皮細胞内へ定着して様々な疾患を起こす。本研究では赤痢菌をモデルに、粘膜病原細菌が腸管粘膜対していかなる戦略によりそのバリアー機能を回避して腸管粘膜へ定着するかその仕組みを解明する。具体的には、感染を通じて赤痢菌のIII型分泌装置より宿主細胞へ多数（50種類以上）分泌されるエフェクターとよばれる病原因子のなかで、特に感染中期および後期に菌から分泌される一群のエフェクターについてそれらの機能と感染に果たす役割を明らかにする。これらの知見を統合して、粘膜病原細菌の新たな感染現象と、また腸粘膜バリアーへ対する細菌の普遍的な感染戦略を明らかにする。

【当該研究から期待される成果】

赤痢菌の腸粘膜上皮への感染機構の解明を通じて、病原細菌の普遍的な感染とその成立に至る分子機構および宿主応答機構が明らかになることが期待される。また本研究では、細菌の病原因子と宿主因子の相互関係を明らかにすると同時に、それらの標的となる腸管粘膜上皮のバリアー機能の生体防御機構における役割について検証することが可能となる。さらに、それらの知見を、病原細菌の感染において示す種（宿主）、組織特異性規定因子の解明、安全なワクチン開発、赤痢感染モデル動物開発のための基礎的研究としての成果が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ogawa, M., Handa, Y., Ashida, H., Suzuki, M., and Sasakawa, C. The versatility of *Shigella* effectors. *Nat. Rev. Microbiol.* 6, 11-16. 2008.
- Iwai H., Kim, M., Ashida H., Ogawa M., Fujita Y., et al. A bacterial effector targets Mad2L2, an APC inhibitor, to modulate host cell cycling. *Cell.* 130: 611-623. 2007.
- Yoshida S., Handa Y., Suzuki, T., Ogawa M., Suzuki M., et al. Microtubule-severing activity of *Shigella* is pivotal for intercellular spreading. *Science.* 314: 985-989. 2006.
- Ogawa, M., Yoshimori, T., Suzuki, T., Sagara, H., Mizushima, N., et al. Escape of intracellular *Shigella* from autophagy. *Science.* 307: 727-731. 2005.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

152,800,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/bac/hp/mainpage.html>