

## 【特別推進研究】

### 生物系



#### 研究課題名 病原細菌の自然免疫克服戦略の解明とその応用

東京大学・医科学研究所・教授

ささかわ ちひろ  
笹川 千尋

研究分野：医歯薬学

キーワード：バリアー、腸管、自然免疫、赤痢菌

#### 【研究の背景・目的】

消化管粘膜には多様なバリアーが幾重にも備えられ、微生物の体内への侵入を防いでいる。消化管粘膜バリアーは、粘膜上皮に固有のバリアーと、そして感染に应答して誘導される自然免疫バリアーから成り立っている。これまでの我々の研究から、消化管粘膜に定着する赤痢菌やピロリ菌をはじめとする粘膜病原菌は、粘膜バリアーを巧みに回避・克服する高度に進化した感染システムを備えていることが明らかになってきた。赤痢菌等のグラム陰性病原菌は、感染と定着を促進し、また同時に感染に应答して誘導される自然免疫を克服するために、III型分泌装置を通じて多様に機能分化した病原因子（エフェクターと呼ぶ）を宿主細胞へ分泌する。本研究では、赤痢菌をモデルにして、粘膜病原菌の自然免疫バリアーの回避戦略の解明とその応用を目的とする。具体的には、赤痢菌のIII型分泌装置より分泌される機能未知のエフェクターの宿主細胞における作用機序と腸管感染における役割に着目して、それらの標的宿主因子との相互作用の解明を通じて、本菌の感染戦略を明らかにする。また他の病原菌と比較して、赤痢菌の自然免疫克服における普遍のおよび特異的な感染戦略を、分子、細胞、個体の各レベル明らかにする。本研究ではこれまでの研究成果を基盤にして、赤痢菌の自然感染動物モデルを確立すると同時に、赤痢菌に対する宿主感受性獲得の分子機構を解明する。また病原菌で広く用いられているエフェクター機能を特異的に遮断する化合物のハイスループットスクリーニングを行い、抗生物質の代替創薬を目指す。

#### 【研究の方法】

本研究では、赤痢菌のエフェクター機能およびその宿主標的因子を同定し、またその両者の相互作用を解明する。具体的には、(i)エフェクター欠損赤痢菌とその野生株の培養細胞および腸管感染に対する腸管炎症と免疫応答を解析する。(ii)エフェクタータンパク質の生化学的および細胞生物学的解析を行う。(iii)宿主標的因子の細胞生物学的解析を行う。また赤痢菌自然感染動物モデルの確立では、マウスおよびモルモットの腸管感染系を確立する。いずれも抗生剤処理を行い、マウス経口感染モデルと、そしてモルモットでは直腸感染モデルを確立する。さらにエフェクター機能を特異的に遮断する化合物のスクリー

ニングでは、赤痢菌のE3ユビキチンリガーゼ活性を示すエフェクターを標的に、そのE3リガーゼ活性を特異的に阻害する低分子化合物を東大創薬オープンイノベーションセンターとの共同研究（長野哲雄教授）で実施する。

#### 【期待される成果と意義】

病原菌の自然免疫克服戦略は、それに関わる病原体と宿主側の因子が多く、それらの相互作用も複雑で、その実体は多くが不明であった。本研究では、赤痢菌のエフェクターを解析ツールとして、病原体の腸管における感染機構を包括的に理解するとともに、病原体とその感染を認識する新たな自然免疫システムの発見を導くことが期待される。また感受性マウスモデルの開発を通じて、ヒトに対する病原菌の感受性の分子基盤が強化され、ワクチン開発と創薬の評価系が確立される。またエフェクターを標的とした化合物の同定を通じて、抗生物質の代替創薬への道が拓かれることが期待される。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Ogawa, M, Yoshikawa, Y, Kobayashi, T, Mimuro, H, Fukumatsu, M, Kiga, K, Piao, Z, Ashida, H, Yoshida, M, Kakuta, S, Koyama, T, Goto, Y, Nagatake, T, Nagai, S, Kiyono, H, Kawalec, M, Reichhart, J.-M, Sasakawa, C. A *tecpr1*-dependent selective autophagy pathway targets bacterial pathogens. *Cell Host Microbe* 9, 376-389, 2011
2. Kim M, Ogawa M, Fujita Y, Yoshikawa Y, Nagai T, Koyama T, Nagai S, Lange A, Fässler R, Sasakawa C. Bacteria hijack integrin-linked kinase to stabilize focal adhesions and block cell detachment. *Nature* 459, 578-82, 2009

#### 【研究期間と研究経費】

平成23年度－27年度

407,500千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/bac/hp/mainpage.html>  
[sasakawa@ims.u-tokyo.ac.jp](mailto:sasakawa@ims.u-tokyo.ac.jp)