

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08772

研究課題名(和文) E3ユビキチンリガーゼによるインフラマソーム活性制御

研究課題名(英文) Regulation of inflammasomes mediated by the E3 ubiquitin ligase

研究代表者

鈴木 志穂 (Suzuki, Shiho)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教

研究者番号：80444074

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題を実施した結果、インフラマソームの活性制御に重要な役割を担っている因子として、E3ユビキチンリガーゼであるcIAP1およびcIAP2を新規に発見した。また、GLMNはcIAP1とcIAP2のRINGドメインに結合し、それらの作用を抑制することにより、インフラマソームの活性化を抑制していることを見出した。一方、赤痢菌の分泌するType IIIエフェクタータンパク質であるIpaH7.8がGLMNの分解を促し、過剰に激しいインフラマソームの活性化およびマクロファージの細胞死を誘導することで、自らの腸粘膜上皮への感染に有利な操作をしていることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インフラマソームは、自然免疫においてTLR受容体とともに異物認識および免疫応答に中心的な役割を果たしている。インフラマソームの不必要・持続的な活性化は種々の自己炎症性疾患の原因として広く知られているが、その不必要な過活性化をコントロールしている仕組みはまだ十分解明されていない。本研究では、インフラマソームの新規制御機構における中心的な役割を果たす分子としてcIAPsとGLMNを同定した。したがってこれら分子群の発見は、インフラマソームあるいはその下流のシグナルが原因となる自己炎症性疾患に対する新規治療法を確立するうえで、新たなブレークスルーをもたらすと思われる。

研究成果の概要(英文)：Here, we show that glomulin (GLMN) specifically binds cellular inhibitor of apoptosis proteins 1 and 2 (cIAP1 and cIAP2), members of the inhibitor of apoptosis family of RING-E3 ligases, which results in reduced E3 ligase activity, and consequently inflammasome-mediated death of macrophages. *Shigella* deploys a unique mechanism to manipulate macrophage pyroptosis by delivering the IpaH7.8 E3 ubiquitin ligase via its type III secretion system. IpaH7.8 ubiquitinates GLMN and elicits its degradation, thereby inducing inflammasome activation and pyroptotic cell death of macrophages.

研究分野：細菌感染症

キーワード：インフラマソーム 自己炎症性疾患 赤痢菌 E3ユビキチンリガーゼ

1. 研究開始当初の背景

腸管において赤痢菌などの腸管粘膜感染性病原細菌が感染すると、宿主マクロファージが菌体を取り込んだ後、菌体由来分子を認識してインフラマソームを活性化させ炎症性サイトカインの産生・分泌を誘導し、最終的に激しい炎症応答を起こす。インフラマソーム活性化の機構は高度に制御されたものであり、特定の外来トリガー因子を認識してはじめて活性形態をとると考えられている。病原細菌の感染においては、細菌由来の鞭毛構成タンパク質であるフラジェリンや T3SS inner rod protein 及び needle protein がインフラマソームの活性化を引き起こすトリガーであることが判明している。フラジェリンや T3SS inner rod protein は宿主細胞質内にて NLR のうちの 1 つである NLRC4 に特異的に認識され、インフラマソームの活性化を引き起こすが、その一方でどのような分子メカニズムによりインフラマソーム活性が ON になり、またどのような因子群がインフラマソームの活性をコントロールしているのか、未だその全体像は解明されていない。近年、NLRs、ASC、Caspase-1 などインフラマソームを構成するタンパク質がユビキチン化修飾を受けており、本ユビキチン化がインフラマソームの活性において重要であることを示唆する研究例が報告されている。我々は腸管に赤痢菌が感染時に引き起こされるインフラマソーム活性化の分子機構を解析した結果、インフラマソームの活性化を引き起こす赤痢菌側の分子を特定し(Suzuki *et al.*, 2014, pLOS pathogen)、またインフラマソーム活性を制御する新規レギュレーター glomulin (GLMN) を発見した (Suzuki *et al.*, 2014, PNAS) が、同時に我々の研究でもインフラマソームの活性にユビキチン化が関与する傾向が確認されている (Suzuki *et al.*, 2014 PNAS)。

NLRC4 インフラマソームの活性化のスイッチとなる因子としては、近年では ①PKC δ による NLRC4 リン酸化説 (Qu *et al.*, 2012, Nature) ②NLRC4 ユビキチン化説の 2 つの説が有力である。我々はこの 2 つの説を検証すべく、まずリン酸化説に焦点をあて検証してきた結果、赤痢菌感染の場合では PKC δ とインフラマソーム活性化との間に関連性は認められなかった (Suzuki *et al.*, 2014, pLOS pathogen)。一方、MG132 処理によりインフラマソームの活性は阻害されたことから、活性化にはユビキチンプロテアソーム経路が関与している可能性が示唆された。また、我々が新規に発見したインフラマソームの negative regulator である GLMN と相互作用するタンパク質のスクリーニングを GST-プルダウン法により行った結果、IAP ファミリータンパク質と呼ばれる一群のタンパク質が候補として特定された。IAP ファミリータンパク質のうちいくつかは E3 ユビキチンリガーゼ活性を有することが知られているが、既報の論文 (Labbe *et al.*, 2011, immunity) ではこれらの分子が Caspase-1 を K-63 ユビキチン化することでインフラマソームの活性に影響する説を提唱しており、興味深い。以上より、我々はインフラマソームの活性化とユビキチン化との関連性に着目し、研究を進めている。

2. 研究の目的

本研究では、インフラマソーム活性とユビキチン化との関連性に焦点をあて、主に赤痢菌感染モデルを用い、病原細菌の感染時に誘導されるインフラマソーム活性化をコントロールするメカニズムの解明を目的とする。本研究計画では、インフラマソーム活性に対して影響を与えるタンパク質をスクリーニングし、どのインフラマソーム関連因子に対してどのように作用しているのか、その相互作用の作用点を特定するとともに、どのような分子機序によりインフラマソームの活性に影響するのか、その分子機序を明らかにする。

3. 研究の方法

具体的には以下に示す一連の実験を行った。

(1). インフラマソーム活性化を制御するタンパク質のスクリーニング

はじめに骨髓マクロファージ細胞を用いた siRNA ノックダウン法により、IAP ファミリー一群を中心に、インフラマソームの活性化に影響する遺伝子群をスクリーニングした。一般的にマクロファージ細胞への高効率なトランスフェクションは技術的に難しい事が知られているが、我々はこれまでの研究より効果的なトランスフェクション法の確立に成功しており (Suzuki *et al.*, 2014 PLoS pathogen)、本手法を用いた。マウス骨髓マクロファージを不死化処理 (immortalization ; Blasi *et al.*, 1985 Nature) した細胞株 (不死化骨髓マクロファージ細胞株) を用い、本細胞に各候補遺伝子に対して設計した siRNA を導入し、2-3 日後にノックダウン効率を検証するとともに、赤痢菌を感染させ、Caspase-1 p20 (活性体) のイムノプロット検出及び IL-1 β サイトカインの ELISA 測定を行う事により、インフラマソームの活性に対する影響を検証した。次に、ノックダウン細胞に対しサルモネラ菌、緑膿菌を用いた細菌感染実験、並びに各種インフラマソームアゴニストを用いた刺激を行い、同様の手法によりインフラマソーム活性に対する影響を検証した。上記の実験は、不死化骨髓マクロファージ細胞株に加え、J774.1A、RAW264.7、THP-1 など複数種類の培養細胞で検証した。

(2). スクリーニングにより得られた候補因子のインフラマソーム活性に対する影響の検証

スクリーニングにより得られた候補因子の cDNA を発現用ベクターにクローニングしてトランスフェクションを行い、タンパク質をマクロファージ細胞内で過剰発現させた状態でインフラマソーム活性化を誘導することでこれら候補因子の影響を検証した。使用する細胞株としては不死化骨髄マクロファージ細胞株を用いた。細胞に発現ベクターを導入した後、発現効率を確認するとともに、細菌感染または各種インフラマソームアゴニスト(SiO₂, Alum, MSU, poly dA:dT, plasmid DNA)にて処理し、Caspase-1 p20 のイムノブロット検出及び IL-1 β の ELISA 測定にてインフラマソーム活性化の度合いを評価した。

(3). タンパク質間相互作用の解析

上記(1)、(2)の項目にて特定された cellular inhibitor of apoptosis protein 1 および 2 [cIAP1, cIAP2 (cIAPs)], コントロールとして X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) とインフラマソーム関連タンパク質である NLRP3, NLRC4, ASC, Caspase-1, GLMN との相互作用解析を行なった。具体的には、Y2H, GST プルダウンアッセイ、免疫沈降の実験手段を用いてタンパク質どうしの結合能を検証した。次に、cIAPs と GLMN 間の相互作用にどのドメインが重要であるかを詳細に解析するため、cIAP1, cIAP2 の全長 cDNA の deletion clones を作成し、GST プルダウンアッセイや免疫沈降にて結合能を検証した。さらに、イムノヒストイメージング解析により、プライマリ細胞内での両タンパク質の共局在を確認した。

(4). cIAP1, cIAP2 によるインフラマソーム関連タンパク質のコピキチン化の検証

NLRP3, NLRC4, ASC, Caspase-1, GLMN に対して cIAP1 と cIAP2 がコピキチン化するか検証するために、293T 細胞内に発現ベクターに組み込んだ cIAPs および上記のインフラマソーム関連因子の全長 cDNA をコトランスフェクションしてタンパク質の分解やコピキチン化の検証を行った。また、精製タンパク質を用いた *in vitro* のアッセイ系を用いてコピキチン化を検証した。次に、プライマリ骨髄マクロファージ細胞内における上記のタンパク質の挙動を共焦点レーザー顕微鏡を用いたイムノヒスト解析により観察した。さらに、赤痢菌の分泌する TypeIIIエフェクタータンパク質であり、マクロファージの細胞死に干渉する作用をもつ IpaH7.8 が存在すると、GLMN と cIAPs の活性にどのような影響を及ぼすかを確認した。

(5). cIAPs-KO 細胞の作成と病原細菌感染実験

cIAP1, cIAP2, cIAP/cIAP2, XIAP のノックアウトマクロファージ細胞を、CRISPR / Cas9 システムを用いて作出した。これらノックアウト細胞を赤痢菌に感染させ、またはインフラマソームアゴニストで刺激した後、インフラマソームの応答を検証するために Caspase-1 p20 のイムノブロット検出及び IL-1 β の ELISA 測定を行った。

(6). cIAPs の point mutants の作成と相互作用実験及び感染実験

cIAPs の RING ドメインに位置するセリン残基の point mutants を作成し、GST プルダウンアッセイにて GLMN との結合能の有無を確認することで、本セリン残基が相互作用に及ぼす影響を検証した。さらに、細胞内で本 point mutants を導入した cIAPs を過剰発現させ、インフラマソーム活性化に与える影響を検証した。

4 . 研究成果

(1). cIAP1 と cIAP2 はインフラマソームの活性化に必須である

はじめに、不死化骨髄マクロファージ細胞株を用いた siRNA ノックダウン法により、IAP ファミリー群を中心にインフラマソームの活性化に影響する遺伝子をスクリーニングした。それぞれの候補遺伝子をノックダウンしたのちに赤痢菌を感染させ、インフラマソームの活性化を示す指標である活性型 Caspase-1 (p20) の産生と IL-1 β サイトカイン産生量の上昇を測定することで、インフラマソームの活性を亢進または低下させる遺伝子を探索した結果、cIAP1 と cIAP2 を特定した。cIAPs をノックダウンした細胞では、赤痢菌、サルモネラ菌、緑膿菌の感染に対するインフラマソームの応答が顕著に低下した。また、本実験系を J774A.1 や RAW264.7 を用いて実施した場合においても同様の結果が認められた。一方、THP-1 については十分な siRNA のトランスフェクション効率が得られなかったためノックダウンが不十分であり、また細菌感染によるインフラマソーム活性化の誘導自体がほとんどみられず、本実験系には適さなかった。cIAP1 と cIAP2 に加え、同じく IAP ファミリーのうちの 1 つである XIAP を並べて検証したところ、XIAP のノックダウンによりインフラマソーム活性化が低下する傾向は認められず、むしろ逆にインフラマソーム活性化が若干亢進する現象が認められ、IL-1 β サイトカイン産生量がコントロールの 10-20%程度上昇した。

次に、cIAP1, cIAP2, XIAP 遺伝子の全長 cDNA を哺乳類細胞用発現ベクター (pcDNA) にクローニングしてトランスフェクションを行い、タンパク質をマクロファージ細胞内で過剰発現させた状態で赤痢菌を感染させることでインフラマソーム活性に対する影響を検証したところ、

cIAP1 と cIAP2 を過剰発現させた場合では活性体 Caspase-1 産生量の上昇と IL-1 β サイトカイン量の上昇が認められ、一方 XIAP を過剰発現させた場合では逆に活性体 Caspase-1 および IL-1 β サイトカイン量が低下した。

さらに上記を裏付けるために、cIAP1-KO、cIAP2-KO、cIAP/cIAP2-WKO、XIAP-KO の各種ノックアウトマクロファージ細胞を、CRISPR / Cas9 システムを用いて作出した。これらのノックアウト細胞およびコントロールとして WT 細胞を赤痢菌に感染させ、インフラマソームの応答を活性体 Caspase-1 のイムノブロット検出及び IL-1 β サイトカインの ELISA 測定にて検証したところ、cIAP1-KO と cIAP2-KO、および cIAP/cIAP2-WKO ではインフラマソーム活性化の著しい低下が認められ、一方 XIAP-KO では WT 細胞と同等のインフラマソーム活性化が認められた。なお、GLMN のノックアウト細胞も CRISPR / Cas9 システムで作出を試みたが、ノックアウト細胞が致死性であり Heterozygous の細胞株しか得ることができなかった。

(2). cIAPs は NLRC4, NLRP3, AIM2 インフラマソーム活性に関与する

次に、cIAPs が NLRC4, NLRP3, AIM2 のうちのどのインフラマソーム経路に関与しているのかを検証するために、NLRC4 インフラマソームを活性化する赤痢菌感染と並べ NLRP3 インフラマソームのアゴニストである SiO₂, Alum, また AIM2 インフラマソームのアゴニストである poly dA;dT を用いて、(1)と同様の実験を行った。cIAP1, cIAP2, XIAP の siRNA ノックダウン細胞またはノックアウト細胞に、赤痢菌感染、および SiO₂, Alum, poly dA;dT を作用させ、インフラマソームの活性化を検証したところ、すべての実験において cIAPs のノックダウンまたはノックアウトによりインフラマソームの活性化は顕著に低下した。以上のことから cIAPs は NLRC4, NLRP3, AIM2 の全てのインフラマソーム経路にブロードに関与していることが示唆された。

(3). cIAPs は GLMN と結合する

cIAP1, cIAP2, XIAP とインフラマソーム関連タンパク質 (NLRP3, NLRC4, ASC, Caspase-1, GLMN) との相互作用解析を、Y2H, GST プルダウンアッセイ、免疫沈降の手段を用いて行った。その結果、cIAPs と GLMN との間に直接的なタンパク質間結合が認められた一方で、cIAPs と NLRP3, NLRC4, ASC, Caspase-1 との間にタンパク質間相互作用が検出されなかった。次に、イムノヒストイメージング解析によりプライマリ骨髄マクロファージ細胞内における cIAPs と GLMN の局在を確認したところ、両タンパク質の細胞内共局在が認められた。さらに、GLMN との相互作用に cIAPs のどのドメインが重要であるかを解析するため、cIAP1, cIAP2 の全長 cDNA の deletion clones を作成し、GST プルダウンアッセイにより GLMN との結合能を検証したところ、cIAPs の N 末端側に位置する RING ドメインが GLMN との相互作用に重要であることを見出した。

(4). GLMN は cIAPs の自己ユビキチン化を阻害する

E3 ユビキチンリガーゼである cIAP1 と cIAP2 がインフラマソーム関連タンパク質群 (NLRP3, NLRC4, ASC, Caspase-1, GLMN) をユビキチン化する活性を有するかを検証するために、293T 細胞内へコトランスフェクションし標的タンパク質の分解やユビキチン化の検証を行い、また精製タンパク質を用いた *in vitro* アッセイにより検証した。その結果、これらの中に cIAPs により分解またはユビキチン化修飾を受けるタンパク質は認められなかった。しかしながら cIAP2 と GLMN の精製タンパク質を E1, E2, ATP, 精製ユビキチンとともに *in vitro* で反応させた場合、cIAP2 の自己ユビキチン化が GLMN 依存的に阻害される現象が認められた。GLMN は cIAPs の E2 結合ドメインである RING ドメインに結合能をもつことから、GLMN が本ドメインをマスキングすることで cIAPs の自己ユビキチン化を阻害していることが示された。GLMN による cIAPs の自己ユビキチン化阻害については、293T 細胞内へのコトランスフェクションでも同様の傾向が認められた。また、cIAP2, GLMN とともに赤痢菌の TypeIIIエフェクター IpaH7.8 を発現させると、IpaH7.8 のもつ E3 活性により GLMN の分解が誘導され、同時に cIAPs の自己ユビキチン化は亢進した。

(5). cIAP1 の 580 番目のセリン残基、および cIAP2 の 566 番目のセリン残基が GLMN との相互作用に重要である

E3 ユビキチンリガーゼの RING ドメインはアミノ酸配列が高度に保存されている領域であるが、本研究では RING ドメインの中でアミノ酸配列多様性に富む 4 アミノ酸に着目し、その配列解析の結果 cIAP1 の 580 番目、および cIAP2 の 566 番目のセリン残基に着目した。次に全長の cIAPs cDNA クローンから本セリン残基および前後の 4 アミノ酸をアラニンまたはグルタミン酸に置換した point mutants を作成し、GST プルダウンアッセイにて GLMN との結合能の有無を確認することで、本セリン残基が相互作用に及ぼす影響を検証した。その結果、本セリン残基を置換した cIAPs では、GLMN との結合能が消失した。

次に、不死化骨髄マクロファージ細胞内で本 point mutants を導入した全長 cIAPs を過剰発現させたのち、赤痢菌感染させ、IL-1 β サイトカイン産生量を ELISA により測定することで、インフラマソーム活性化に与える影響を検証した。その結果、本セリン残基を置換した全長 cIAPs を発現した場合は、通常の全長 cIAPs を発現させた時とは異なり IL-1 β サイトカイン産生量に有為な変化がみられず、インフラマソーム活性化に対して影響しないことが示された。

本研究課題を実施した結果、インフラマソームの活性制御に重要な役割を担っている因子として、E3 コピキチンリガーゼである cIAP1 および cIAP2 を新規に発見した。また、GLMN は cIAP1 と cIAP2 の RING ドメインに結合し、それらの作用を抑制することにより、インフラマソームの活性化を抑止していることを見出した。一方、赤痢菌の分泌する TypeIIIエフェクタータンパク質である IpaH7.8 が GLMN の分解を促し、過剰に激しいインフラマソームの活性化およびマクロファージの細胞死を誘導することで、自らの腸粘膜上皮への感染に有利な操作をしていることがわかった。

インフラマソームは、自然免疫において TLR 受容体とともに異物認識および免疫応答に中心的な役割を果たしている。インフラマソームの不必要・持続的な活性化は種々の自己炎症性疾患の原因として広く知られているが、その不必要な過活性化をコントロールしている仕組みはまだ十分解明されていない。インフラマソームの機能不全や活性化の制御機構の破綻は、病原体に対する免疫応答が正常に機能できなくなる結果をもたらすばかりでなく、クローン病・潰瘍性大腸炎などの自己免疫疾患、通風などの多くの疾患の発症原因であることがわかっている。従って、これらの疾患に対する対抗策を講じるためにも、インフラマソームをコントロールする分子機序の全容解明は重要である。本研究では、インフラマソームの新規制御機構における中心的な役割を果たす分子として cIAPs と GLMN を同定した。したがってこれら分子群の発見は、インフラマソームあるいはその下流のシグナルが原因となる自己炎症性疾患に対する新規治療法を確立するうえで、新たなブレークスルーをもたらすと思われる。

<参考文献>

Shiho Suzuki, Toshihiko Suzuki, Hitomi Mimuro, Tsunehiro Mizushima, Chihiro Sasakawa. *Shigella* hijacks the glomulin–cIAPs–inflammasome axis to promote inflammation. *EMBO Rep.* **19**: 89–101. 2018

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shiho Suzuki, Toshihiko Suzuki, Hitomi Mimuro, Tsunehiro Mizushima, Chihiro Sasakawa	4. 巻 19
2. 論文標題 Shigella hijacks the glomulin-clAPs-inflammasome axis to promote inflammation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EMBO Reports	6. 最初と最後の頁 89-101
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/embr.201643841	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tokuju Okano, Hiroshi Ashida, Shiho Suzuki, Mikio Shoji, Koji Nakayama, Toshihiko Suzuki,	4. 巻 48
2. 論文標題 Porphyromonas gingivalis triggers NLRP3-mediated inflammasome activation of macrophages in a bacterial gingipains-independent manner.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur. J. Immunol.	6. 最初と最後の頁 1965-1974
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/eji.201847658	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 後藤 健太, 鈴木 志穂, 鈴木 敏彦, 山城 哲	4. 巻 37
2. 論文標題 CIAP1、CIAP2、XIAPの機能について	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 琉球医学会誌	6. 最初と最後の頁 118-118
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 上野 理佐子, 芦田 浩, 鈴木 志穂, 鈴木 敏彦, 山城 哲	4. 巻 37
2. 論文標題 赤痢菌が分泌するeffectorタンパクOspD3の解明	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 琉球医学会誌	6. 最初と最後の頁 119-119
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiho Suzuki, Toshihiko Suzuki, Hitomi Mimuro, Tsunehiro Mizushima, Chihiro Sasakawa	4. 巻 19
2. 論文標題 Shigella hijacks the glomulin-clAPs-inflammasome axis to promote inflammation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EMBO Reports	6. 最初と最後の頁 89-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201643841	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 芦田 浩・鈴木志穂・鈴木 敏彦	4. 巻 49
2. 論文標題 病原細菌によるインフラマソーム制御戦略	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 695-699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 鈴木志穂、鈴木敏彦	4. 巻 32
2. 論文標題 赤痢菌の感染機構と宿主免疫からの回避の手口 Infection system by Shigella and their tactics for evasion against host immune responses	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 化学療法の領域	6. 最初と最後の頁 37-45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamura Kiyonobu, Ashida Hiroshi, Okano Tokuju, Kinoshita-Daitoku Ryo, Suzuki Shiho, Ohtani Kaori, Hamagaki Miwako, Ikeda Tohru, Suzuki Toshihiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Inflammasome Activation Induced by Perfringolysin O of Clostridium perfringens and Its Involvement in the Progression of Gas Gangrene	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2019.02406	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岡野徳壽, 芦田浩, 鈴木志穂, 鈴木敏彦	4. 巻 86
2. 論文標題 細菌感染制御 Porphyromonas gingivalisによる炎症誘導機構	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 口腔病学会雑誌	6. 最初と最後の頁 47-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 鈴木志穂、鈴木敏彦、三室仁美、笹川千尋
2. 発表標題 IAP family members are involved in inflammasome activation in response to bacterial infection.
3. 学会等名 第91回日本細菌学会総会、2018年3月27-28日、福岡コンベンションセンター
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shiho Suzuki, Toshihiko Suzuki, Chihiro Sasakawa
2. 発表標題 Identification and analysis of inflammasome regulators involved in inflammasome activation in response to bacterial infection
3. 学会等名 The 17th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji Yumebutai International Conference Center (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shiho Suzuki, Toshihiko Suzuki
2. 発表標題 Cellular inhibitor of apoptosis protein 1 and 2 are important for the inflammasome activation
3. 学会等名 第47回日本免疫学会、2018年12月10日、福岡コンベンションセンター
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木志穂、鈴木敏彦、笹川千尋
2. 発表標題 GLMN-cIAP1/2 axis controls inflammasome activation in response to bacterial infection
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会、2019年4月23-24日、札幌コンベンションセンター
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiho Suzuki, Toshihiko Suzuki
2. 発表標題 The microbial-host interactions that drive the activation of the Nlr4 inflammasome in Shigella-infected macrophages
3. 学会等名 The 46th annual meeting of the japanese society of immunology
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木志穂
2. 発表標題 細菌感染時におけるインフラマソーム活性化の制御メカニズム
3. 学会等名 東京大学医科学研究所共同研究拠点成果報告会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木志穂、鈴木敏彦、三室仁美、笹川千尋
2. 発表標題 IAP family members are involved in inflammasome activation in response to bacterial infection
3. 学会等名 第91回日本細菌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木志穂
2. 発表標題 細菌感染におけるインフラマソーム活性化
3. 学会等名 第98回日本細菌学会関東支部総会 若手ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Shiho Suzuki, Toshihiko Suzuki
2. 発表標題 GLMN is functionally involved in inflammasome activation
3. 学会等名 第45回日本免疫学会 ワークショップ
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 鈴木志穂
2. 発表標題 インフラマソーム制御因子を標的とした新規免疫賦活剤開発のための基礎研究
3. 学会等名 加藤バイオサイエンス研究助成贈呈式 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木志穂、鈴木敏彦
2. 発表標題 Characterization of macrophage cell death caused by Shigella infection
3. 学会等名 第90回日本細菌学会総会、選抜ワークショップ
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡野 徳壽, 鈴木 志穂, 庄子 幹郎, 中山 浩次, 鈴木 敏彦
2. 発表標題 Hypoxia induces enhancement of inflammasome activation by <i>P. gingivalis</i> infection
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木志穂
2. 発表標題 インフラマソーム活性制御因子の探索とその作用機序
3. 学会等名 第10回加藤記念研究助成交流会研究発表(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木志穂
2. 発表標題 病原細菌の感染戦略とインフラマソーム - 歯学研究における今後の展開 -
3. 学会等名 北海道大学大学院歯学研究院 歯学研究セミナー(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木志穂
2. 発表標題 歯周病菌Prevotella intermediaの感染がインフラマソーム活性化に与える影響の解析
3. 学会等名 東京医科歯科大学最先端口腔科学研究推進プロジェクトバランス(口腔免疫)ユニット若手研究者ワークショップ
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

プレスリリース
自己炎症性疾患の原因となるインフラマソーム活性化を制御する 新たな分子機構の発見
http://www.tmd.ac.jp/archive-tmdu/kouhou/20171204_2.pdf

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----