

自己評価報告書

平成23年 4月20日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究 (S)

研究期間：2008～2012

課題番号：20229006

研究課題名 (和文) 赤痢菌の腸粘膜バリアー感染戦略の解明

研究課題名 (英文) Study of *Shigella* infectious strategy for the intestinal barrier

研究代表者

笹川 千尋 (SASAKAWA CHIHIRO)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：70114494

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・細菌学 (含真菌学)

キーワード：病原性、赤痢菌、III型分泌機構、エフェクター、自然免疫、細胞死、ユビキチン

1. 研究計画の概要

本研究では、T3SS から分泌される一群のエフェクターに着目し、赤痢菌の上皮固有バリアーと自然免疫バリアーの克服に関わるエフェクターとその標的因子を同定し、それら細胞内機能を、分子、細胞、組織、個体の各レベルで精査する。感染の各過程におけるこれらエフェクターと宿主標的因子との相互作用を時空列的に解析するとともに、他の粘膜病原細菌の類似なエフェクターとも比較解析し、これら知見を統合して、粘膜病原細菌の新たな感染現象と腸粘膜バリアーに対する普遍的および特異的な感染戦略を明らかにする。

2. 研究の進捗状況

(1) 上皮バリアー感染戦略の解明

腸上皮細胞は感染に応答して細胞を基底膜より剥離・除去する。これに拮抗して赤痢菌は、OspE エフェクターを分泌しインテグリンリンクトキナーゼ (ILK) に結合して細胞接着を強化して感染上皮細胞の剥離を積極的に阻止する戦略を保持していることを明らかにした。本研究は、粘膜上皮に普遍的に存在する損傷細胞の除去システムが、粘膜固有バリアーとして機能していることをはじめに証明するとともに、病原体の除去システムとして細胞剥離が生体防御に極めて重要な役割を担っていることを示した。

(2) 細胞間バリアー克服戦略の解明

赤痢菌は細胞間拡散において、細胞間接着

により形成される二重の細胞質膜のバリアーを突破する。本研究では赤痢菌の細胞間拡散において multicellular tight junction が拡散の主要ルートとして利用され、隣接細胞によるクラスリン依存的な細胞間輸送機構により菌は突起に包まれて隣接細胞へ移行することを見いだした。

(3) 免疫バリアー回避戦略の解明

① IpaH9.8 による炎症抑制：IpaH9.8 の標的宿主因子として、IKK 複合体の中心的な制御因子である NEMO およびそのユビキチン化を制御する ABIN1 を同定した。IpaH9.8 は、ABIN1 との結合依存的、および自身の E3 リガーゼ活性依存的に NEMO に対して非典型的なユビキチン化を引起し (ユビキチンリジン残基 27 依存的)、その結果としてプロテアソーム依存的な分解を受けて IKK の活性化が失われ NF- κ B の活性化が抑制されることを明らかにした。

② オートファジー：リステリアのオートファジー回避機構の解析を行い、菌の表面に発現してアクチン重合を誘導する ActA が、オートファジーによる認識を回避するために中心的な役割を果たしていることを示した。選択的オートファジーに関わる新規な分子として Tecpr1 を同定した。

3. 現在までの達成度

(1) 当初の計画以上に進展している。

(理由) 細菌の病原性の概念にブレークスルーをもたらす成果を得ることができ

た。また赤痢菌が高度に機能分化したエフェクターを多数分泌し、粘膜固有バリアーおよび自然免疫バリアーを回避・克服していることを明らかにした。

4. 今後の研究の推進方策

(1) あらたなエフェクターを同定し、その各々に対する宿主標的因子を同定する。それらの相互作用の感染に及ぼす影響を、細胞、組織、個体の各レベルで精査する。

(2) 赤痢菌の細胞間拡散機構を解明し、また拡散のメカニズムをリステリアと比較して、両者における普遍性および特異性を明らかにする。

(2) 赤痢菌の IpaH7.8 エフェクターによるマクロファージのインフラマソーム活性化および細胞死誘導機構を解明する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (24 件)

1. Kim M, Ashida H, Ogawa M, Yoshikawa Y, Mimuro H, Sasakawa C. Bacterial interactions with the host epithelium. *Cell Host Microbe*. 8, 20-35 (2010)
2. Ashida H, Kim M, Schmidt-Supprian M, Ma A, Ogawa M, Sasakawa C. A bacterial E3 ubiquitin ligase IpaH9.8 targets NEMO/IKKgamma to dampen the host NF-kappaB-mediated inflammatory response. *Nat Cell Biol*. 12, 66-73 (2010)
3. Yoshikawa Y, Ogawa M, Hain T, Yoshida M, Fukumatsu M, Kim M, Mimuro H, Nakagawa I, Yanagawa T, Ishii T, Kakizuka A, Sztul E, Chakraborty T, Sasakawa C. *Listeria monocytogenes* ActA-mediated escape from autophagic recognition. *Nat Cell Biol*. 11, 1233-40 (2009)
4. 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)
5. Suzuki M, Mimuro H, Kiga K, Fukumatsu M, Ishijima N, Morikawa H, Nagai S, Koyasu S, Gilman RH, Kersulyte D, Berg DE, Sasakawa

C. *Helicobacter pylori* CagA phosphorylation-independent function in epithelial proliferation and inflammation. *Cell Host Microbe*. 5, 23-34 (2009)

[学会発表] (計 29 件)

1. Sasakawa C. “New insights into *Shigella*-gut epithelium interaction” AHMR Forum 2010 - Health and medical research in the Asia Pacific region: the opportunities, the possibilities, the challenges. November 18, 2010, Melbourne, Australia
2. Sasakawa C. “New insights into *Shigella*-gut epithelium interaction” Embo Workshop, Emerging Themes in infection Biology, June 2, 2010, Nice, France
3. Sasakawa C. “Autophagy Evasion by Cytosolic Bacteria” 109th General Meeting of the American Society for Microbiology, May 18, 2009, Philadelphia, USA
4. Sasakawa C. “*Shigella* infection of intestinal mucosa and host response” The 9th Korea-Japan International Symposium on Microbiology, October 17, 2008, Seoul, Korea
5. Sasakawa C. “*Shigella* modulerar immunsvaret” Swedish Microbiologist Meeting, June 4, 2008, Umea, Sweden

[その他]

1. Nature 2009 関連記事 : Nature DIGEST (2009, 6:3)「細菌が乗っ取る腸上皮細胞」
2. 日経 BP 社アカデミック (2009, 8 月)「東大医科研の笹川教授ら、病原細菌が腸管感染を拡大する巧妙な戦術を発見」
3. Newton (2009, 9 月 7 日)「赤痢菌のハイジャック」

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