

科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)研究成果報告書

平成 25 年 6 月 21 日現在

機関番号 : 82603

研究種目 : 若手研究 (B)

研究期間 : 2011~2012

課題番号 : 23790471

研究課題名 (和文) 赤痢菌と宿主感染防御機構との相互作用の解明

研究課題名 (英文) Analysis of the *Shigella*-Host defense interaction

研究代表者

小川 道永 (OGAWA MICHINAGA)

国立感染症研究所・細菌第一部・室長

研究者番号 : 80361624

研究成果の概要 (和文) :

本研究により赤痢菌選択的オートファジーに必須の VirG-Atg5-Tecpr1-WIPI-2-PtdIns(3)P カーゴレセプターの存在が明らかになった。Tecpr1 はサルモネラ菌・A 群連鎖球菌・アグリソーム・損傷を受けたミトコンドリアを選択的に認識するオートファジーにも関与していた。また、上皮細胞への赤痢菌感染により Caspase-4 依存的なパイロプトーシスが誘導されるが、赤痢菌は OspC3 を分泌し Caspase-4 の活性を阻害することで菌の排除を抑制していることが明らかになった。

研究成果の概要 (英文) :

We demonstrated that Tecpr1 is an essential component of the WIPI-2-Tecpr1-Atg5-dependent pathway in selective autophagy for *Shigella*, *Salmonella*, GAS, aggresomes, and damaged mitochondria. Next we revealed that *Shigella* deliver a caspase-4-specific inhibitor, OspC3, to antagonize epithelial cell death and promote infection.

交付決定額

(金額単位 : 円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

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 : 感染免疫・赤痢菌

1. 研究開始当初の背景

赤痢菌は細菌性赤痢の原因菌であり、年間 200 万人が感染し、約 50 万人が死亡している。赤痢菌の感染過程を分子レベルで解明することは、ワクチンを含めた細菌性赤痢の予防・治療方法を開発する上で非常に重要である。経口的に取り込まれた赤痢菌は大腸に達した後、グラム陰性病原細菌に特有の III 型分泌機構からエフェクターと呼ばれる一連の病原タンパク質を分泌し吸収上皮細胞に側底面から侵入する。上皮細胞へ侵入した赤痢菌はファゴソームから脱出し、細胞質内で分裂しながら細胞質内を移動し、隣接細胞へと感染を拡大させる。このように、赤痢菌をはじめとする粘膜病原細菌は上皮細胞を感

染の足場として感染を拡大していく。それに対して、宿主は消化管粘膜において「物理的なバリアー」、「自然免疫応答」、「オートファジー」により病原菌の侵入・定着・増殖を抑制している。一方で、最新の研究から、赤痢菌、サルモネラ菌をはじめとする強毒な病原細菌はエフェクターとよばれる一連の病原タンパク質を分泌することにより宿主細胞が本来もっている機能をハイジャックし、宿主の防御機構をかいくぐり、感染を成立させる。現在までに筆者らは、赤痢菌の表面にある VirG がオートファジー関連タンパク質である Atg5 と直接に結合することによりオートファジーが誘導されること、それに対し、赤痢菌は IcsB を分泌し、Atg5 と VirG との結

合を競合的に阻害することでオートファジーによる認識を回避していることを明らかにしている。今回、これらの研究をさらに発展させ、例えば、赤痢菌のエフェクターIpaBは上皮細胞のターンオーバーを抑制し(Iwai et al. Cell 2007)、OspEはインテグリン結合性キナーゼ(ILK)を活性化して上皮細胞の剥離を抑制し(Kim et al. Nature 2009)、IcsBは赤痢菌に対するオートファジーを抑制し(Ogawa et al. Science 2005)、リステリア菌のActAはリステリア菌に対するオートファジーを抑制すること(Yoshikawa et al. Nat Cell Biol 2006)を申請者は報告している。このように、赤痢菌をはじめとする粘膜細菌の感染の最前線では宿主と病原菌との攻防が続いている。以上の背景から、本研究では赤痢菌の新たな細胞内生存戦略の解明とその応用を目指して、I. 赤痢菌感染における新規宿主オートファジー関連タンパク質 Tecpr1 の機能解析、II. Tecpr1 ノックアウトマウスを用いた赤痢菌マウス感染モデルの開発、III. 赤痢菌感染により誘導される早期の細胞死を抑制する新規エフェクターの作用機序解析、の3項目に焦点を絞り研究を行う。

2. 研究の目的

本研究では赤痢菌・宿主の両方の視点から焦点を当て宿主の新たな防御機因子の解明と赤痢菌によるその抑制機構の解明を目的として、(1) 赤痢菌感染における新規宿主オートファジー関連タンパク質 Tecpr1 の機能解析、(2) Tecpr1 ノックアウトマウスを用いた赤痢菌マウス感染モデルの開発、(3) 赤痢菌感染により誘導される細胞死を抑制する新規エフェクターの作用機序解析、の三つの研究テーマを実施する。以下に詳細を記述する。

(1) 赤痢菌感染における新規宿主オートファジー関連タンパク質 Tecpr1 の機能解析

Atg5 結合性タンパク質 Tecpr1 は赤痢菌感染において観察されるオートファゴソームに特異的に局在し、Tecpr1 ノックアウトマウス由来のMEF細胞では赤痢菌に対するオートファジーが低下し、赤痢菌の細胞内での増殖性が上昇することを申請者は見出ししている。これらの結果を進展させ、本研究では赤痢菌選択的なオートファジーにおける Tecpr1 の機能解析に焦点を絞り解析する。さらに、サルモネラ、A群連鎖球菌、リステリア菌等の病原細菌、およびミトコンドリアを標的とするオートファジー、恒常的に起こるオートファジーにおける Tecpr1 の関与を明らかにする。

(2) Tecpr1 ノックアウトマウスを用いた赤痢菌マウス感染モデルの開発

赤痢菌はヒトに高度に適応した病原体で

あり、宿主特異性が極めて高いため、マウス自然感染モデルが未だ確立されていない。赤痢菌エフェクター変異株の病原性の評価、およびワクチン開発のためにはマウス感染モデルの確立が急務である。このような状況でオートファジーが低下したマウスは赤痢菌自然感染モデルの候補となり得ると考えられる。本研究では、Tecpr1 ノックアウトマウスを用いて赤痢菌の自然感染モデルの開発を目指す。

(3) 赤痢菌感染により誘導される細胞死を抑制する新規エフェクターの作用機序解析

ヒトの消化管粘膜では感染細胞が細胞死をおこすことにより病原細菌の足場を消失させて、その侵入・定着を抑制している。申請者は、赤痢菌の感染2時間後までにCaspase-4依存的な細胞死が誘導され、これに対抗して赤痢菌は、OspCエフェクターを分泌して細胞死を抑制していることを見いだしている。そこでOspCによるCaspase-4活性阻害メカニズムの解明、さらに赤痢菌感染によりCaspase-4よりも上流のシグナルが活性化するメカニズムを解明する。

3. 研究の方法

(1) 赤痢菌感染における新規宿主オートファジー関連タンパク質 Tecpr1 の機能解析

赤痢菌選択的なオートファジーにおける Tecpr1 の機能については、Tecpr1 をベイトに用いたイーストツーハイブリット法、および選択的オートファジーに関与する宿主因子、オートファゴソーム膜に局在するオートファジー因子、ガレクチン、サッカライド等と Tecpr1 との結合を免疫沈降法、GSTプルダウンアッセイにより解析する。得られたデータを元に、赤痢菌選択的なオートファジーにおけるにおいて、VirG-Atg5結合と Tecpr1 が果たす役割を明らかにする。次に、サルモネラ、A群連鎖球菌、リステリア菌等の他の病原細菌を標的とするオートファジーにおける Tecpr1 の関与およびその機能を明らかにする。これらの病原細菌が誘導するオートファゴソームと Tecpr1 との局在を、BHK、HeLa、MDCK等の培養細胞を用いて確認する。さらに、ミトコンドリアを標的とするオートファジー(ミトファジー)、アグリソームを標的とするオートファジー、カノニカルなオートファジーにおける Tecpr1 の機能解析を Tecpr1 ノックアウト または野生型のMEF細胞、Tecpr1 を安定発現させた HeLa 細胞を用いて検討する。ミトファジーは細胞の脱共薬剤 CCCP 処理または E3 リガーゼである PARK2 の強制発現と CCCP 処理により誘導し、GFP-LC3 のミトコンドリアへの局在解析を行う。恒常的に起こるオートファジーはラパマイシン処理等により誘導し、LC3 の lipidation と GFP-LC3

の隔離膜への局在を解析する。

(2) Tecpr1 ノックアウトマウスを用いた赤痢菌マウス感染モデルの開発

赤痢菌はヒトに対する宿主特異性が極めて高いため、マウス自然感染モデルが未だ確立されていない。本研究では、宿主防御機構であるオートファジーが低下したマウスは赤痢菌自然感染モデルの候補となり得ると考え、Tecpr1 ノックアウトマウスを用いて赤痢菌自然感染モデルを開発する。Tecpr1 ノックアウトマウスに赤痢菌を経口投与し、下痢のスコア、腸管組織の病理解析、腸管組織内の定着菌数の解析を行う。状況に応じてストレプトマイシン投与や絶食により易感染性にした条件で同様に感染実験を行う。Tecpr1 ノックアウトマウスにおいて、赤痢菌の感染が認められた場合には、その感染メカニズムを病理組織学的手法、免疫学的手法を用いて解析する。

(3) 赤痢菌感染により誘導される細胞死を抑制する新規エフェクターの作用機序解析

OspCによるCaspase-4活性阻害メカニズムの解明を行う。リコンビナントCaspase-4に対するOspCの活性阻害能を、蛍光基質を用いた活性測定系により解析する。さらに、大腸菌から精製したCaspase-4 p20、p10、OspCを用いてCaspase-4が活性を発揮するために必要なp20-p10複合体形成競合阻害試験をGST-プルダウンアッセイの系を応用し行う。さらに、Caspase-4依存的な細胞死に対するOspC3の抑制効果を再構成実験により解析する。すなわち、Caspase-4 p20、p10を発現させた培養細胞にOspCを共発現させ、Caspase-4依存的な細胞死に対するOspC3の抑制効果をLDH release assayおよびIL-1 β またはIL-18のELISAにより解析する。現在までにCaspase-4カスケードに関しては不明な点が多く、Caspase-4より上流のシグナルについてはERストレスからカルパインを経由する経路が報告されているが、カルパイン阻害剤を用いた予備実験の結果、赤痢菌感染による細胞死にはERストレスやカルパインは関与しないという結果を得ていることから、インフラマソームなど他のカスケードの関与について探索する。

4. 研究成果

(1) 赤痢菌感染における新規宿主オートファジー関連タンパク質 Tecpr1 の機能解析

①Tecpr1 は Atg5 と直接に結合し Atg12-Atg5-Atg16L1 と複合体を形成する

赤痢菌のオートファジー認識機構の解析を行うにあたり、まず、Atg5 をバインドした酵母ツーハイブリッド法によるスクリーニングを行った。その結果、機能未知のタンパ

ク質である Tecpr1 を得た。Tecpr1 は線虫からヒトまで高度に保存された約 130 kDa の機能未知のタンパク質であった。Tecpr1 のヒトにおける組織分布をリアルタイム PCR により調べた結果、発現量の程度に差はあるが調べたすべての組織において普遍的に発現していた。Tecpr1 と Atg5 との直接の結合を確認するため GST プルダウンアッセイを行ったところ、GST-Tecpr1 融合タンパク質と組換え Atg5 との結合が確認された。さらに、細胞における Tecpr1 と Atg5 との結合を調べるため抗 Tecpr1 抗体を用いた免疫沈降実験を行った結果、Tecpr1 はヒト培養細胞において Atg12-Atg5-Atg16L1 複合体と Atg5 を介し複合体を形成していた。

②Tecpr1 は赤痢菌を標的とするオートファゴソームに局在する

Tecpr1 のオートファジーにおける機能解析を行うため、赤痢菌を標的とするオートファゴソームにおける Tecpr1 の局在を調べた。オートファジー感受性株である赤痢菌 Δ IcsB 株を Tecpr1-3 \times Myc 融合タンパク質を発現させた細胞に感染させたところ、感染の 1 時間のちに赤痢菌の周囲に Tecpr1 と Atg5 との共局在が観察された。さらに、赤痢菌の VirG と宿主細胞の Atg5 との結合が明らかになっていたことから、VirG、Atg5、Tecpr1 の局在を調べた結果、宿主細胞に侵入した赤痢菌の一極に VirG、Atg5、Tecpr1 の共局在することが観察された。さらに、オートファゴソームのマーカーである LC3 と Tecpr1 の局在を調べたところ、感染の 90 分後において赤痢菌の周囲に Tecpr1 と GFP-LC3 融合タンパク質との共局在が観察された。

赤痢菌に対するオートファジーは VirG に依存することを報告していることから、*virG* 遺伝子に変異をもつ赤痢菌 Δ IcsB 株を感染させた細胞における Tecpr1 の局在を調べた結果、この株の周囲への Tecpr1 の局在は認められなかった。オートファジーに必須の因子であるホスファチジルイノシトールトリスリン酸は III 型 PI3 キナーゼにより産生されるが、その阻害剤である 3-メチルアデニンにより処理した細胞において Tecpr1 の局在を調べたところ、赤痢菌 Δ IcsB 株の周囲への Tecpr1 の局在は消失していた。これらの結果は、赤痢菌を標的としたオートファゴソームに Tecpr1 が局在するためには、VirG およびホスファチジルイノシトールトリスリン酸が必要であることを示していた。

③Tecpr1 は WIPI-2 を介して隔離膜にリクルートされる

Tecpr1 が赤痢菌を標的とするオートファゴソームにリクルートされるためには、ホスファチジルイノシトールトリスリン酸を介

しファゴホア（初期オートファゴソーム）に結合することが必要である。形成初期のオートファゴソームに局在しホスファチジルイノシトールトリリン酸に結合することが知られている WIPI-2 に着目し、赤痢菌に感染した細胞における WIPI-2-GFP 融合タンパク質と Tecpr1-3×Myc 融合タンパク質の局在を調べた結果、オートファジー感受性株である赤痢菌 Δ IcsB 株の周囲に Tecpr1 と WIPI-2 との共局在が観察された。Tecpr1 と WIPI-2 との結合を免疫沈降実験により解析したところ、WIPI-2 は Tecpr1 の C 末端側の TECPR ドメインと相互作用することが明らかになった。そこで、WIPI-2 のノックダウン実験を行ったところ、赤痢菌の周囲への Tecpr1 の局在は大幅に低下した。以上の結果から、Tecpr1 は PI(3)P を結合した WIPI2 を介してファゴホアにリクルートされることが明らかになった。

④ Tecpr1 は赤痢菌に対するオートファジーに必須である

赤痢菌を標的としたオートファジーでの Tecpr1 の役割をさらに詳細に調べるため、Tecpr1 をノックダウンした HeLa 細胞にオートファジー感受性株である赤痢菌 Δ IcsB 株を感染させ、オートファジーによる赤痢菌の捕捉を GFP-LC3 融合タンパク質の局在を指標に調べた。その結果、対照細胞と比較して、Tecpr1 ノックダウン細胞では赤痢菌の感染により誘導されるオートファジーは顕著に抑制された。さらに、Tecpr1 ノックダウン細胞における赤痢菌の増殖性を調べたところ、対照細胞と比較して顕著に上昇していた。

この結果をさらに解析するため、Tecpr1 ノックアウトマウスを作製しそこから得られたマウス胎仔線維芽細胞を用いて同様の解析を行った結果、野生型マウス胎仔線維芽細胞と比較して、Tecpr1 ノックアウトマウスに由来する胎仔線維芽細胞では赤痢菌 Δ IcsB 株に対するオートファジーが大幅に低下し、細胞における赤痢菌の増殖性が顕著に上昇した。これらの結果から、Tecpr1 は赤痢菌に対する選択的オートファジーに必須のタンパク質であることが明らかになった。興味深いことに、アミノ酸飢餓やラパマイシン処理により誘導される非選択的オートファジーでは、Tecpr1 はオートファゴソームに局在するにもかかわらずその役割はきわめて小さいことが、Tecpr1 ノックダウン細胞や Tecpr1 ノックアウトマウスに由来する胎仔線維芽細胞を用いた実験から明らかになった。以上の結果から、Tecpr1 は選択的オートファジーにおいてカーゴ受容体として機能していることが強く示唆された。

⑤ Tecpr1 は選択的オートファジーに広く関

与している

Tecpr1 が赤痢菌を選択的に認識するオートファジーにおいて機能していることが明らかになったことから、A 群連鎖球菌やサルモネラ菌を標的とするオートファジーにおける Tecpr1 の機能を解析した。その結果、A 群連鎖球菌やサルモネラ菌を標的とするオートファゴソームにも Tecpr1 の局在することが明らかになった。選択的オートファジーの標的として、脱分極したミトコンドリアや変性タンパク質の凝集塊などが報告されている。そこで、これらを標的とするオートファジーにおける Tecpr1 の機能について検討を行った。その結果、HeLa 細胞に人為的に誘導したマイトファジー（ミトコンドリアに特異的なオートファジー）、あるいは、易凝集性のタンパク質を発現させた場合に形成されるアグリソームを標的とするオートファゴソームに Tecpr1 の局在することが明らかになった。さらに、電子顕微鏡や共焦点レーザー顕微鏡による観察により、Tecpr1 ノックアウトマウスに由来する胎仔線維芽細胞では変性タンパク質からなる凝集体や損傷を受けたミトコンドリアなど、選択的オートファジーの標的となる基質の蓄積が認められた。このことは、赤痢菌だけではなく、サルモネラ菌、A 群連鎖球菌などの病原細菌、脱分極したミトコンドリアや変性タンパク質からなる凝集体を選択的に認識するオートファジーにも Tecpr1 が関与することを示しており、Tecpr1 は選択的オートファジーにおいて広く一般的に関与することを示唆していた。

(2) Tecpr1 ノックアウトマウスを用いた赤痢菌マウス感染モデルの開発

Tecpr1 ノックアウトマウスと C57BL/6 または BALB/c と 10 代バッククロスをおこない、これらのマウスを用いて赤痢菌易感染マウスモデルの開発を試みた。これらのマウスにストレプトマイシンを 1 週間投与することにより腸内フローラを改変し、 1×10^9 の赤痢菌野生株をゾンデで経口感染させた結果、WT と比較して Tecpr1 ノックアウトマウスは赤痢菌に関して易感染性になることを見出した。感染が認められた個体では赤痢菌を経口感染 24 時間後に体重減少、下痢、盲腸萎縮が認められた。易感染性になるメカニズムに関しては今後検討していく予定である。また、C57BL/6 とコンジェニック化をおこなった Tecpr1 ノックアウトマウスの表現型解析を理研バイオリソースセンターマウス表現型解析開発チームとの共同研究によりおこなっている。

(3) 赤痢菌感染により誘導される細胞死を抑制する新規エフェクターの作用機序解析

本研究の結果から、赤痢菌が上皮細胞へ感染すると、IL-1 β や IL-18 の分泌を伴い、Caspase-1 には依存しないパイロプトーシスが誘導されることが明らかになった。解析の結果、この新規パイロプトーシスは Caspase-4 に依存的に誘導され、赤痢菌のエフェクターOspC3 が Caspase-4 の活性を特異的に阻害することで抑制されることを見出した。そこで、OspC3 による Caspase-4 の活性阻害に対する作用機序に関して解析をおこなった。細胞内のカスパーゼ4は、限定分解によって CARD、p19 および p10 に切断され、p19-p10 の4量体が成熟体としてタンパク質分解活性を持つと考えられている。OspC3 と Caspase-4 の CARD、p19 および p10 との結合試験をおこなった結果、OspC3 は Caspase-4 の p19 と特異的に結合することが明らかになった。in vitro での p19-p10 二量体形阻害実験をおこなったところ、p19-p10 結合が OspC3 により特異的に阻害された。このことは OspC3 が Caspase-4 の p19 と結合することで、p19-p10 の多量体化による Caspase-4 の成熟を阻害することが示唆された。さらに OspC3 による Caspase-4 の阻害様式を詳細に解析した結果、OspC3 が Caspase-4 の活性ポケットを塞ぐことにより Caspase-4 の活性を阻害することが明らかになった。さらに、Caspase-4 依存的なパイロプトーシスはサルモネラ、腸管病原性大腸菌が上皮細胞へ感染する場合にも観察されことから、宿主の新規な生体防御反応であることが明らかになった。本研究の結果から、生体防御反応である上皮細胞における Caspase-4 依存的なパイロプトーシスに対して、赤痢菌が OspC3 を分泌して対抗するという、赤痢菌感染戦略の新たな局面を明らかにすることが出来た。

5. 主な発表論文等

(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〕(計 17 件)

- (1) Kobayashi, T., Ogawa, M., Sanada, T., Mimuro, H., Kim, M., Ashida, H., Akakura, R., Yoshida, M., Kawalec, M., Reichhart, J., Mizushima, T. & Sasakawa, C. A bacterial caspase inhibitor antagonizes inflammatory cell death and promotes epithelial infection. **Cell Host Microbe**, 査読有, 13:570-583. (2013), 10.1016/j.chom.2013.04.012
- (2) Fukumatsu, M., Ogawa, M., Arakawa, S., Suzuki, M., Nakayama, K., Shimizu, S., Kim, M., Mimuro, H. & Sasakawa, C. *Shigella* Targets

Epithelial Tricellular Junctions and Uses a Noncanonical Clathrin-Dependent Endocytic Pathway to Spread Between Cells. **Cell Host Microbe**, 査読有, 11:325-336. (2012), 10.1016/j.chom.2012.03.001.

- (3) Sanada, T., Kim, M., Mimuro, H., Suzuki, M., Ogawa, M., Oyama, A., Ashida, H., Kobayashi, T., Koyama, T., Nagai, S., Shibata, Y., Gohda, J., Inoue, J., Mizushima, T. & Sasakawa, C. The *Shigella flexneri* effector OspI deamidates UBC13 to dampen the inflammatory response. **Nature**, 査読有, 483:623-626. (2012), 10.1038/nature10894
- (4) Sanada, T., Kim, M., Mimuro, H., Ashida, H., Ogawa, M., Mizushima, T., Sasakawa, C. A bacterial effector targets the TRAF6-NF κ B pathway to modulate the acute inflammatory response to bacterial invasion of epithelial cells. **Virulence**, 査読有, 3:518-520 (2012), 10.4161/viru.21451
- (5) Fukumatsu, M., Ogawa, M., Kim, M., Mimuro, H., Sasakawa, C. Uptake of *Shigella*-containing pseudopodia by neighboring epithelial cells at tricellular junctions via non-canonical clathrin-dependent trafficking pathway. **Virulence**, 査読有, 3:515-517 (2012), 10.4161/viru.21740
- (6) Klionsky, DJ. et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. **Autophagy**, 査読有, 8: 445-544. (2012), 著者 1252 人中 804 番目, 10.4161/auto.19496
- (7) 小川道永、病原細菌を標的とした選択的オートファジーの分子メカニズム, **生物工学学会誌**, 査読無, 90:200. (2012), https://www.sbj.or.jp/wp-content/uploads/file/sbj/9004/9004_biomed_4.pdf
- (8) 小川道永、病原細菌を標的としたオートファジーにおける新規認識機構, **化学と生物**, 査読無, 50:160-162. (2012), http://www.jsbba.or.jp/pub/journal_kasei/kasei_contents/vol50_3_2012.html
- (9) 小川道永、細胞侵入性細菌のオートファジーによる認識機構, **炎症と免疫**, 査読無, 20 : 151-156. (2012)

- (10) 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**, 査読有, 9:376-389. (2011), 10.1016/j.chom.2011.04.010
- (11) Ogawa, M., Yoshikawa, Y., Mimuro, H., Hain, T., Chakraborty, T. & Sasakawa, C. Autophagy targeting of *Listeria monocytogenes* and the bacterial countermeasure. **Autophagy**, 査読有, 7:310-314. (2011), 10.4161/auto.7.3.14581
- (12) Ogawa, M., Mimuro, H., Yoshikawa, Y., Ashida, H. & Sasakawa, C. Manipulation of autophagy by bacteria for their own benefit. **Microbiol Immunol**, 査読有, 55:459-471. (2011), 10.1111/j.1348-0421.2011.00343.x
- (13) Ogawa, M. & Sasakawa, C. The role of Tecpr1 in selective autophagy as a cargo receptor. **Autophagy**, 査読有, 7:1389-91. (2011), 10.4161/auto.7.11.17151
- (14) Ashida, H., Ogawa, M., Kim, M., Mimuro, H. & Sasakawa, C. Bacteria and host interactions in the gut epithelial barrier. **Nat Chem Biol**, 査読有, 8:36-45. (2011), 10.1038/nchembio.741
- (15) Ashida, H., Mimuro, H., Ogawa, M., Kobayashi, T., Sanada, T., Kim, M. & Sasakawa, C. Host-pathogen interactions: Cell death and infection: A double-edged sword for host and pathogen survival. **J Cell Biol**, 査読有, 195:931-42. (2011), 10.1083/jcb.201108081
- (16) Ashida, H., Ogawa, M., Mimuro, H., Kobayashi, T., Sanada, T. & Sasakawa, C. *Shigella* are versatile mucosal pathogens that circumvent the host innate immune system. **Curr Opin Immunol**, 査読有, 23:448-55. (2011), 10.1016/j.coi.2011.06.001
- (17) 小川道永, 笹川千尋, 赤痢菌の自然免疫回避機構, **臨床免疫・アレルギー科**, 査読無, 56:600-608. (2011), <http://www.kahyo.com/item/M201111-565>

[学会発表] (計 20 件)

- ① 小川道永, Tecpr1 による選択的オートファジー認識機構、第 86 回日本細菌学会総会、千葉(幕張)、2013 年 3 月 18 日
- ② 小林泰良, 小川道永, 真田貴人, 三室仁美, 笹川千尋, 赤痢菌の感染戦略～宿主細胞の感染性細胞死に抗うカスパーゼ阻害エフェクター～、第 86 回日本細菌学会総会、千葉(幕張)、2013 年 3 月 19 日
- ③ 小川道永, 病原細菌と宿主との攻防～感染生物学のススメ～、第 35 回日本分子生物学会年会、福岡国際会議場、2012 年 12 月 13 日
- ④ 小林泰良, 小川道永, 三室仁美, 笹川千尋, 赤痢菌の感染戦略～宿主細胞の炎症性細胞死に抗うカスパーゼ阻害エフェクター～、第 35 回日本分子生物学会年会、福岡国際会議場、2012 年 12 月 12 日
- ⑤ 真田貴人、Kim Minsoo、三室仁美、鈴木仁人、小川道永、小山晃穂、芦田浩、小林泰良、小山智洋、長井伸也、柴田佑里、合田仁、井上純一郎、水島恒裕、笹川千尋、赤痢菌 III 型分泌 OspI による炎症抑制機構の新規メカニズムの解明、第 95 回日本細菌学会関東支部総会、東京(お台場)、2012 年 10 月 11 日
- ⑥ 小林泰良、小川道永、三室仁美、笹川千尋、赤痢菌の上皮細胞内生存戦略としてのパイロプトーシス抑制機構、第 95 回日本細菌学会関東支部総会、東京(お台場)、2012 年 10 月 11 日
- ⑦ 小川道永、Selective autophagy for intracellular bacteria、11th Korea-Japan International Symposium on Microbiology (XI-KJISM), Buyeo, Korea, September 13-14, 2012
- ⑧ 小川道永、笹川千尋、Tecpr1 in *Shigella*-selective autophagy、第 85 回日本細菌学会総会、長崎、2012 年 3 月 27 日
- ⑨ 小林泰良、小川道永、笹川千尋、A bacterial effector hijacks a novel Caspase-4 dependent epithelial cell death pathway、第 85 回日本細菌学会総会、長崎、2012 年 3 月 28 日
- ⑩ 真田貴人、キムミンソ、三室仁美、鈴木仁人、小山明穂、芦田浩、小川道永、井上純一郎、水島恒裕、笹川千尋、A bacterial effector deamidates Ubc13 to dampen the inflammatory response、第 85 回日本細菌学会総会、長崎、2012 年 3 月 28 日
- ⑪ 福松真、小川道永、三室仁美、笹川千尋、Intercellular spreading of *Shigella flexneri* in mammalian cells、第 85

回日本細菌学会総会、長崎、2012年3月28日

- ⑫ 小川道永、Autophagy and bacterial infection、2nd International symposium, Microbes For Health, パリ, 2011年12月1日
- ⑬ 小川道永、病原細菌としたオートファジー認識機構と病原細菌によるその回避機構、第94回細菌学会関東支部総会、東京、2011年10月7日
- ⑭ 小林泰良、小川道永、笹川千尋、赤痢菌のタイプIIIエフェクターによるパイロプトーシス回避機構、第94回細菌学会関東支部総会、東京、2011年10月6日
- ⑮ 福松真、小川道永、三室仁美、笹川千尋、赤痢菌における細胞間拡散機構、第94回細菌学会関東支部総会、東京、2011年10月6日
- ⑯ 小林泰良、小川道永、笹川千尋、*Shigella flexneri* hijack Caspase-4 to evade Pyroptosis、IMSUT/RCAST - Chiba University Global COE Joint Retreat 2011、2011年9月17日 大磯
- ⑰ 福松真、小川道永、三室仁美、笹川千尋、Intercellular spreading of *Shigella flexneri* in mammalian cells、IMSUT/RCAST-Chiba University Global COE Joint Retreat 2011、2011年9月17日 大磯
- ⑱ 小川道永、Autophagy and bacterial infection、IUMS2011、札幌、2011年9月8日
- ⑲ 小川道永、笹川千尋、The role of Tecpr1-depedent Selective autophagic pathway in targeting bacterial pathogens、IUMS2011、札幌、2011年9月8日
- ⑳ 福松真、小川道永、鈴木仁人、三室仁美、笹川千尋、Intercellular spreading of *Shigella flexneri* in mammalian cells、IUMS2011、札幌、2011年9月8日

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等
<http://first.lifesciencedb.jp/archives/2966>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小川道永 (MICHINAGA OGAWA)
国立感染症研究所・細菌第一部・室長
研究者番号：80361624

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：