

プレス通知資料（研究成果）



国立大学法人
東京医科歯科大学



CHIBA
UNIVERSITY

報道関係各位

平成29年12月4日

国立大学法人 東京医科歯科大学

国立大学法人 千葉大学

「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」 — 炎症応答を乗っ取る赤痢菌のユニークな感染戦略 —

【ポイント】

- インフラマソーム^{*1}の活性化は、自然免疫の異物認識とその免疫応答に重要であり、自己炎症性疾患に深く関わります。本研究で cellular inhibitor of apoptosis protein 1 および 2 (cIAP1、cIAP2) が、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ことを発見しました。
- グロムリン^{*2}(GLMN) が cIAP1 と cIAP2 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ました。
- 赤痢菌の分泌するタンパク質 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りました。
- この成果は、炎症性腸疾患や痛風など、インフラマソームの暴走が原因となって引き起こされる自己炎症性疾患に対する新規治療法につながることを期待されます。

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 細菌感染制御学分野の鈴木敏彦教授と鈴木志穂助教、千葉大学 真菌医学研究センターの笹川千尋センター長を中心とする研究グループは、東京大学 医科学研究所、兵庫県立大学、大阪大学 微生物病研究所との共同研究で、グロムリン(GLMN) と cellular inhibitor of apoptosis protein 1 及び 2 (cIAP1、cIAP2)が、細菌感染等の刺激により引き起こされるインフラマソーム活性をコントロールする分子機構を明らかにしました。この研究は、文部科学省科学研究費補助金特別推進研究の研究課題「病原細菌の自然免疫克服戦略の解明とその応用（研究代表者 笹川千尋）」より派生した研究プロジェクトとして実施され、文部科学省科学研究費補助金、武田科学振興財団、アステラス病態代謝研究会、加藤記念バイオサイエンス振興財団、ヤクルト中央研究所、日生研、ならび

に東京大学医科学研究所共同利用・共同研究拠点等の支援のもとで行われたもので、その研究成果は、国際科学誌 EMBO Reports に、2017 年 12 月 1 日午前 0 時(日本時間)にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

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。特に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。一方で、インフラマソームは、病原体の感染に対する免疫応答の誘導にて重要な役割を担う。病原細菌が侵入すると、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、最終的に強い免疫防御応答を引き起こす。サルモネラ菌や赤痢菌などの病原細菌では、NLR (the nucleotide-binding oligomerization domain[NOD]-like receptor) のうちの1つである NLRC4 (NLR family CARD domain containing 4) が鞭毛構成タンパク質であるフラジェリンや病原性エフェクターを分泌する T3SS (3型分泌装置) の inner rod protein を特異的に認識し、NLRC4 インフラマソームの活性化を引き起こすことが知られている。NLRP3 インフラマソームは SiO₂ や Alum、MSU(尿酸)などの微小な結晶や ATP、コレステロール結晶、細菌毒素等を認識して活性化し、また AIM2 インフラマソームは病原体由来等の外来性の核酸を認識して活性化することが知られている。平時にはインフラマソームの活性を、正と負に亢進・抑制する制御因子が存在することにより生体恒常性が維持されている。

我々のこれまでの研究において、インフラマソームの活性化に影響する分子として GLMN を特定した。しかし GLMN とインフラマソーム構成タンパク質群との間に直接的な相互作用が認められず、活性制御に関わる詳細な分子メカニズムはわかっていなかった。

【研究成果の概要】

本研究では、cIAPs-siRNA ノックダウン解析および CRISPR-Cas9 システムにより作出した cIAPs-KO マクロファージの解析の結果、インフラマソームの活性化に cIAP1 と cIAP2 の発現が重要であることを明らかにした。マクロファージ内では GLMN と cIAP が共局在しており、さらに GST-pulldown 法により GLMN が cIAP1 と cIAP2 の RING domain に特異的に結合することを明らかにした。また、cIAPs-GLMN 間相互作用には cIAPs RING domain に位置するセリン残基が重要であることを特定し、同時に、GLMN が結合することにより cIAP の自己ユビキチン化を阻害して、cIAP がもつ E3 ubiquitin ligase 活性を抑制していることを見出した。更に GLMN-siRNA ノックダウン解析の結果、GLMN がインフラマソームの負の制御因子として機能することを明らかにした。赤痢菌は III 型分泌機構から E3 ubiquitin ligase 活性をもつエフェクタータンパク質 IpaH7.8 を分泌し、インフラマソームの活性化およびその結果引き起こされるマクロファージ細胞死(パイロトーシス)誘導を激化させる。パイロトーシスの亢進と菌体増殖との間には相関性があり、本研究に

より得られた成果は、自らの感染促進のために宿主に対して激しい炎症応答を誘導する赤痢菌特有のユニークな感染戦略を示唆している。

【研究成果の意義】

インフラマソーム活性の制御機構の破綻は、様々な自己炎症性疾患の原因となることが知られている。インフラマソーム活性が低下し過ぎると病原体感染に対する免疫応答が正常に機能しなくなるが、逆にインフラマソームの慢性的な活性化は潰瘍性大腸炎・クローン病などの炎症性腸疾患や痛風を引き起こす原因となる。炎症性腸疾患は厚生労働省の定める特定難治性疾患のうちの1つであり、現状では未だ完治させる治療法が確立されていない。これらの自己炎症性疾患に有効な治療法を見出すために、インフラマソーム活性を効率的にコントロールする方法及び分子標的の探索が重要であり、そのためにもインフラマソーム活性を制御する分子メカニズムの全容解明が喫緊の課題である。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。

【用語解説】

*1 インフラマソーム

複数のタンパク質からなるタンパク質複合体であり、自然免疫による炎症応答の誘導において重要な役割を担っている。細胞質に存在する病原体認識センサータンパク質群NLRs (NLRP3、NLRC4、AIM2などが含まれる) が、細胞内の病原微生物や尿酸結晶などの異物を danger signal として認識し、その結果、Caspase1が活性化される。活性型Caspase1は炎症性サイトカインであるIL-1 β やIL-18 の成熟化を誘導し、活性型の炎症性サイトカインが細胞外に分泌されることで炎症応答が誘導される。

*2 グロムリン

家族性の良性腫瘍であるグロムス腫瘍 (Glomus tumor) やグロムス血管腫 (Glomangioma) の原因遺伝子として特定される。近年、E3 ubiquitin ligase の阻害作用をもつことが報告されている。

【論文情報】

掲載誌: EMBO Reports

論文タイトル: *Shigella* hijacks the glomulin-cIAPs-inflammasome axis to promote inflammation.

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科
細菌感染制御学分野 鈴木敏彦（スズキトシヒコ）
鈴木志穂（スズキシホ）

TEL:03-5803-4166 FAX:03-5803-0409

E-mail: ss.bact@tmd.ac.jp

千葉大学 真菌医学研究センター

笹川千尋（ササカワチヒロ）

TEL:043-222-7171 FAX:043-226-2486

E-mail: sasakawa@ims.u-tokyo.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp

千葉大学 企画総務部渉外企画課広報室広報係

〒263-8522 千葉県千葉市稲毛区弥生町 1-33

TEL:043-290-2018 FAX:043-284-2550

E-mail: koho-hp@office.chiba-u.jp