

生物系

細菌感染の分子機構研究からみえる
新規抗感染症薬のターゲット

大学院薬学研究院・准教授 高屋 明子



研究の背景

微生物によって引き起こされる感染症は、21世紀に入ってもなお人類が克服すべき課題の一つです。細菌感染症の治療には抗菌薬（抗生物質）が使用されていますが、多くの抗菌薬に対して耐性を獲得した多剤耐性菌の出現などは、私達にとって新たな脅威となっています。感染症克服に向けた新しい抗感染症薬やワクチン開発には、病原体と宿主との二つの生体間で生じる複雑な生命現象を分子レベルで理解することが重要です。私達は細胞内寄生菌であるサルモネラを用いて、病原体と宿主との分子間相互作用機構について研究を進めています。

研究の成果

マクロファージは感染初期の生体防御で働く貪食細胞で、体内に侵入した異物を細胞内に取り込み、特殊な環境下で消化酵素を働かせることにより異物を消化します。しかしながら、サルモネラはこのマクロファージ内で生存・増殖することで病原性を発揮します。私達は、サルモネラがマクロファージ内環境に応じてAAA⁺プロテアーゼの産生を調節することで、SPIIと呼ばれる3型分泌機構（図A）の量を制御し、マクロファージ細胞死誘導制御を介して病原性発現に関与することを明らかにしてきました。SPIIはエフェクターと呼ばれる病原因子を宿主の細胞内に直接送り込むことで宿主機能をハイジャックし、サルモネラに都合のよい環境に変化させます（図B）。私達は、バイオインフォマティク

スと分子遺伝学・生化学的手法を組み合わせることにより、マクロファージ細胞死に関わる新たなサルモネラエフェクターを同定し、サルモネラによるマクロファージ細胞死誘導、更には炎症反応誘導の分子メカニズム解明に迫っています。

今後の展望

私達はAAA⁺プロテアーゼがサルモネラに限らず、多くの病原細菌において病原因子産生制御に関与することを明らかにしています。また、多くのエフェクターの機能も病原細菌間で保存されています。従って、これらが新たな抗菌薬のターゲットになることを期待しています。

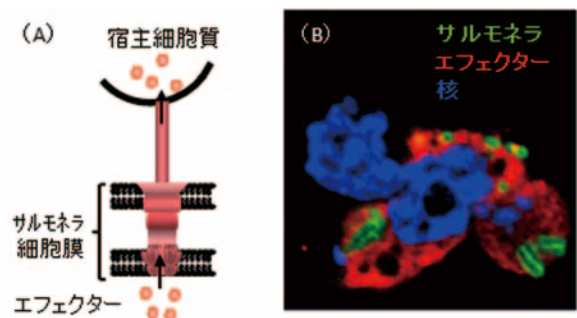


図 (A) 3型分泌機構の模式図

(B) サルモネラ感染マクロファージ。サルモネラ（緑）から宿主細胞質にエフェクター（赤）が分泌されたことがわかる。

【支援を受けた科研費等】

- 平成16～18年度 若手研究 (B) 「Lonプロテアーゼによる緑膿菌のタイプⅢ病原蛋白分泌機構の制御に関する研究」
- 平成19～21年度 若手研究 (B) 「サルモネラのマクロファージアポトーシス誘導と宿主免疫応答」
- 平成23～25年度 若手研究 (A) 「サルモネラエフェクターによるカスパーゼ-8の非アポトーシス活性制御の解明」
- 平成26～27年度 挑戦的萌芽研究 「ゼブラフィッシュ感染モデルを用いた病原細菌リボソーム修飾の意義解明」

【掲載された学術雑誌】

Mol. Microbiol. 2012, 83: 1268, *BMC Bioinformatic.* 2011, 14: 442, *J. Bacteriol.* 2011, 157: 3094, *J. Bacteriol.* 2010, 192: 5645