



2022 年 2 月 24 日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

感染症を悪化させる免疫応答の仕組みを解明 —新たな感染症治療法開発への手がかり—

慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室の原英樹特任准教授、金沢大学がん進展制御研究所免疫炎症制御研究分野土屋晃介准教授、京都大学光山正雄名誉教授、米国ミシガン大学医学部病理学講座 Gabriel Núñez 教授らの国際共同研究チームは、感染症を重症化させる免疫応答の仕組みと毒素産生の関連性を解明しました。この基礎研究の成果は、抗菌薬など既存の感染治療法に代わる新たな治療法の開発につながることで期待されます。

一般的には免疫応答は感染防御に働くと考えられていますが、近年の研究から黄色ブドウ球菌や細胞内寄生菌などの病原細菌および新型コロナウイルスによる感染症を悪化させる炎症応答が存在することが明らかとなってきました。この炎症応答は病原性を示す微生物が感染したときに強く誘発されますが、その仕組みは詳しくわかっていませんでした。

今回研究チームは、代表的な細胞内寄生菌であるリステリア（注 1）を用いて、病原毒素が細胞膜と相互作用する際にリン酸化酵素を活性化することでインフラマソーム（注 2）とよばれる炎症応答を亢進することを見つけました（図 1）。さらに、この炎症促進活性が本毒素内の 1 つのアミノ酸で制御されており、そのアミノ酸に変異を加えるだけで菌はインフラマソームを活性化できなくなり病原性が消失することを突き止めました。

本研究成果は、2022 年 2 月 22 日（米国東部標準時）に国際学術雑誌『Cell Reports』のオンライン版に掲載されました。

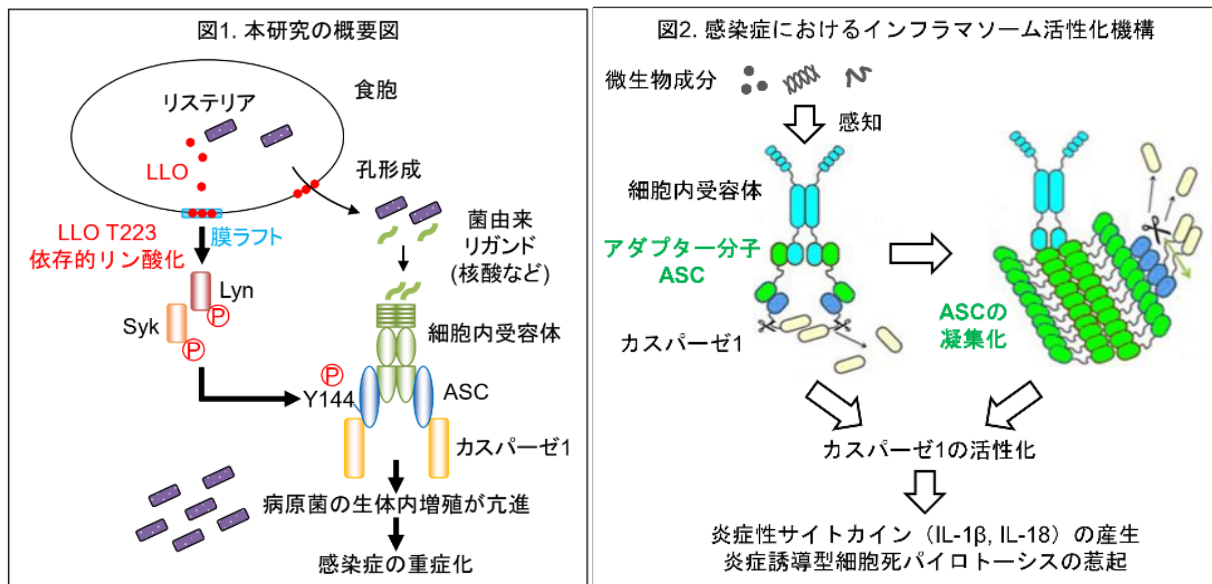
1. 研究の背景と概要

病原微生物などの外敵が生体に侵入すると、私たちの体内ではさまざまな受容体を駆使して微生物を認識し免疫応答を活性化させます。免疫応答には微生物の排除に機能するものや感染病態を増悪化させるものが混在しています。その重要なカギを握るのが免疫応答の一端を担うインフラマソームです。

異物認識受容体は細胞外および細胞内に発現しており、一部の細胞内受容体はインフラマソームとよばれるタンパク複合体を形成することでタンパク分解酵素であるカスパーゼ 1 を活性化させます（図 2）。感染症などの病的なインフラマソームの活性化においてはアダプター分子 ASC（注 3）の凝集化が観察されることが多く、この ASC 凝集体は効率的にカスパーゼ 1 を活性化させるプラットフォームとして機能します。活性型カスパーゼ 1 は、炎症性サ

イトカインであるインターロイキン 18 (IL-18) やインターロイキン 18 (IL-18) の産生を促すとともに、自然免疫系における細胞外および細胞内恒常性の乱れによって引き起こされる炎症誘導性の細胞死パイロトーシスを誘発することで炎症を周囲に拡大させます。

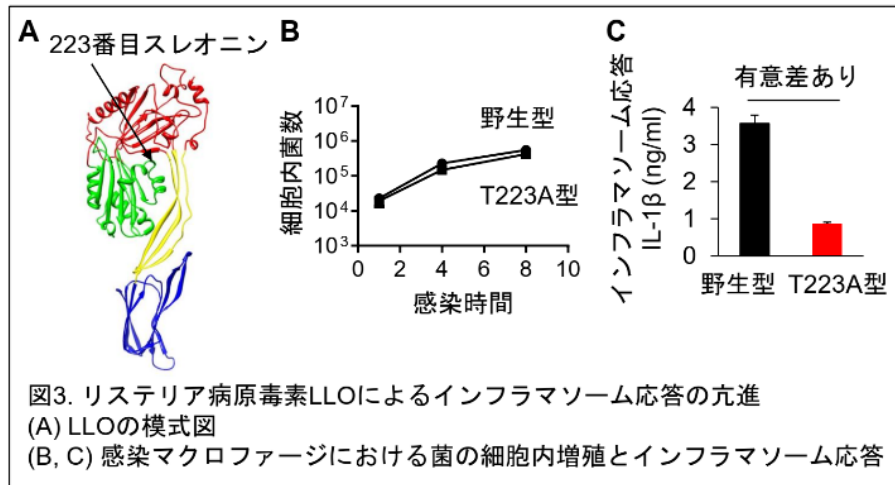
黄色ブドウ球菌やリステリア、セレウス菌などの病原性微生物や新型コロナウイルスなどが感染するとインフラマソームが活性化し感染症が重症化することが最近の研究で明らかとなりましたが、病原微生物がインフラマソーム応答を強く誘発する仕組みは詳しくわかっていませんでした。



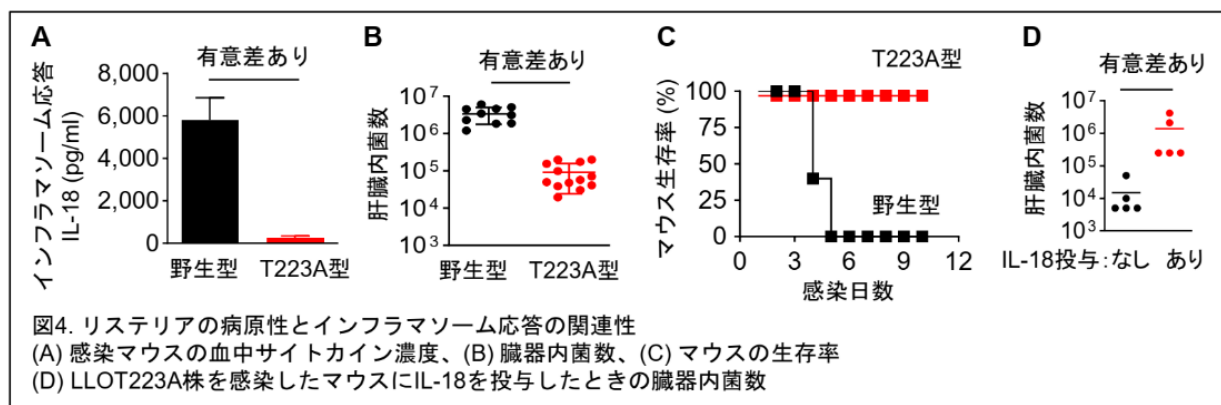
2. 研究の成果

今回の研究により、リステリアなどの病原微生物が産生する病原毒素はインフラマソーム応答を促進させることで病原性に加担しているという新たな病態形成の仕組みが明らかとなりました。これまで、なぜ非病原微生物と比較して病原微生物がインフラマソーム応答を強く活性化するのか詳しいメカニズムは不明でしたが、今回の研究により病原毒素がインフラマソーム応答を介して病原性に関与していることが判明しました (図 1)。

リステリア感染で誘導されるインフラマソーム応答には病原毒素であるリステリオリシン O (LLO) が大変重要な役割を果たします。インフラマソームの活性化における病原毒素の役割を解明する目的で、本活性における LLO の責任領域を絞り込んだところ、223 番目のスレオニンがインフラマソーム応答の亢進に必須であることを突き止めました (図 3)。その分子機序を調べたところ、LLO が細胞膜と相互作用する際に脂質ラフト (注 4) に集積することでリン酸化酵素である Lyn および Syk を介してインフラマソームアダプター分子 ASC の 144 番目チロシンをリン酸化していることが明らかとなりました。ASC の 144 番目チロシンのリン酸化修飾は ASC の凝集化を制御していることから、病原菌が産生する LLO のような病原毒素がインフラマソーム応答に関わるシグナル伝達の活性化を増長することが、感染症におけるインフラマソームの活性化に重要なイベントであることが判明しました。



次に、病原毒素によるインフラマソーム応答の亢進が感染病態にどのように影響するのか検証しました。LLO の 223 番目のスレオニンアラニンに置換したリステリア変異株 (LLO T223A 株) をマクロファージに感染させると野生型 LLO を発現するリステリアと比較してインフラマソーム応答が減弱することから (図 3)、LLO T223A 株をマウスに全身感染させました。その結果、マクロファージの実験結果と同様に、LLO 野生型のリステリアと比較すると LLO T223A 型を感染させたマウスではインフラマソーム応答が減弱していました (図 4)。それにより、LLO 野生型のリステリアを感染させると臓器内で菌が増殖し、全頭のマウスが死亡しました。一方で、LLO T223A 型のリステリアを感染させたマウスでは菌の増殖が低下し全頭が生存しました (図 4)。そこで、図 4A において産生の低下がみられた IL-18 を LLO T223A 型リステリアを感染させたマウスに投与したところ、臓器内菌数の増加が認められました (図 4D)。このことから、インフラマソーム応答が活性化するとリステリアの生体内増殖が加速し、感染病態の悪化を招くことがわかりました。



3. 研究の意義・今後の展開

今回の研究により、病原微生物が産生する病原因子がインフラマソーム応答を亢進することで病原性を惹起していることが明らかとなりました。これはインフラマソーム応答を抑制することで感染病態を改善できることを意味しています。

薬剤耐性菌や新型コロナウイルスが世界的に蔓延している状況下で、既存の抗菌薬や抗ウイルス薬とは作用機序の異なる治療薬の開発が望まれています。今回の研究成果は、病原因子がインフラマソームを介して感染病態を重症化させる炎症応答を誘導していること、また、そのインフラマソーム応答を抑制することで、これまでになかった新しいコンセプトの治療法が確立できる可能性を示唆しています。今後、このコンセプトをもとにインフラマソーム阻害

薬の開発や橋渡し研究、臨床研究を行うことで、昨今の感染症問題を打破する新規治療法が開発されることが期待されます。

4. 特記事項

本研究は JSPS 科研費 (JP20H03489、JP20K21490)、特定非営利活動法人日本免疫学会「きぼう」プロジェクト免疫学若手研究者自立支援研究助成金、公益財団法人セコム科学技術振興財団研究助成金、公益財団法人日本ワックスマン財団研究助成金、一般財団法人化学及血清療法研究所研究助成金、公益財団法人武田科学振興財団生命科学研究助成、米国国立衛生研究所グラント (R37 A1 063331 16) の支援によって行われました。

5. 論文

英文タイトル : *Listeria Toxin Promotes Phosphorylation of the Inflammasome Adaptor ASC through Lyn and Syk to Exacerbate Pathogen Expansion*

タイトル和訳: リステリア毒素は Lyn と Syk を介してインフラマソームアダプター分子 ASC のリン酸化を亢進することで感染症を重症化させる

著者名 : Yuko Tanishita, Hisateru Sekiya, Naohiro Inohara, Kohsuke Tsuchiya, Masao Mitsuyama, Gabriel Núñez, Hideki Hara

掲載誌 : Cell Reports (オンライン版)

DOI : 10.1016/j.celrep.2022.110414

【用語解説】

- (注 1) リステリア : 代表的な細胞内寄生菌である *Listeria monocytogenes* (リステリア・モノサイトゲネス)。リステリア症の原因菌であり、病原毒素であるリステリオリン O (LLO) を産生する。食品への混入によるアウトブレイクが欧米を中心に散発的に起こっており、致死率は 20% を超える。
- (注 2) インフラマソーム : 細胞内受容体、アダプター分子 ASC、タンパク分解酵素カスパーゼ 1 を基本とするタンパク複合体。インフラマソーム形成が可能な細胞内受容体はこれまでに 7 種類同定されている。
- (注 3) ASC : apoptosis-associated speck-like protein containing caspase recruitment domain の略称。さまざまな細胞内受容体とカスパーゼ 1 の相互作用を橋渡しすることでインフラマソーム応答の中核的な役割を果たす。
- (注 4) 脂質ラフト : 膜マイクロドメインの一種で、脂質に富んだ膜上領域。膜タンパク質などが集積していることからシグナル伝達など起点となる重要な役割を持つ。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室

特任准教授 原 英樹（はら ひでき）

TEL：03-5363-3483 FAX：03-5360-1508 E-mail：hhara@keio.jp

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚・奈良

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612 E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。