

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：病原細菌の粘膜感染と宿主免疫反応抑制機構の解明とその応用

2. 研究代表者名：笹川 千尋（東京大学医科学研究所 教授）

### 3. 研究概要

本研究では、赤痢菌をモデルとして粘膜病原細菌の腸粘膜バリアーへの感染における普遍的な感染現象を発見するとともに、その知見を赤痢ワクチンや感染動物モデルの開発へ応用することを目的とした。本研究では、細胞生物学的手法を基盤に、赤痢菌の腸上皮細胞への侵入および定着に関わる菌と宿主因子の関係を解明した。またそれら因子の感染に果たす役割を、動物モデルを駆使して解明した。また赤痢菌の感染にともない発動される生体防御・自然免疫を抑制・回避に必要な細菌の因子を同定し、それら因子の感染におけるオートファジー回避、および炎症応答抑制における役割を明らかにした。さらに、赤痢菌のマクロファージ感染により誘導される細胞死に新規な機構が介在することを示すとともに、この知見を利用して弱毒化赤痢ワクチンを作成した。

### 4. 中間評価結果

#### 4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

本研究は、赤痢菌をモデルとして、粘膜病原細菌の感染システムおよび感染過程を、細胞、組織および個体レベルの各々で明らかにすることを目的とした。同時にこれらの知見を利用して、赤痢弱毒ワクチンおよび感染モデル動物の開発を行った。研究は、当初の計画以上の進捗を示しており、特に、赤痢菌の侵入機構の分子レベルの研究は世界をリードするものであり、今後の発展に注目したい。

#### 4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

赤痢菌の上皮細胞侵入の開始に中心的な役割を果たす菌と宿主の各々の因子を同定しその機能を解明した。今後、この知見をもとに本菌の細胞侵入の全過程のメカニズムが解明されることが期待される。また、赤痢菌の宿主細胞内生存戦略の一端として本研究で見いだされたオートファジーの回避に関与する新規な宿主因子を同定した。当該因子を通じてオートファジーによる菌の認識機構が解明されることを期待したい。さらに、本研究では炎症・免疫の抑制に関与するロイシンリッチなモチーフを有する一群のエフェクターを同定した。今後はこれらエフェクターの役割の解明を通じて、病原細菌の自然免疫回避戦略の全容が解明されることを期待したい。

#### 4-3. 今後の研究に向けて

分子、細胞レベルで細菌の腸粘膜への感染成立機構を解明し、得られた知見を細菌性赤痢予防のための感染動物モデル開発や新たな弱毒ワクチンの開発につながるよう、予定された研究計画を遂行し発展させて欲しい。

#### 4-4. 戦略目標に向けての展望

毒素が主体となる毒素性細菌と異なり、炎症および細胞侵入が病原性の主体となる赤痢菌をはじめとする粘膜病原細菌では、感染過程も複雑で必要な病原因子も多数であり、副作用の少ない弱毒ワクチンを開発することは、これまで困難と見なされてきた。しかし、本研究では、赤痢菌の腸管への侵入機構という難しい問題を分子レベルで見事に解明し、感染機構に関与する因子を続々と発見している。今後、これらの病原因子の感染に

おける役割を詳細に解明し、赤痢弱毒ワクチン、抗菌薬ならびに感染モデル動物の開発につなげてゆくことを期待したい。本研究では、これまでに得られた情報を基に、新規な赤痢弱毒ワクチンを作成したが、まだマウスモデルでその有効性を検証したにすぎず、今後戦略目標である先進治療技術の創製につながるような成果に発展させて欲しい。

#### 4-5. 総合的評価

赤痢菌を中心とした病原細菌の感染機構(細胞侵入、移動)、免疫抑制機構に関与する因子を続々と発見し、その機構を明らかにした。赤痢菌の腸管への侵入機構という難しい問題を分子レベルで見事に解明しつつあることは大いに評価される。また、オートファジーと赤痢菌との関連、赤痢菌による自然回避機構の研究は、細菌学分野で最もホットな領域であり、笹川らの研究は極めて優れている。

低炎症性弱毒赤痢ワクチンを見出しており、今後、さらに動物モデルでの解析やワクチン開発につながることを期待したい。同時に、赤痢菌の研究の結果を、さらに他の細菌にも応用して侵入過程、免疫回避過程を解析して欲しい。