

「免疫難病・感染症等の先進医療技術」

平成15年度採択研究代表者

笹川 千尋

(東京大学医科学研究所 教授)

「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」

1. 研究実施の概要

赤痢菌を始めとする粘膜病原細菌が引き起こす下痢疾患により、開発途上国では毎年多くの人命が失われている。赤痢は大腸粘膜のM細胞から粘膜下へ侵入し、マクロファージへ感染し細胞を破壊して周囲の吸収上皮細胞へ侵入する。菌の感染に应答して宿主から炎症免疫反応が誘起され、最終的に炎症性下痢を引き起こす。本プロジェクトでは、感染に必要な一群の赤痢菌エフェクター蛋白質群を同定し、それらの分泌動態、細胞内極在および標的宿主因子との相互作用を解明し、本菌の粘膜感染現象を分子レベルで明らかにする。また同時に、炎症免疫反応に干渉すると推定されるエフェクター分子群を同定し、本菌の示す炎症免疫抑制性が、感染成立にいかなる役割を果たすかを解明する。これらの知見を基に、安全な赤痢ワクチン等、新しい治療・制御法の確立を目指す。本年度の研究により、感染に伴い菌から宿主細胞へ分泌されるエフェクターの一部 (IpgB1、IcsB) が、上皮細胞侵入の促進およびオートファジーによる食菌回避に中心的な役割を果たしていることが明らかとなった。一方、炎症反応の干渉には、本菌が上皮細胞内で分泌するロイシンリッチリピートなエフェクターの一つIpaH9.8が重要な役割を果たしていることが示された。IpaH9.8は上皮細胞の核内へ移行後、スプライシング反応を司るU2AF35に特異的に結合し、IKKi遺伝子抑制を介して一連の炎症性サイトカイン (IL-6, IL-1 β , TNF α , RANTES) の産生を抑制することが明らかとなった。これらの結果を踏まえ、次年度は本菌の上皮細胞侵入、細胞内のオートファジー回避、および炎症反応抑制現象に関わるエフェクターと宿主因子の相互作用を分子レベルで解明する。また、本菌のM細胞への親和性およびマクロファージ細胞死誘導機構を細胞、組織、個体レベルで解明する。

2. 研究実施体制

笹川千尋グループ (東京大学医科学研究所、教授)

①研究分担グループ長：笹川千尋グループ (東京大学医科学研究所、教授)

②研究項目：赤痢菌の感染におけるエフェクター機能の役割の研究

免疫抑制に関わるエフェクターの研究

赤痢菌感受性マウスの開発とその応用

赤痢菌のマクロファージ細胞死誘導機構の解明とその応用