助成番号　210669	５－２

研 究 成 果 報 告 書

研究テーマ（和文）	炎症病態を重症化させる分子機構の解明と応用		
研究テーマ（英文）	Elucidation of molecular mechanisms that cause severe inflammatory pathology and its application		
研究期間	2021年 ～ 2022年	研究機関名　慶應義塾大学	
研究代表者	氏名（漢字）	原　英樹	
	氏名（カタカナ）	ハラ ヒデキ	
	氏名（英文）	HARA HIDEKI	
	所属機関・職名	慶應義塾大学医学部微生物学免疫学教室・特任准教授	
共同研究者（１名をこえる場合は、別紙追加用紙へ）	氏名（漢字）	Gabriel Nunez	
	氏名（カタカナ）	ガブリエル ニュネツ	
	氏名（英文）	Gabriel Nunez	
	所属機関・職名	ミシガン大学医学部病理学講座・教授	

概要　（600 字～800 字程度にまとめてください。）

異物認識機構であるインフラマソームは細胞内で形成されるタンパク複合体であり、主に細胞内受容体、アダプター分子 ASC、タンパク分解酵素カスパーゼ 1 から構成される。細胞内受容体が微生物成分などの異物を認識することでインフラマソーム形成を介してカスパーゼ 1 を活性化する。活性型カスパーゼ 1 は炎症性サイトカインである IL-1β や IL-18 の産生や炎症性細胞死パイロトーシスを誘導する。腸管などでは腸内細菌の代謝産物などがインフラマソーム応答を誘導することで臓器のメンテナンスに寄与しているが、リステリアや黄色ブドウ球菌などの病原体が感染した場合は IL-18 などの産生が著しく上昇しパイロトーシスによる細胞死が多く観察される。しかしながら、常在菌と病原菌によるインフラマソーム応答の差異は明確に解析されていない。そこで本研究では、病原菌がどのような分子機序でインフラマソーム応答を著しく上昇させているのか解析を行った。

病原菌として黄色ブドウ球菌やリステリアをマクロファージに感染させたところ、非病原菌と比較して IL-1β や IL-18 の産生が顕著に上昇した。そこでインフラマソーム関連分子の細胞内局在を調べたところ、黄色ブドウ球菌やリステリアを感染させると ASC が凝集体を形成することが判明した。この ASC 凝集体は Nigericin や poly(dA:dT)などのケミカルリガンドでインフラマソーム応答を誘導させた場合に観察されるが、同様の高次構造体が病原菌感染時にも観察されることが判明した。また、ASC の凝集化に関わるシグナル分子を検討したところ、黄色ブドウ球菌感染マクロファージでは JNK やキナーゼ X といったリン酸化シグナルの活性化が必要であることが判明した。以上の結果から、病原体感染は複数のリン酸化酵素を活性化することで ASC の凝集化を促し、インフラマソームを介した炎症応答を増強していることが判明した。

発表文献 （この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）

雑誌	論文課題	該当なし				
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名	該当なし				
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	

英文抄録 （100 語～200 語程度にまとめてください。）

The inflammasome, a pattern-recognition system, is a protein complex composed of an intracellular receptor, the adaptor ASC, and the cysteine protease caspase-1. Activation of inflammasomes induces the production of inflammatory cytokines, IL-1β and IL-18, and inflammatory cell death pyroptosis. In the intestinal tract, metabolites of commensal bacteria induce inflammasome activation for organ maintenance. In contrast, pathogen infections, such as Listeria monocytogenes and Staphylococcus aureus, induce robust IL-18 production and pyroptosis. However, a molecular difference between them has not been clarified. In this study, we analyzed the molecular mechanisms by which the inflammasome response is markedly elevated in pathogenic bacteria infection.
Macrophages infected with Staphylococcus aureus or Listeria monocytogenes produced a high level of IL-1β and IL-18 compared to non-pathogenic bacteria infection. In addition, we found that ASC forms aggregate in macrophages infected with these pathogens. The ASC aggregates are observed in macrophages stimulated with nigericin or poly(dA:dT), a chemical ligand to activate the inflammasome. Furthermore, ASC was phosphorylated after aggregation through JNK and kinase X in macrophages infected with Staphylococcus aureus. These results indicate that pathogen infection promotes ASC aggregation through multiple kinases to promote inflammasome-mediated inflammatory responses.

研究代表者名　　原　英樹

共同研究者	氏名	（漢字）	伊藤美菜子
		（カタカナ）	イトウミナコ
		（英文）	ITO MINAKO
	所属機関・職名		九州大学生体防御医学研究所・准教授
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		