

令和 6 年度 共同研究報告書

|                                    |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |             |             |
|------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| 研究区分                               |       | 一般共同研究                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |             |             |
| 研究課題名                              |       | 感染症における異物認識システムの活性化機構と病態および癌化への影響                                                                                                                                                                                                                                                                                 |             |             |
| 新規・継続の別                            |       | 新規 ・ 継続                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |             |             |
| 研究代表者                              | 所属    | 旭川医科大学<br>感染症学講座微生物学分野                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 40 歳<br>以下○ | 35 歳<br>以下○ |
|                                    | 職名・氏名 | 教授・原 英樹                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |             |             |
| 研究分担者<br>(適宜行を追加して下さい)             | 所属    | 旭川医科大学<br>感染症学講座微生物学分野                                                                                                                                                                                                                                                                                            |             |             |
|                                    | 職名・氏名 | 助教・山内 肇                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |             |             |
|                                    | 所属    | 旭川医科大学<br>感染症学講座微生物学分野                                                                                                                                                                                                                                                                                            |             |             |
|                                    | 職名・氏名 | 助教・松田 泰幸                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |             |             |
| 受け入れ教員                             | 職名・氏名 | 高岡晃教                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |             |             |
| 概要<br>(100～150 字程度)                |       | 前年度に同定した NLRP4 によるインフラマソーム応答の抑制機構に加え、本年度は新たに Bruton's tyrosine kinase (Btk) 分子の機能を解析した。マウスマクロファージを用いた実験により、Btk が脳心筋炎ウイルス感染時のインフラマソーム機能の制御に重要な役割を果たすことを発見した。これらの知見は、感染防御における自然免疫応答が、正と負の制御因子によって制御されていることを示している。                                                                                                   |             |             |
| 研究目的<br>(300 字程度)                  |       | 病原体が感染すると急性および慢性的な炎症応答が誘発される。多くの炎症応答は感染防御に働く一方で、一部の炎症応答は病態の悪化や腫瘍化などを引き起こす。これらの炎症応答は病原体成分による異物認識受容体の活性化に端を発するが、近年の研究から炎症病態の悪性化に働く異物認識受容体はいくつかに限られることが明らかとなりつつある。そこで本研究では、異物認識受容体のなかでも細胞内に発現している分子に焦点を絞り、感染病態の重症化や癌化に導く炎症誘導機構を解明することを目的とする。本研究で病態悪化に関与する異物認識受容体やシグナル伝達経路を特定することで、これまでない着眼点の治療標的分子の発見につながる可能性を秘めている。 |             |             |
| 研究内容・成果<br>(1000 字程度・Web 会議の回数も記載) |       | 本研究ではこれまで病原体感染認識に関与する細胞内センサー分子の機能解析を進めてきた。昨年度は細胞内受容体 NLRP4 の欠損細胞を用いたヒトウイルス感染実験を行い、今年度はリステリア感染時のインフラマソーム活性化に関与することを明らかにしている Btk に着目し、ウイルス感染時におけるその役割を解析                                                                                                                                                            |             |             |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>した。</p> <p>本研究は遺伝子病制御研究所 分子生体防御分野 高岡晃教研究室との共同研究として進め、同研究室の BSL-2 施設でウイルス感染実験を行った。実験では、Btk 欠損マウスマクロファージを作製し、種々のウイルスを感染させインフラマソームの活性化について評価した。その中で、脳心筋炎ウイルス（EMCV）を感染させると、Btk 欠損マクロファージでは野生型細胞と比べて細胞死が顕著に抑制され、炎症性物質である IL-1β の産生も有意に低下することを見出した。これまでの知見で EMCV は NLRP3 インフラマソームを活性化することが知られているが、今回の結果は Btk が細菌感染だけでなくウイルス感染時の免疫応答でもインフラマソーム活性化の制御に重要な役割を担っていることを示している。さらに、Btk 欠損細胞では炎症性物質 TNFα の産生も低下していた。これは、Btk が NF-κB 経路を介して炎症性物質の産生を調節しており、感染時の免疫応答を複数の経路で制御していることを示唆している。</p> <p>私達は以前の研究で、Btk が細胞質内 DNA センサーである AIM2 インフラマソームの活性化に関与することを明らかにしている。今回の研究では、RNA ウイルスである EMCV に対する応答において Btk が重要な役割を果たすことを見出したが、このウイルス感染時に NLRP3 だけでなく AIM2 インフラマソームが関与するかについて今後詳細な解析が必要である。</p> <p>本研究により、Btk が EMCV 感染におけるインフラマソーム活性化の重要な調節因子として細胞死や炎症性物質の産生を制御することが明らかになった。これまで Btk は細菌感染への応答に重要とされてきたが、今回の研究でウイルス感染時にも重要な役割を果たすことが分かった。これらの発見は、感染防御の仕組みの理解を深めるだけでなく、将来的にウイルス感染症や炎症性疾患の新しい治療法の開発にもつながることが期待される。</p> |
| 成果 | <p>【学会報告】</p> <p>参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと<br/>該当なし</p> <p>【論文発表】</p> <p>著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと<br/>該当なし</p> <p>【新聞報道】</p> <p>該当なし</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |