

「病原性大腸菌感染における Effector-triggered immunity 発動機構とその制御機構の解明」

東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 准教授

芦田 浩

要旨

生体は感染早期に病原細菌の感染を感知し、炎症や細胞死をはじめとする自然免疫応答を誘導することで感染を効果的に阻止する。これに対し、多くの腸管病原菌は III 型分泌装置を通じて複数の病原因子（エフェクター）を宿主細胞内に分泌し、細胞機能をハイジャックすることで自然免疫応答を抑制する。一方、病原細菌エフェクターによる宿主細胞機能阻害は、別の自然免疫応答を誘導する引き金となる現象（Effector-triggered immunity）を引き起こし、「諸刃の剣」としての側面を有している。しかし、Effector-triggered immunity に関する知見は乏しく、それに対抗する病原細菌の生存戦略も未解明である。本研究では、腸管病原菌のモデルとして腸管病原性大腸菌（EPEC）を用い、EPEC 感染における細胞死 necroptosis 阻害が別の caspase-4 依存的な細胞死 pyroptosis 誘導の引き金であることを見出した。

背景・目的

多剤耐性菌の蔓延、有効なワクチンの欠如といった腸管病原菌感染症の現況下では、病原因子と宿主因子の相互作用を分子レベルで解析することで感染機構を解明し、得られた知見を新たな治療法およびワクチン開発へと発展させることが不可欠である。

生体は病原細菌の感染を感知し、炎症や細胞死等の自然免疫応答を誘導することで感染を阻止する。これに対し、多くの腸管病原菌は、III 型分泌装置と呼ばれる病原因子輸送装置を通じて、複数の病原性タンパク質（エフェクター）を宿主細胞内に分泌する。エフェクターは宿主細胞機能を菌にとって有利になるようにハイジャックすることで自然免疫応答を抑制し、感染を拡大させる。

これまで病原細菌感染では、宿主センサーが菌体構成成分 (PAMPs) や感染に伴う細胞傷害 (DAMPs) を認識し、自然免疫応答を誘導することが明らかにされてきた。しかし、近年では、病原細菌エフェクターによる宿主細胞機能の阻害自体が別の生体防御機構を誘導する引き金となる現象（Effector-triggered immunity）が発見されている¹⁻³。しかし、Effector-triggered immunity に関する知見は乏しく、また、それに対抗する病原細菌の生存戦略も未解明であるため、感染における包括的な理解には至っていない。そこで本研究では、腸管病原性大腸菌（EPEC）を用い、EPEC 感染における Effector-triggered immunity 発動機構とそれに対抗する病原細菌の感染戦略の解明を試みた。

方法

菌株

Escherichia coli O127:H6 E2348/69 株を EPEC 野生株として使用した。EPEC 各種遺伝子欠損株は λ Red recombination 法⁴により作製した。

培養細胞

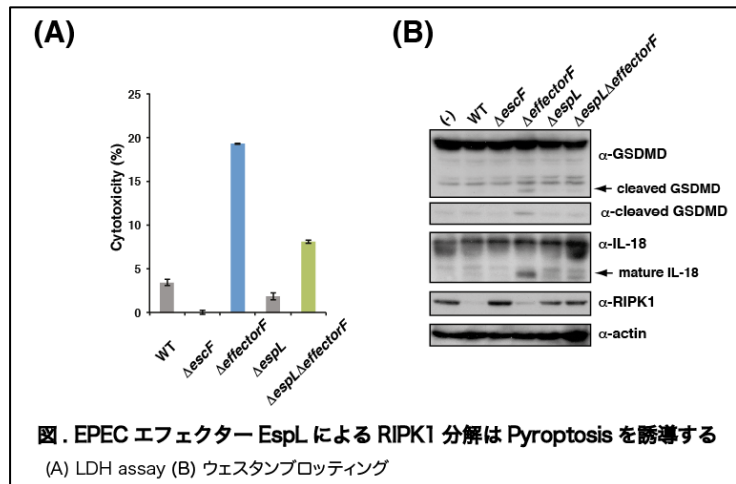
HeLa および HT-29 細胞

感染実験

HeLa および HT-29 細胞に EPEC 野生株および各種遺伝子欠損株を $\text{moi}=50$ で感染させた。細胞死の評価には、感染細胞の培養上清を LDH assay、細胞抽出液をウェスタンブロッティングに供した。

結果

細胞死はその形態や誘導機構により、様々なタイプ (apoptosis、necrosis、pyroptosis、necroptosis 等) に分類されるが、感染により損傷を受けた細胞を病原細菌ごと取り除くことで感染拡大を阻止するため、生体防御機構として効果的である⁵。そのため、EPEC はエフェクター分泌により宿主細胞死を抑制することで感染を拡大させる⁶。本研究では、EPEC 感染において EspL エフェクターが necroptosis 誘導に必須な RIPK1 および RIPK3 を標的とし、分解することで necroptosis を抑制することを確認した⁷。同時に、EspL による RIPK1 分解は、宿主シグナル伝達経路の阻害が引き金となる Effector-triggered immunity により、別の細胞死である caspase-4 依存的な pyroptosis を誘導する現象を明らかにした (図)。さらに興味深いことに、EPEC は自身が誘導した pyroptosis を阻害するために別のエフェクター F を分泌し、caspase-4 依存的な pyroptosis を抑制するという連続した細胞死抑制戦略を明らかにした (図)。



考察

本研究により、病原細菌の感染戦略である necroptosis 阻害が別の細胞死である pyroptosis 誘導の引き金となることが解明された。本研究により得られた成果は、いまだ未解明な点が多い EPEC 感染症の感染分子機構の包括的な理解に大きく寄与し、今後のワクチン・創薬開発の推進力となることが期待される

共同研究者

該当なし

引用論文

- [1] Fischer NL, Naseer N, Shin S, and Brodsky IE. Effector-triggered immunity and pathogen sensing in metazoans. *Nat. Microbiol.* 2020. 5:14-26.
- [2] Remick BC, Gaidt MM, and Vance RE. Effector-Triggered Immunity. *Annu Rev Immunol.* 2023. 41:453-481 (2023).
- [3] Ashida H, Sasakawa C, and Suzuki T. A unique bacterial tactic to circumvent the cell death crosstalk induced by blockade of caspase-8. *EMBO J.* 2020. 39:e104469.
- [4] Datsenko KA and Wanner BL. One-step inactivation of chromosomal genes in *Escherichia coli* K-12 using PCR products. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000. 97:6640-6645.
- [5] Newton K, Strasser A, Kayagaki N, and Dixit VM. Cell death. *Cell* 2024. 182:235-256.
- [6] Gan J, Giogha C, and Hartland EL. Molecular mechanisms employed by enteric bacterial pathogens to antagonize host innate immunity. *Curr Opin Microbiol.* 2021. 59:58-64.
- [7] Pearson JS, Giogha C, Mühlen S, Nachbur U, et al. EspL is a bacterial cysteine protease effector that cleaves RHIM proteins to block necroptosis and inflammation. *Nat Microbiol.* 2017. 2:16258.

助成研究に関連した発表論文

Ashida H, Okano T, Iida T, Onsoi P, Sasakawa C, Suzuki T. *Shigella* type-III secretion system effectors counteract the induction of host inflammation and cell death. *EMBO J.* 2025. 44:6196-6225.