

ID No.	3001
研究課題名	細菌感染時におけるインフラマソーム活性化の制御メカニズム
研究代表者	鈴木 敏彦 (東京医科歯科大学・教授)
研究組織	
受入教員	三室 仁美 (東京大学医科学研究所・准教授)
研究分担者	鈴木 志穂 (東京医科歯科大学・助教)
研究報告 <p>本研究では、cIAPs-siRNA ノックダウン解析および CRISPR-Cas9 システムにより作出した cIAPs-KO マクロファージの解析の結果、インフラマソームの活性化に cIAP1 と cIAP2 の発現が重要であることを明らかにした。マクロファージ内では GLMN と cIAP が共局在しており、さらに GST-pulldown 法により GLMN が cIAP1 と cIAP2 の RING domain に特異的に結合することを明らかにした。また、cIAPs-GLMN 間相互作用には cIAPs RING domain に位置するセリン残基が重要であることを特定し、同時に、GLMN が結合することにより cIAP の自己ユビキチン化を阻害して、cIAP がもつ E3 ubiquitin ligase 活性を抑制していることを見出した。更に GLMN-siRNA ノックダウン解析の結果、GLMN がインフラマソームの負の制御因子として 機能することを明らかにした。赤痢菌は III 型分泌機構から E3 ubiquitin ligase 活性をもつエフェクタータンパク質 IpaH7.8 を分泌し、インフラマソームの活性化およびその結果引き起こされるマクロファージ細胞死(パイロトーシス)誘導を激化させる。パイロトーシスの亢進と菌体増殖との間には相関性があり、本研究により得られた成果は、自らの感染促進のために宿主に対して激しい炎症応答を誘導する赤痢菌特有のユニークな感染戦略を示唆している。</p>	