

創薬・病態解析研究部門

「疾患の発症を支配する菌対宿主の生物界間シグナルの分子論」

【研究概要】

- 1.ピロリ菌は胃がんの決定的なリスク因子であるが、ピロリ菌感染者の中で胃がんを発症するヒトは約3%程度である。ここでは、ピロリ菌感染胃粘膜におけるがん幹細胞の発生過程を、培養細胞・胃オルガノイド・感染モデル動物を用いて解明し、ピロリ菌感染者の中から胃がん発症者が選択される分子理由の提示を目指す。
- 2.老化は免疫システムの弱体化や機能不全(免疫老化)を誘発し病原体と戦う能力を低下させる。Klebsiella pneumoniae(肺炎桿菌)は、腸内細菌の1種であるが、高齢者には肺炎、肝膿瘍、尿路感染症など重篤な全身感染症を引き起こす。肺炎桿菌が若齢健康者には病原性を示さず高齢者を主たる感染対象とする理由を分子生物学的・細菌学的手法を駆使して解析し、高齢者をあらゆる感染症から守り抜く技術を創出する。

【研究成果】

腸管粘膜マクロファージが肺炎桿菌を認識するとGrowth arrest-specific 6 (Gas6) を分泌し、分泌されたGas6は腸管上皮細胞表層のGas6受容体Axl tyrosine kinase receptor (Axl) に結合しGas6/Axlシグナルを惹起することを明らかにした。惹起されたGas6/Axlシグナルは腸管上皮細胞間のタイトジャンクションバリアを強化し、肺炎桿菌の上皮粘膜内への侵入を抑制することをin vitro並びにin vivo感染モデルにより明らかにした。一方、加齢に伴いGas6分泌に寄与する腸管粘膜マクロファージの相対的存在量は顕著に低下しており、老齢マウスでは肺炎桿菌存在下でのGas6分泌応答が機能せず、肺炎桿菌が容易に腸管粘膜内へ侵入し、結果、肝臓へ伝播することを明らかにした。我々の結果は、腸管粘膜の免疫老化にGas6補充療法が腸管粘膜バリア機能を回復させ肺炎桿菌の全身感染の予防に貢献することを示している。

【今後の展望】

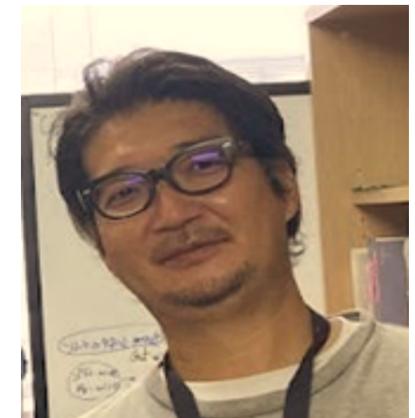
菌対宿主応答の多角的解析は、局所的な感染性疾患のみならずあらゆる全身疾患の発症機序の解明に繋がることが明らかになり始めている。実験動物モデルを用いたin vivo解析からオルガノイドを用いたin vitro解析、single cellベースでのオミクス解析から古典的な細菌学的解析に至るまで、あらゆる研究材料と手段を用いて制限のない研究を展開し予想だにできなかった真実に辿りつきたい。



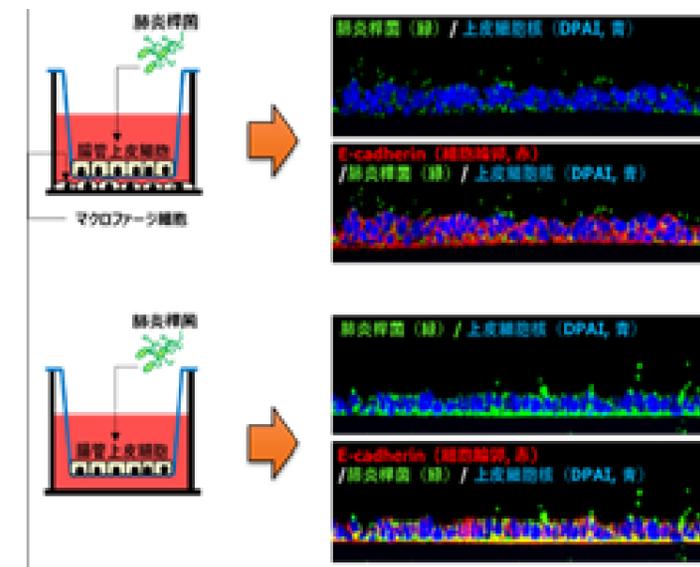
椿 翔吾
Tsubaki Shogo
医学部医学科学部生



田中里佳
Tanaka Rika
生体防御学 大学院生



プロジェクトリーダー:津川 仁
Tsugawa Hitoshi
医学部医学科基礎医学系生体防御学 准教授



高齢者の腸管粘膜を模倣した in vitroの肺炎桿菌感染モデル。
上段、若齢健康人の腸管粘膜上皮細胞モデル;下段、高齢者の腸管粘膜上皮細胞モデル
上段に比べて下段では、マクロファージの枯渇により腸管上皮細胞の深部(基底膜側)にまで侵入する肺炎桿菌が確認できる。

Selected Papers,

- 1.Tanaka R, Imai J, Sugiyama E, Tsubaki S, Hozumi K, Tsugawa H*. Cyclic-di-AMP confers an invasive phenotype on Escherichia coli through elongation of flagellin filaments. Gut Pathogens, 16: 6, 2024. *Corresponding author, IF: 5.324
- 2.Tsugawa H*, Ohki T, Tsubaki S, Tanaka R, Matsuzaki J, Suzuki H, Hozumi K. Gas6 ameliorates intestinal mucosal immunosenescence to prevent the translocation of a gut pathobiont, Klebsiella pneumoniae, to the liver. PLoS Pathogens, 19(6): e1011139, 2023. * Corresponding author. IF: 7.464
- 3.Matsui H, Rimbara E, Suzuki M, Tokunaga K, Suzuki H, Sano M, Ueda T, Tsugawa H, Nanjo S, Takeda A, Sasaki M, Terao S, Suda T, Aoki S, Shibayama K, Ota H, Mabe K. Development of serological assays to identify Helicobacter suis and Helicobacter pylori infections. iScience, 106522, 2023. IF6.107
- 4.Tanaka R, Imai J, Tsugawa H, Eap Bil K, Yazawa M, Kaneko M, Ohno M, Sugihara K, Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Barnich N, Matsushima M, Suzuki T, Kagawa T, Nishizaki Y, Suzuki H, Kamada N, Hozumi K. Adherent-invasive E. coli - induced specific IgA limits pathobiont localization to the epithelial niche in the gut. Frontiers in Microbiology, 14: 1031997, 2023. IF6.064