



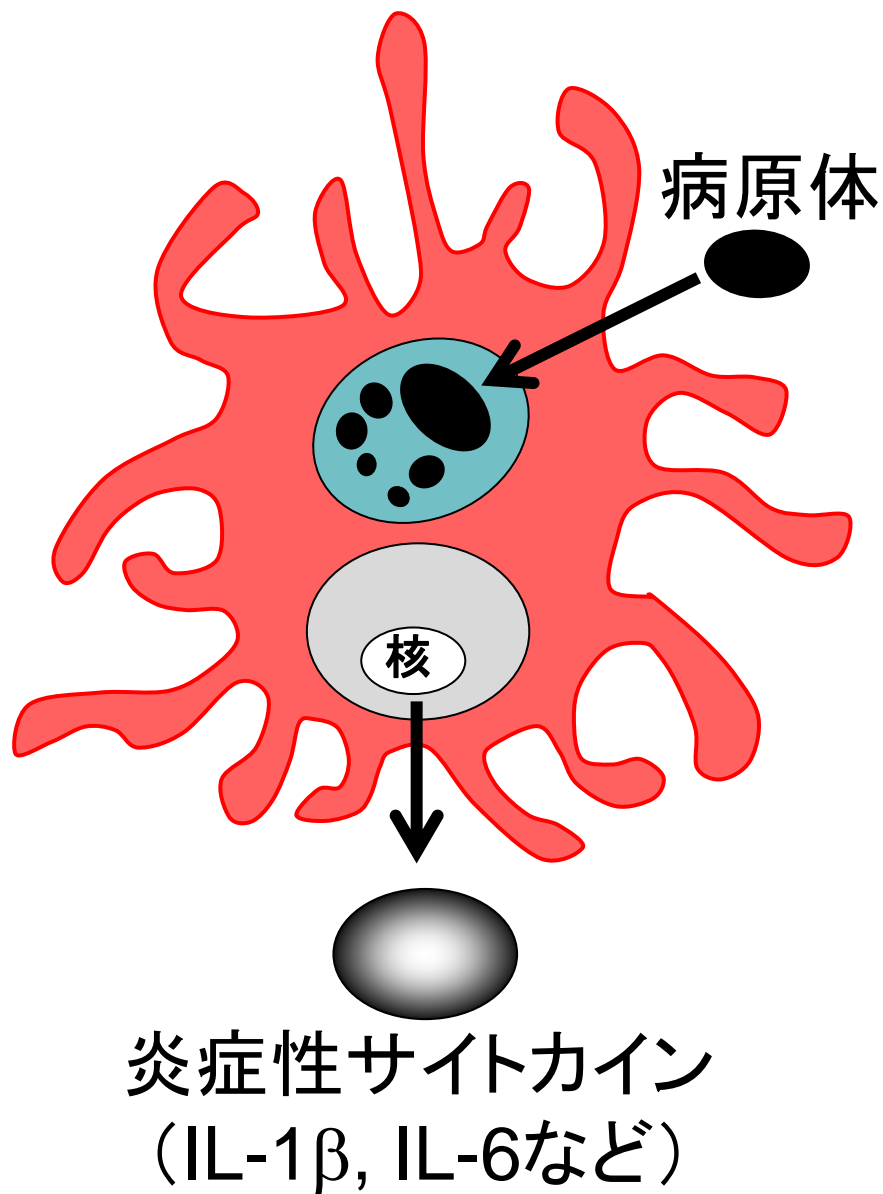
# 炎症性サイトカイン産生における 小胞体ストレスセンサーの役割の解明 —新規の炎症制御薬開発への手がかり—

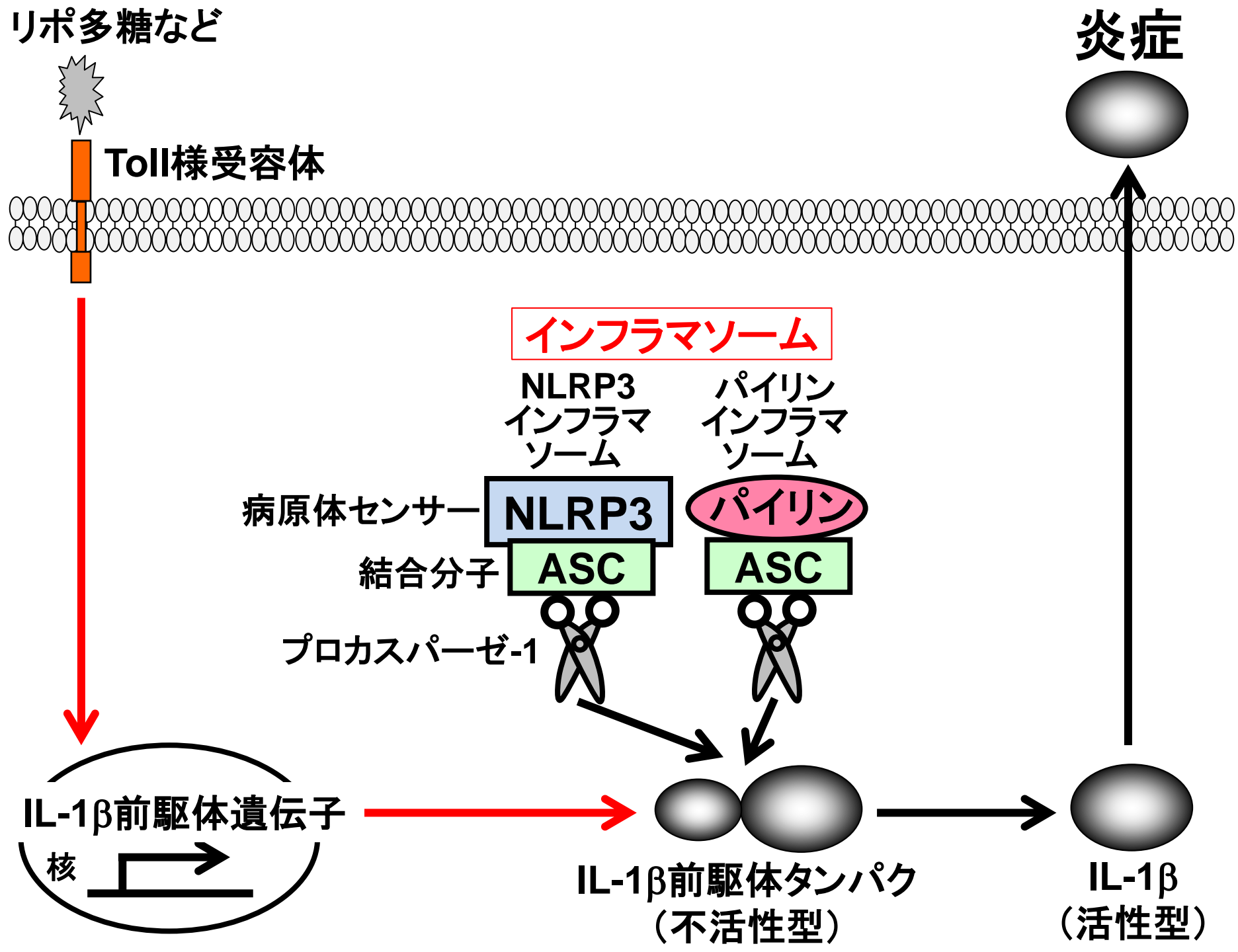
佐々木 泉, 改正 恒康

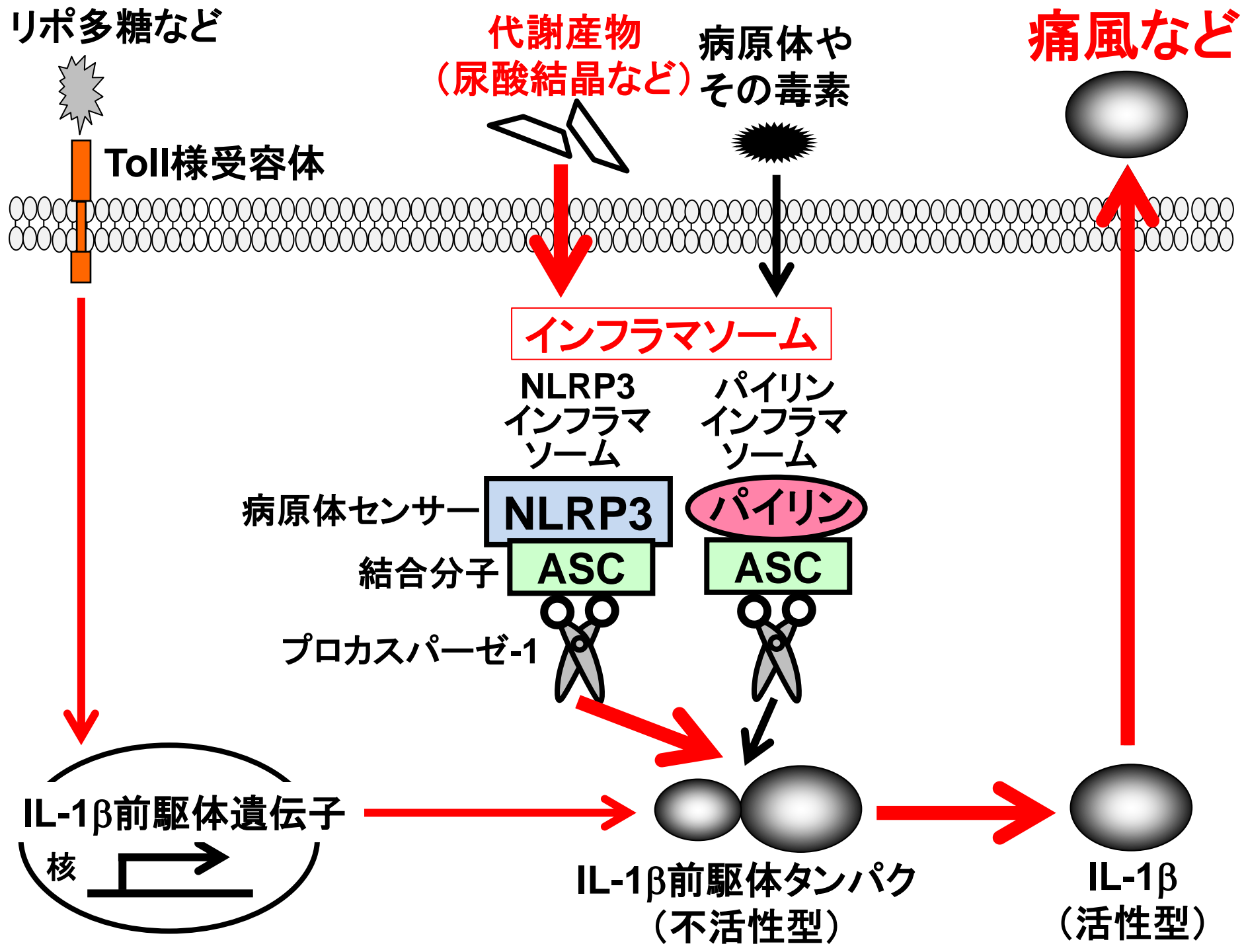
和歌山県立医科大学 先端医学研究所 生体調節機構研究部

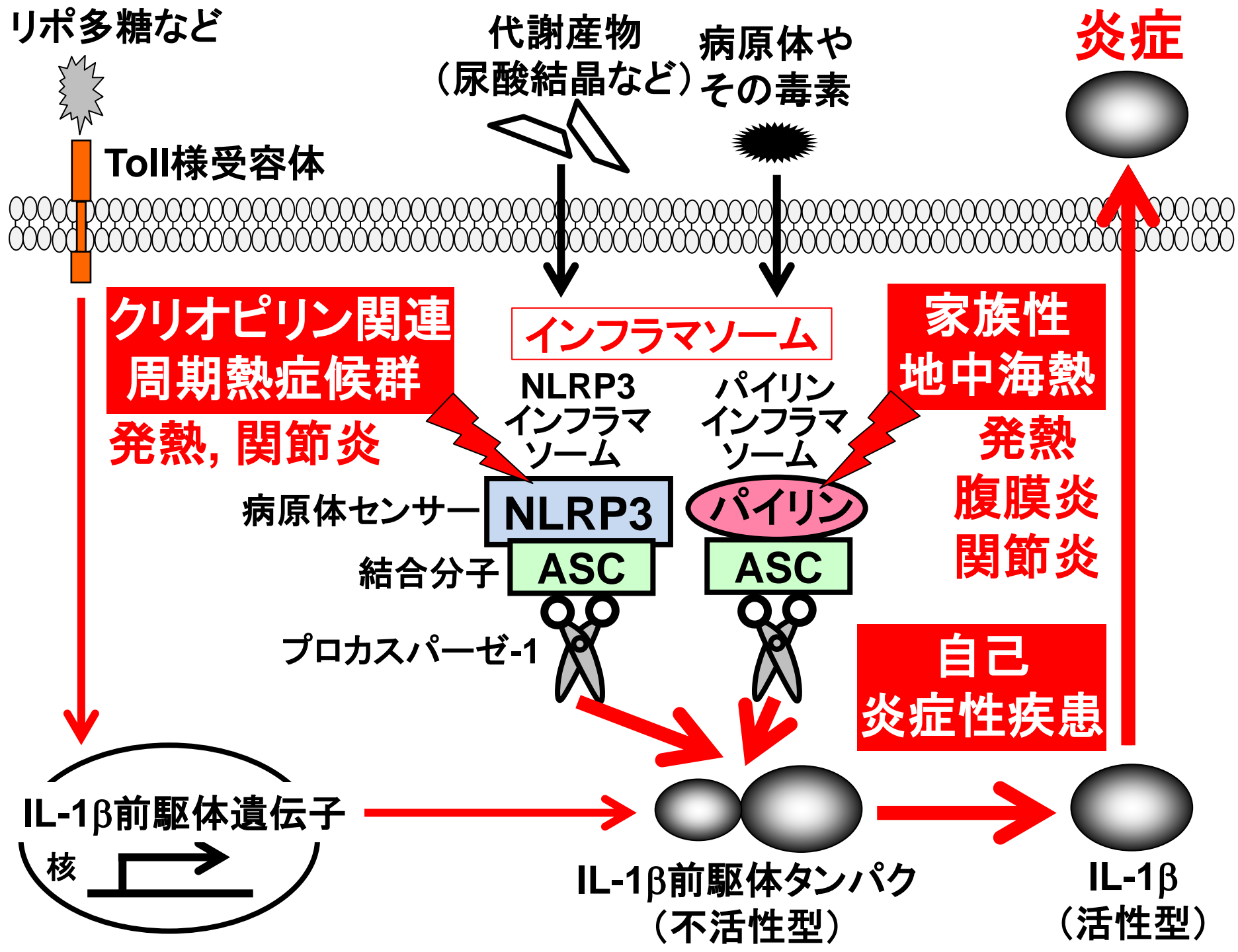
# 本研究の背景

マクロファージは病原体を貪食するとともに、  
様々な炎症性サイトカインを産生する



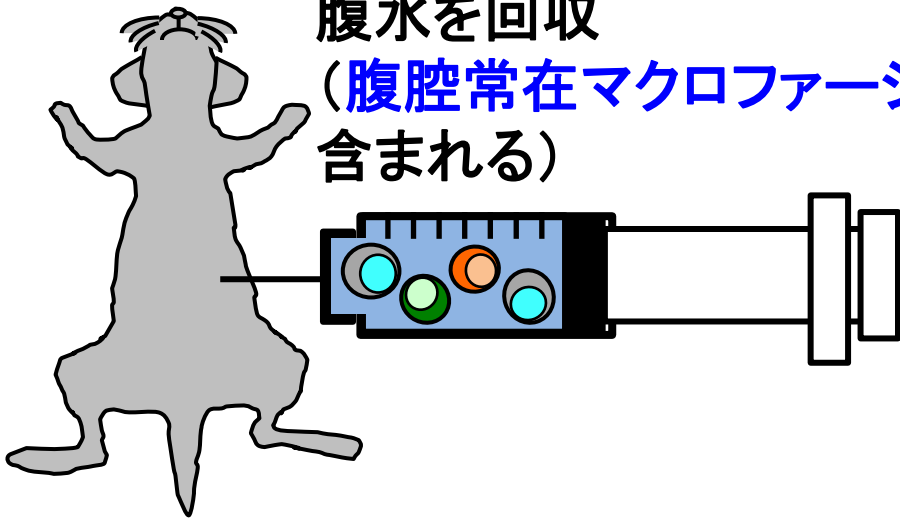




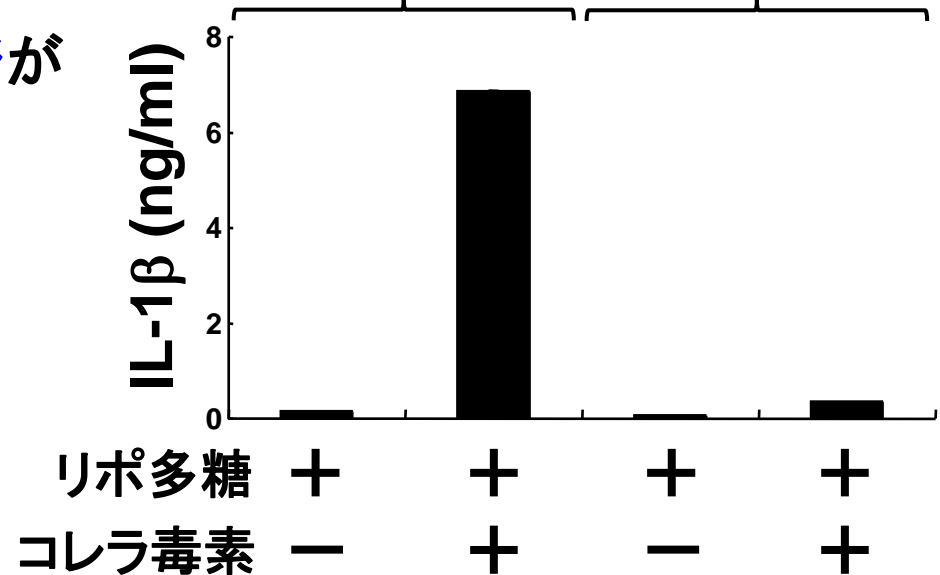
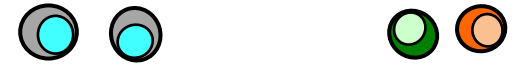


# コレラ毒素は炎症性サイトカインIL-1 $\beta$ の 産生を誘導する

腹水を回収  
(腹腔常在マクロファージが  
含まれる)

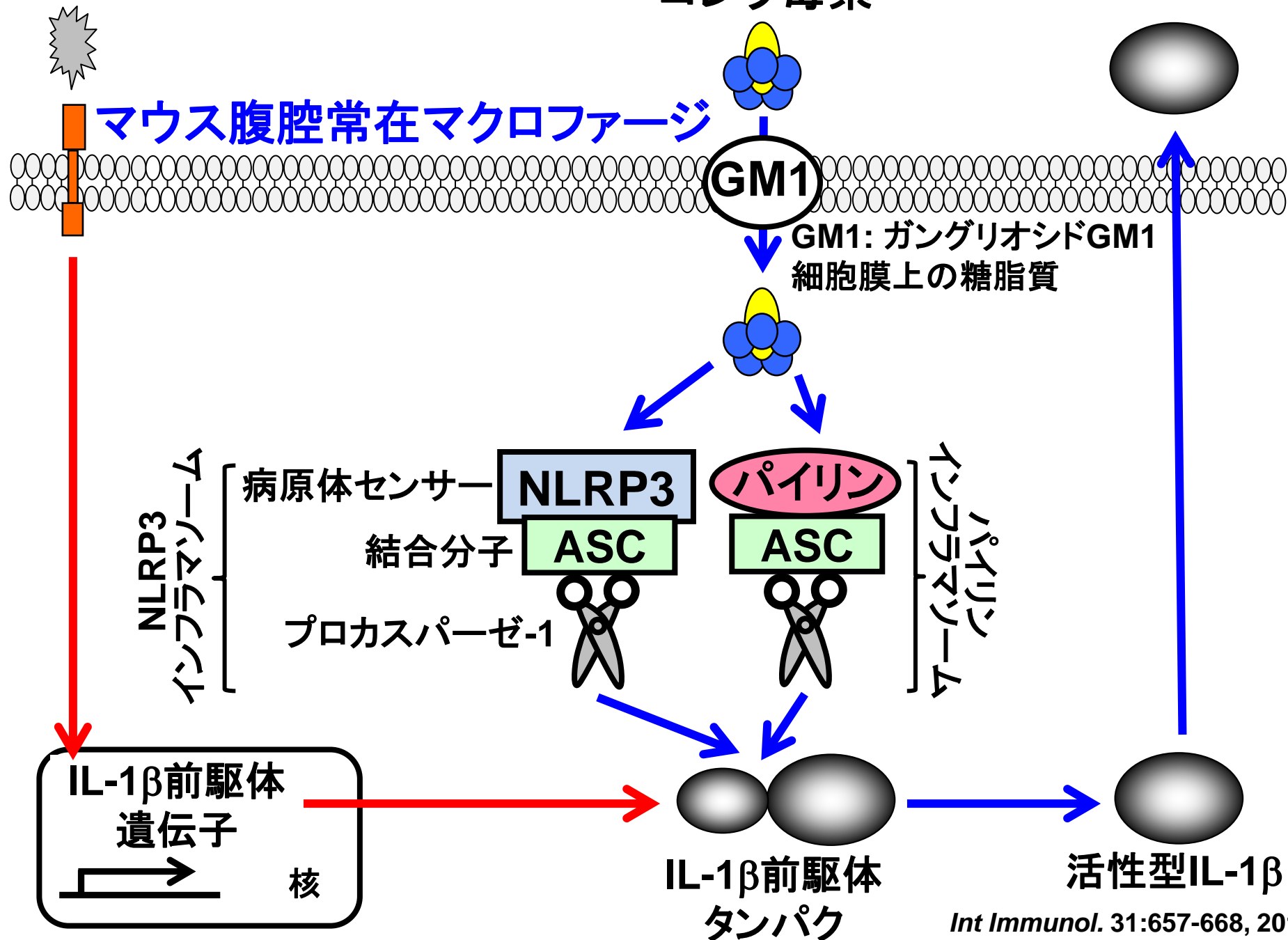


腹腔常在マクロファージ  
マクロファージ以外の細胞



リポ多糖

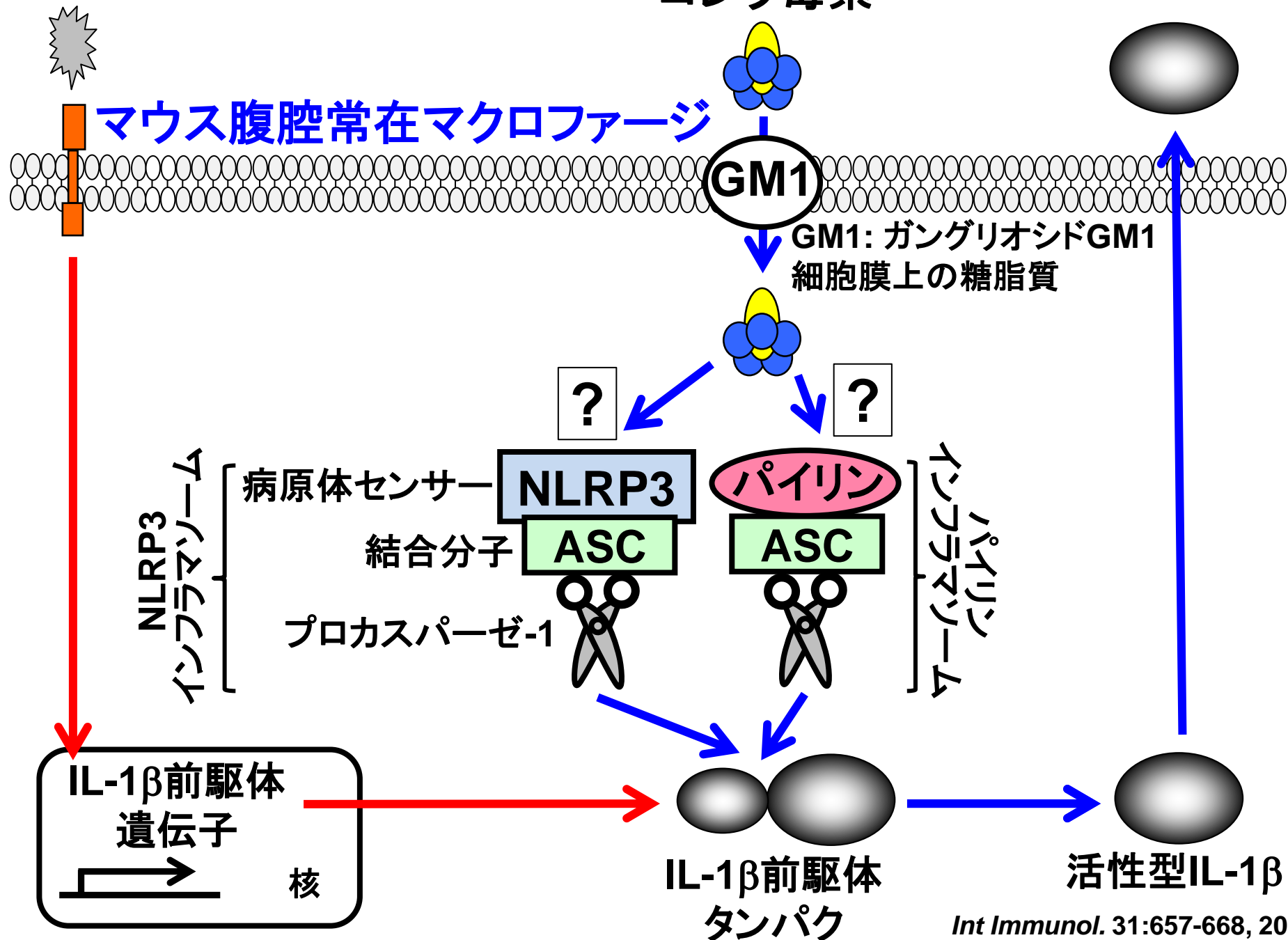
コレラ毒素





リポ多糖

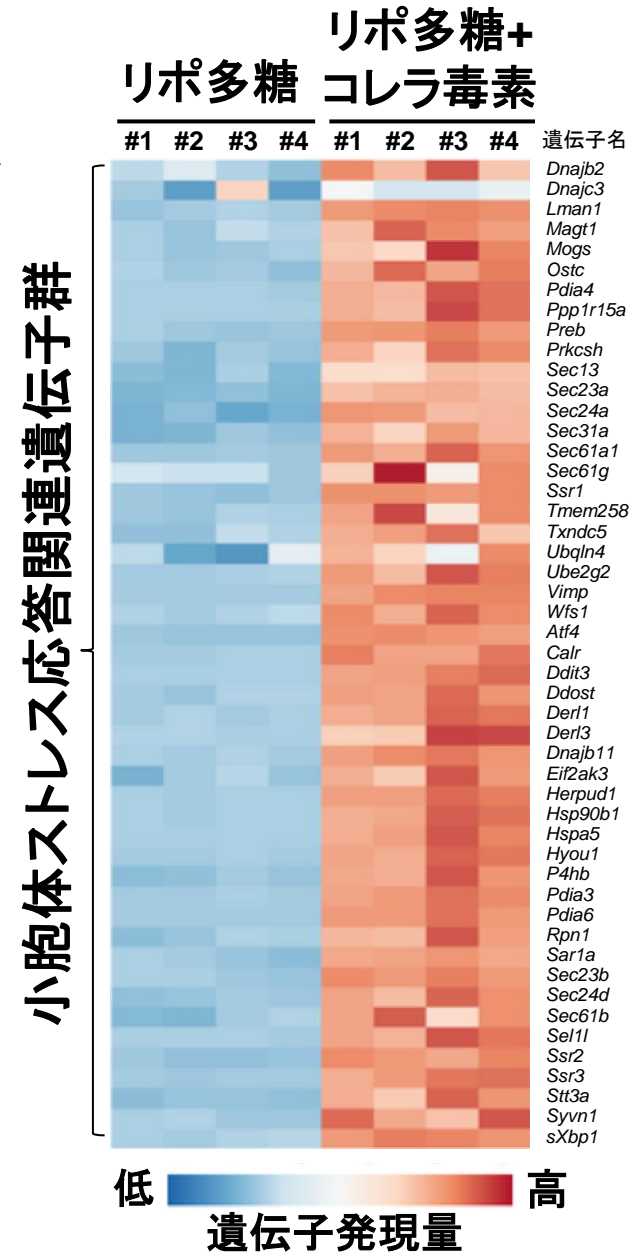
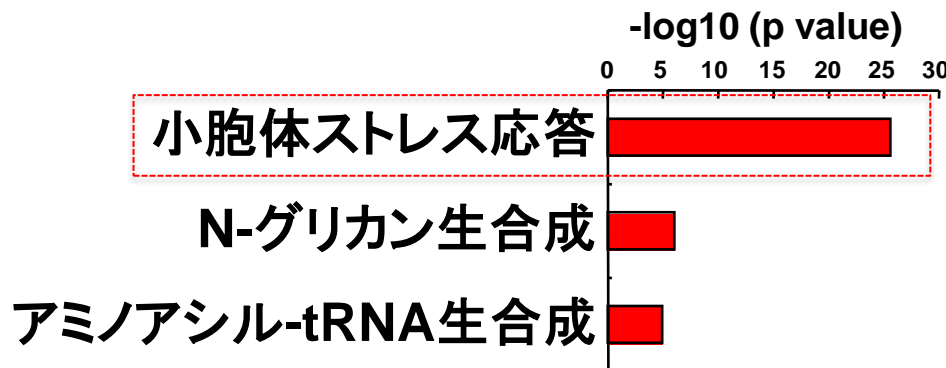
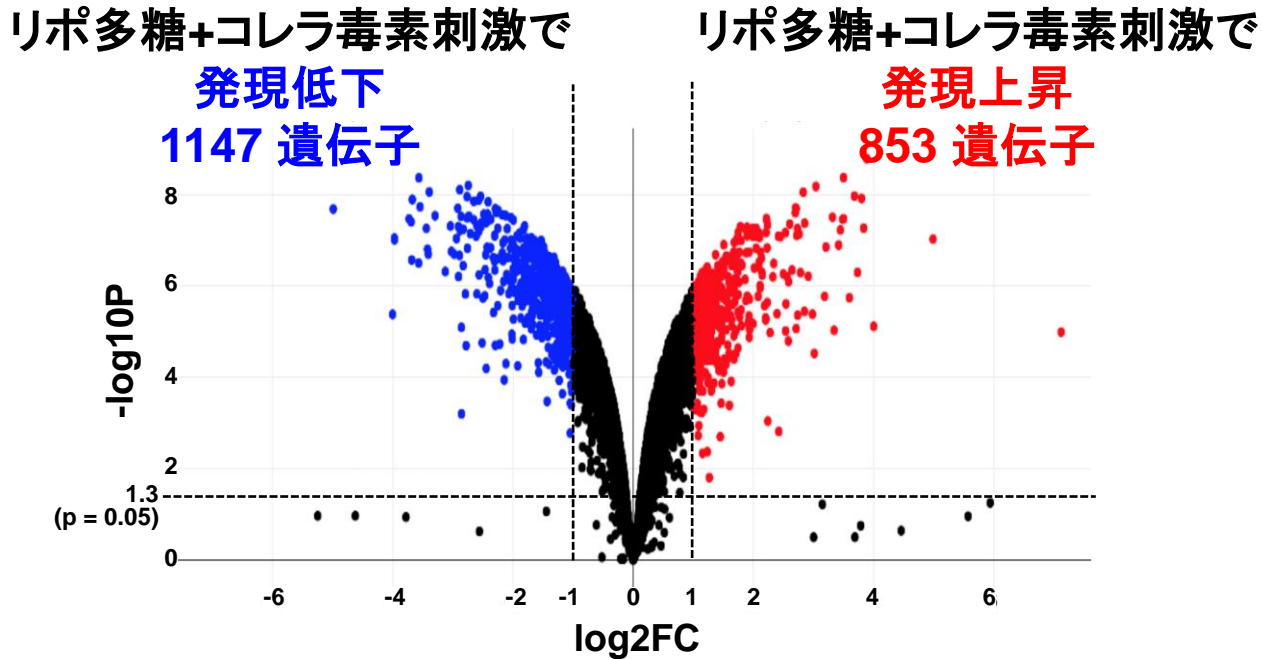
コレラ毒素



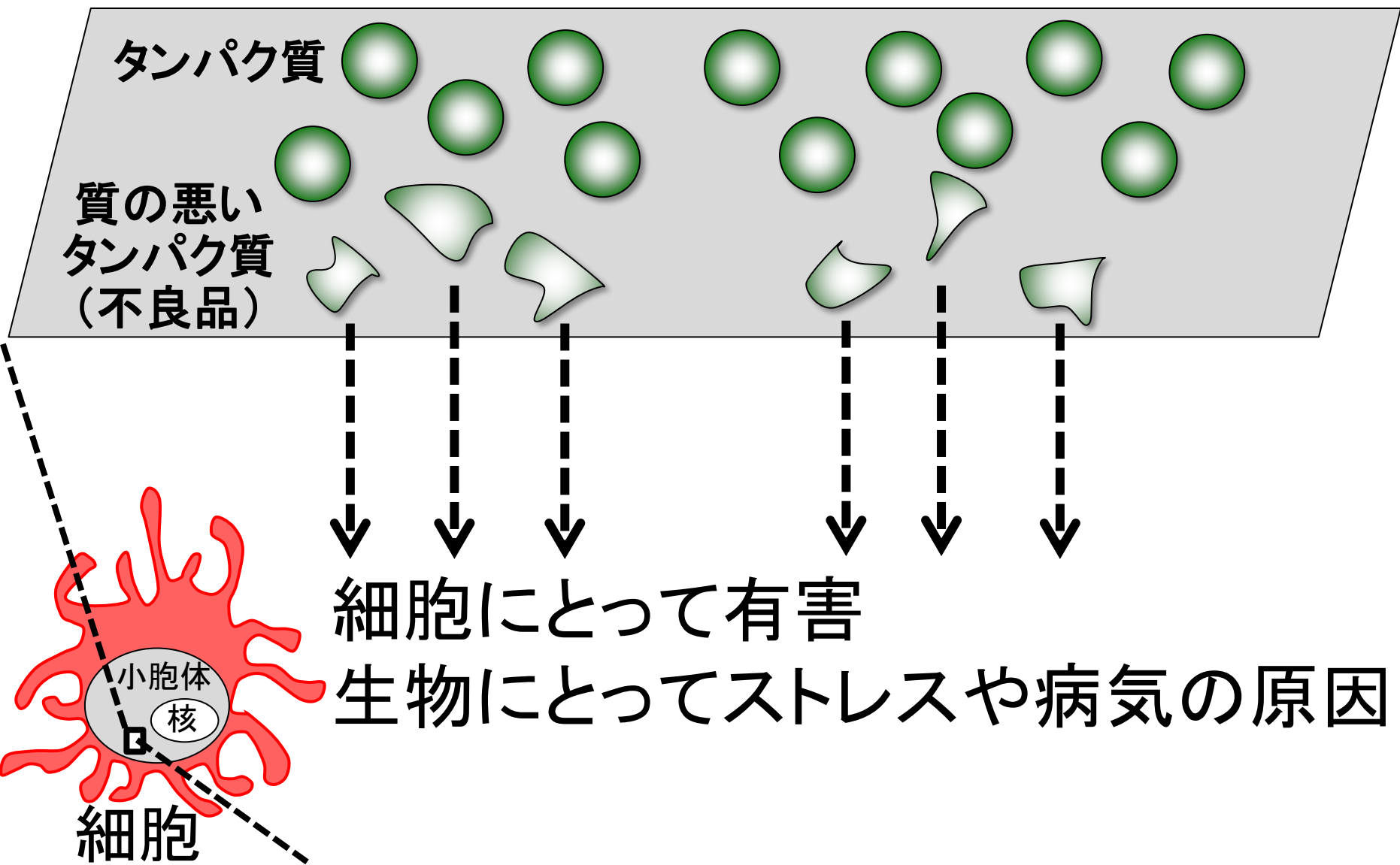
# 本研究の結果

# コレラ毒素は小胞体ストレス応答を誘導する

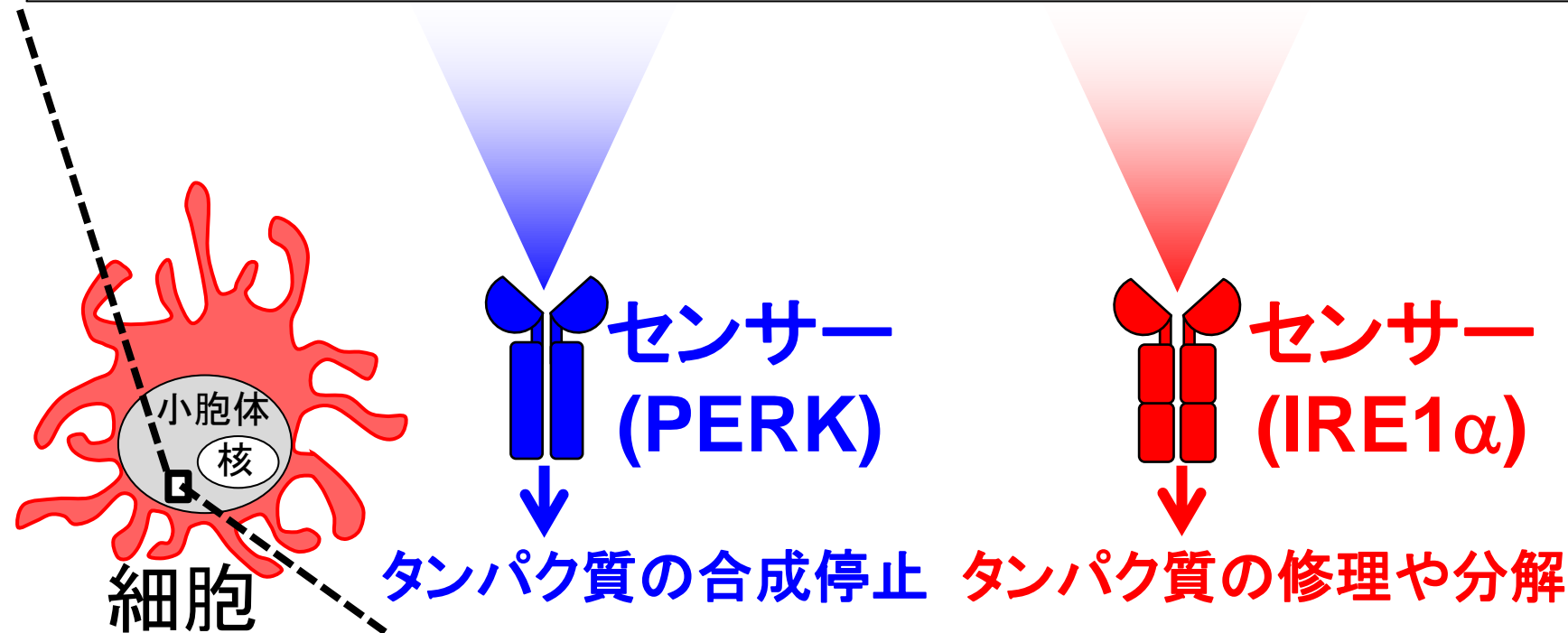
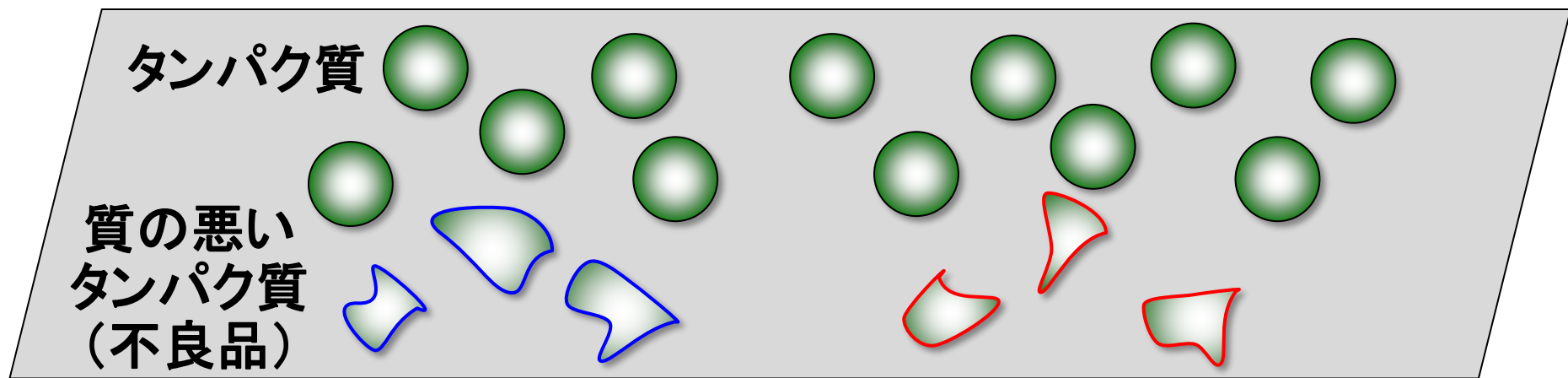
リポ多糖+コレラ毒素 vs リポ多糖



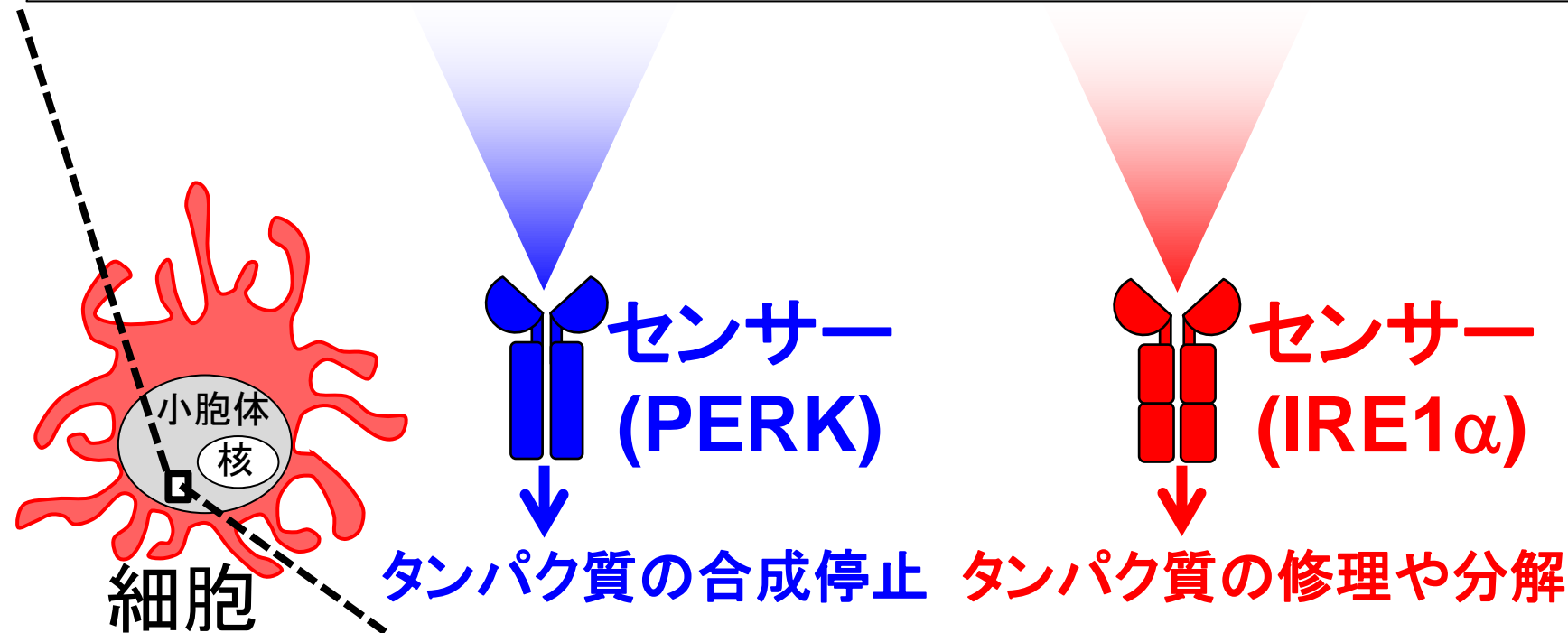
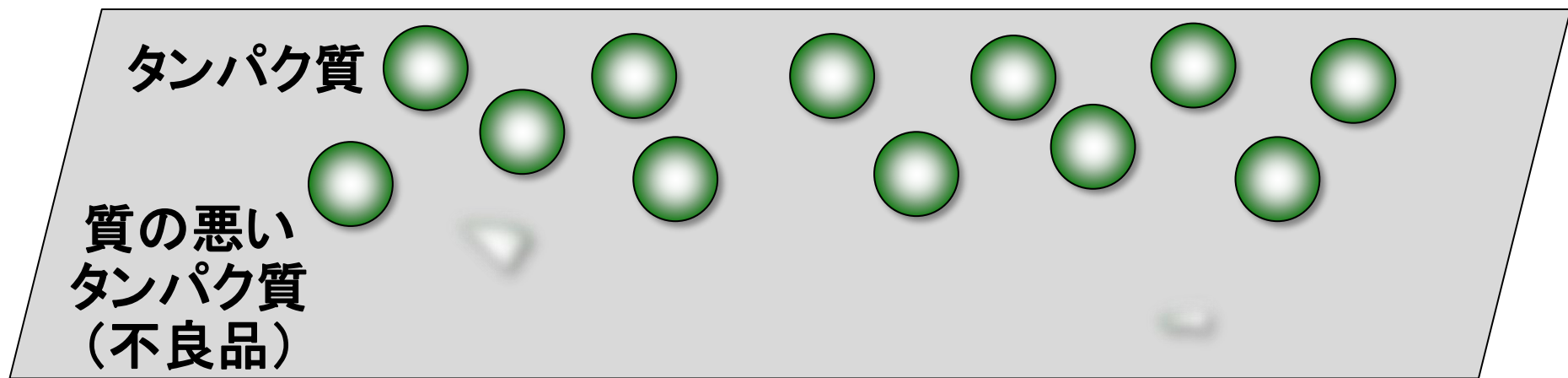
# 細胞におけるタンパク質の品質管理 (小胞体ストレス応答)



# 細胞におけるタンパク質の品質管理 (小胞体ストレス応答)

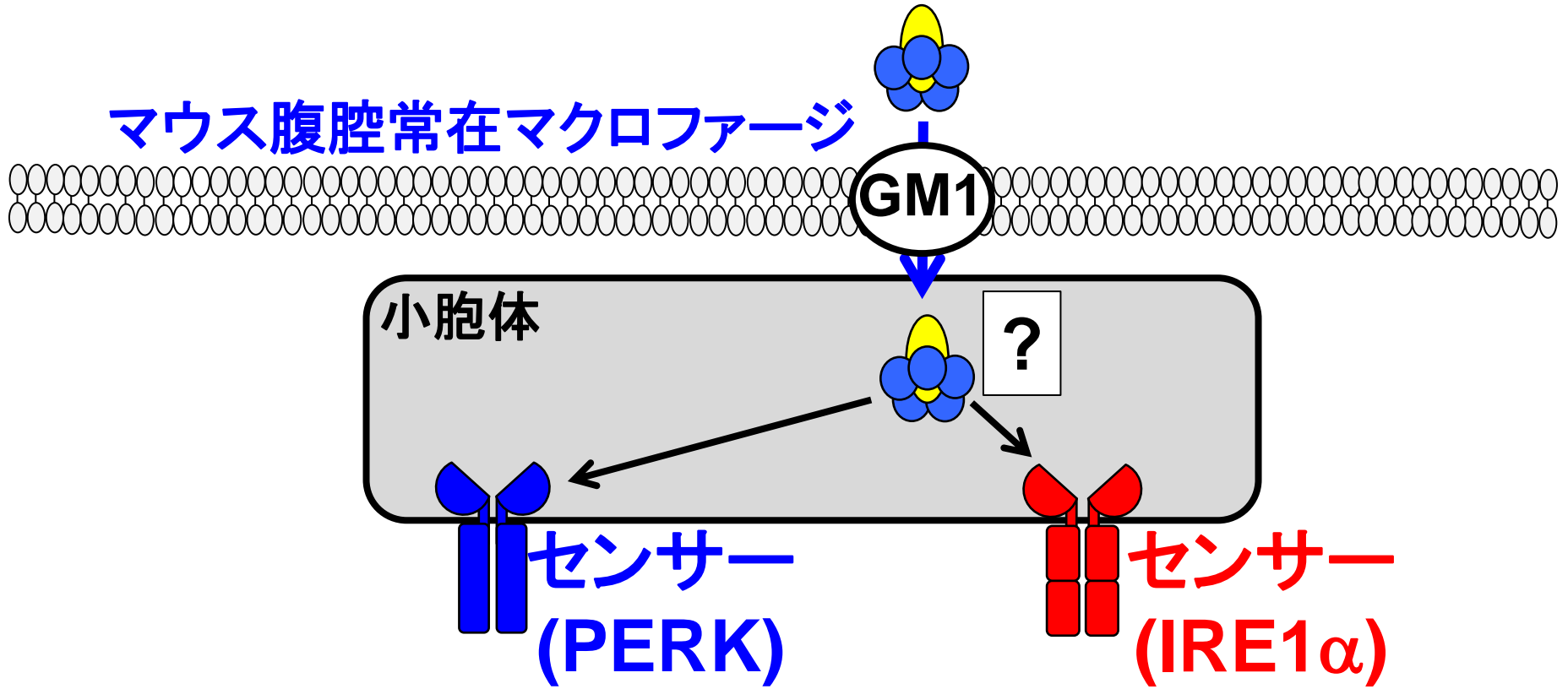


# 細胞におけるタンパク質の品質管理 (小胞体ストレス応答)



# コレラ毒素(タンパク質)

マウス腹腔常在マクロファージ



# コレラ毒素は小胞体内に到達・蓄積する

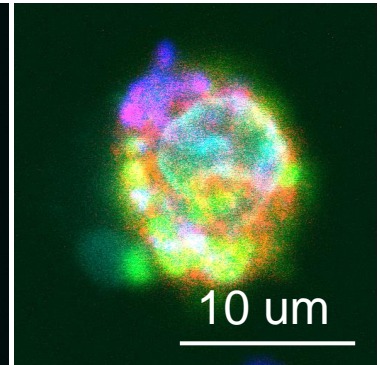
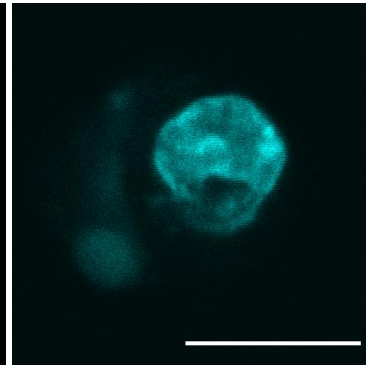
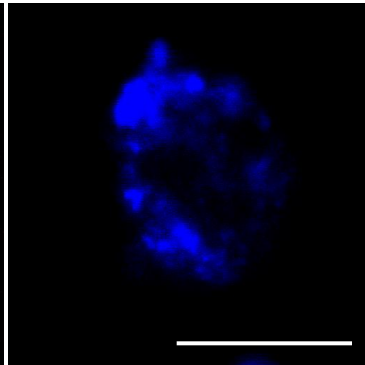
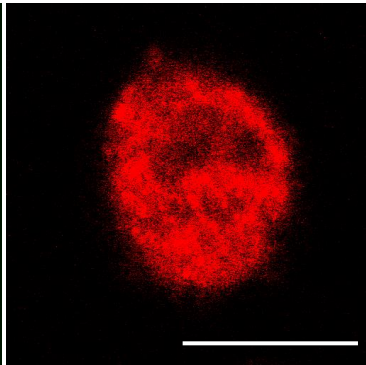
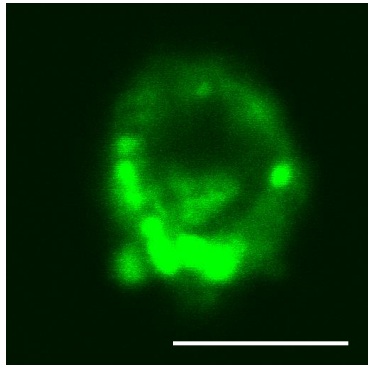
コレラ  
毒素

センサー  
IRE1 $\alpha$

小胞体

核

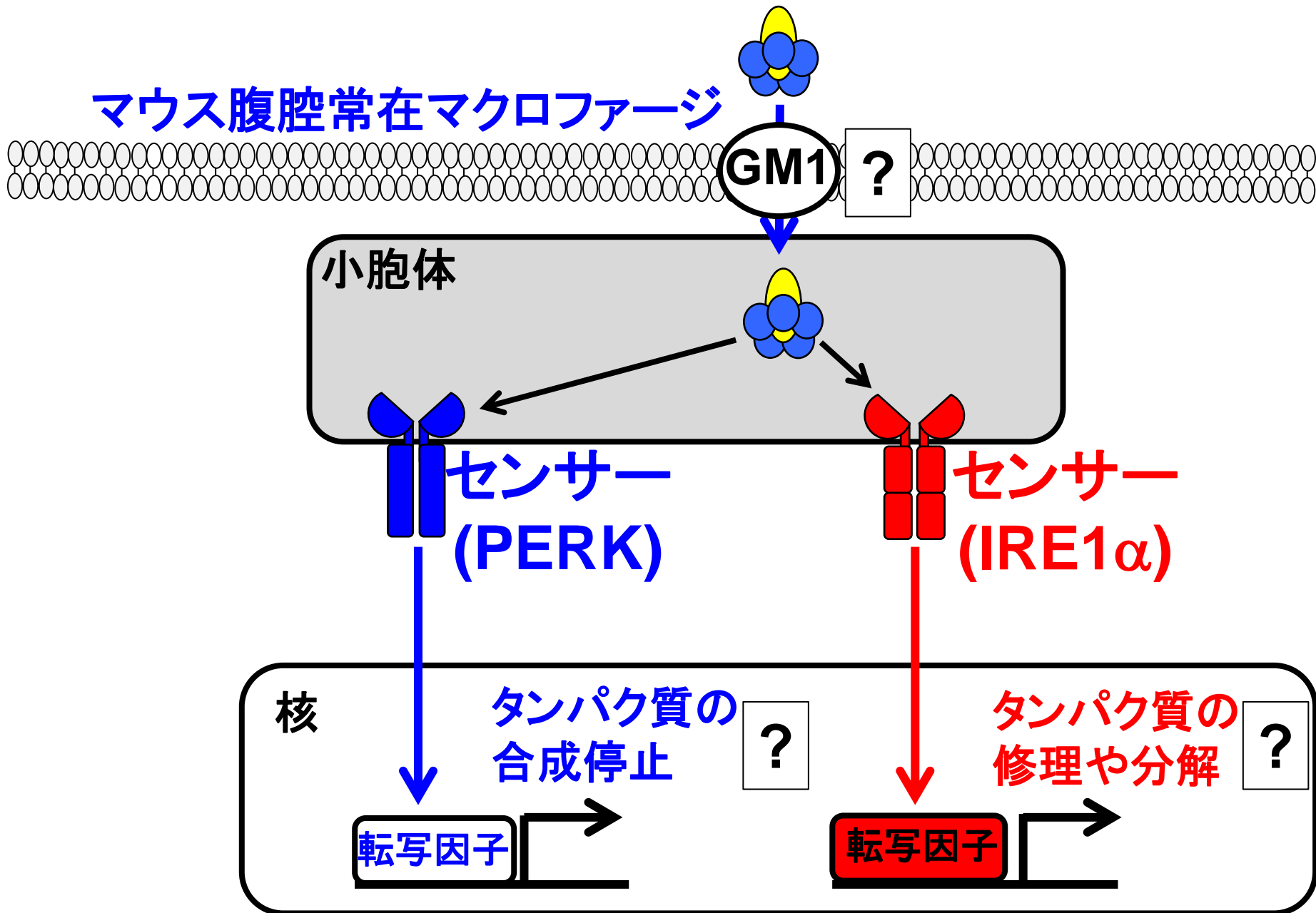
重ね  
合わせ



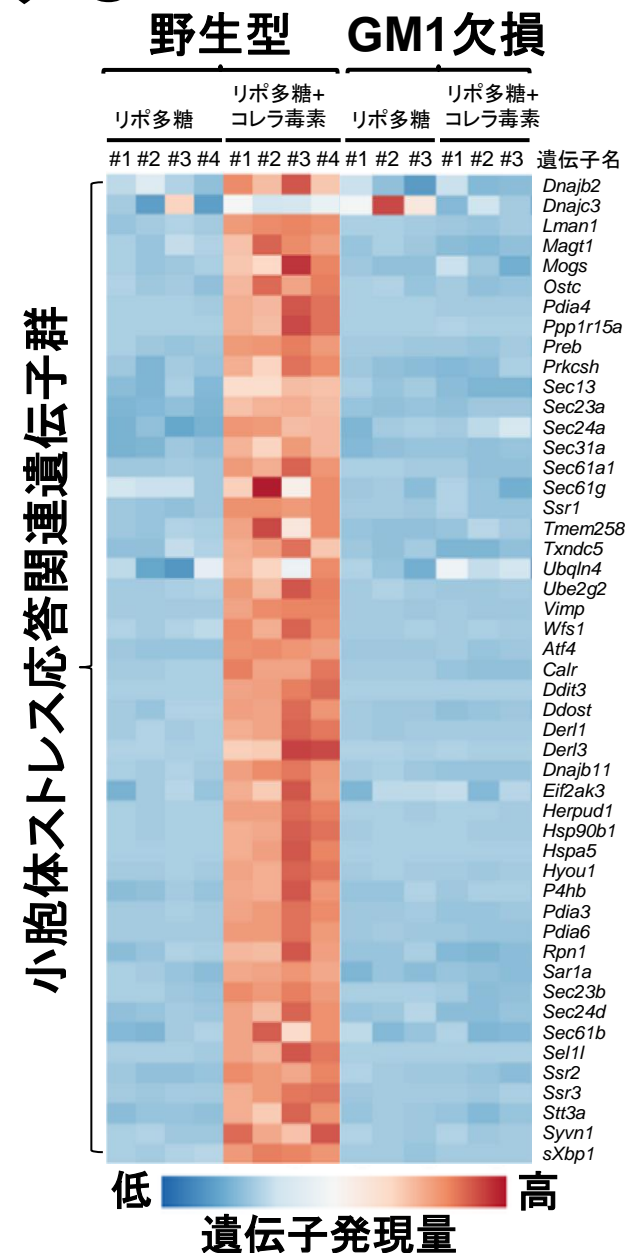
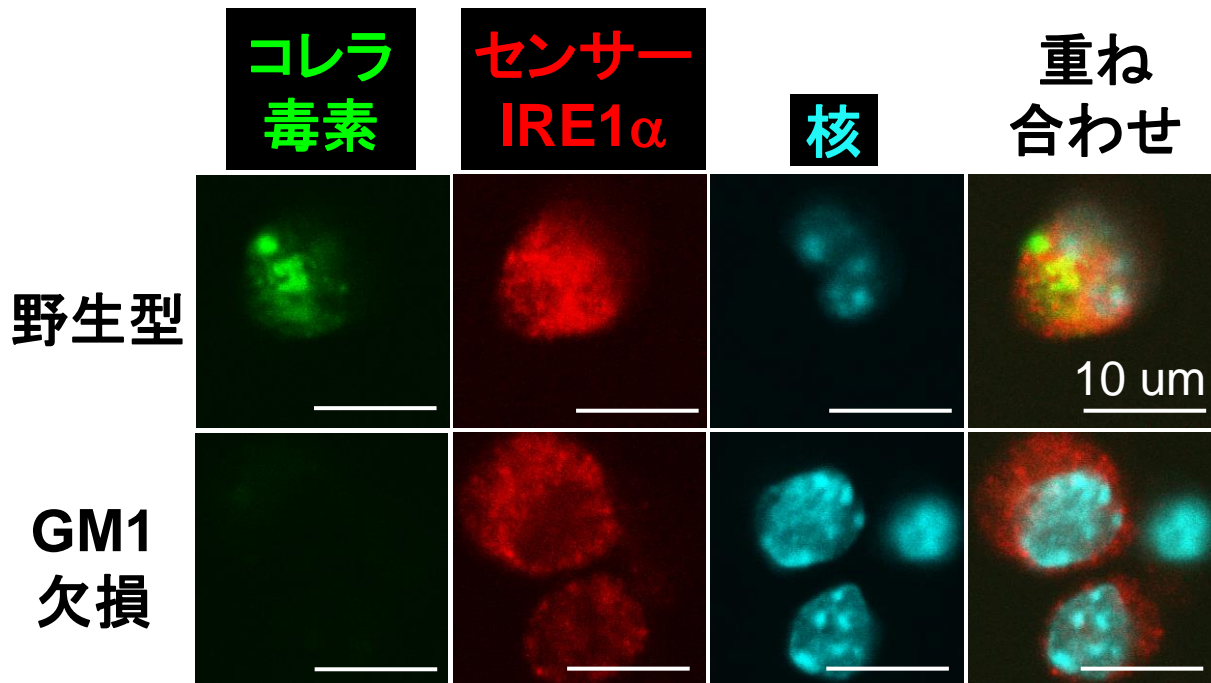


# コレラ毒素(タンパク質)

マウス腹腔常在マクロファージ

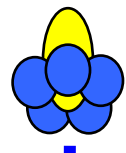
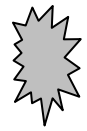


# コレラ毒素はGM1を介して小胞体内に到達・蓄積し 小胞体ストレス応答を誘導する

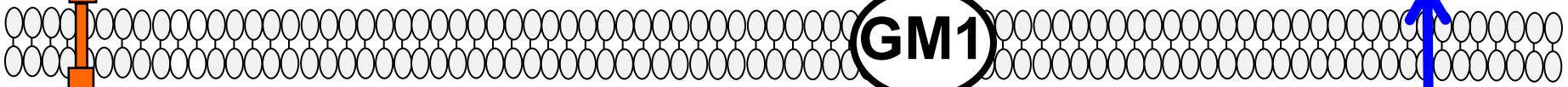


リポ多糖

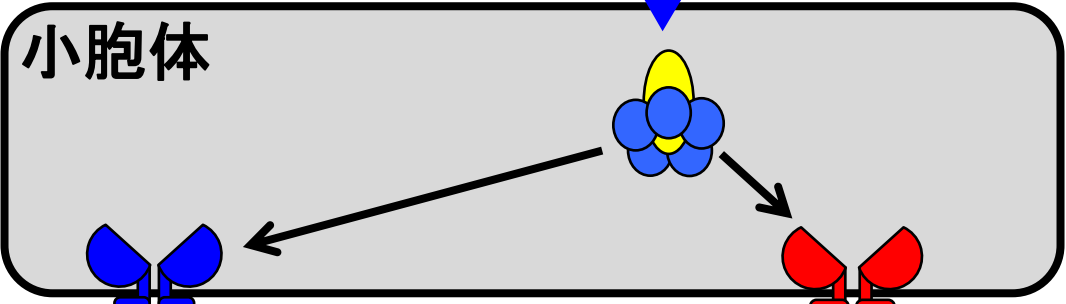
コレラ毒素



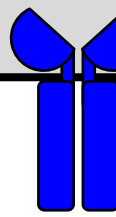
マウス腹腔常在マクロファージ



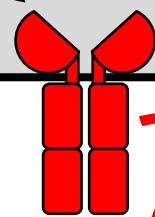
GM1



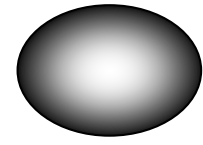
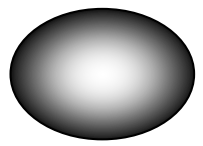
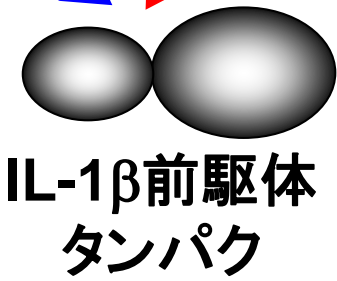
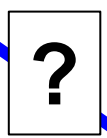
小胞体



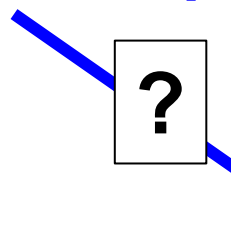
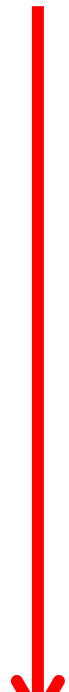
センサー (PERK)



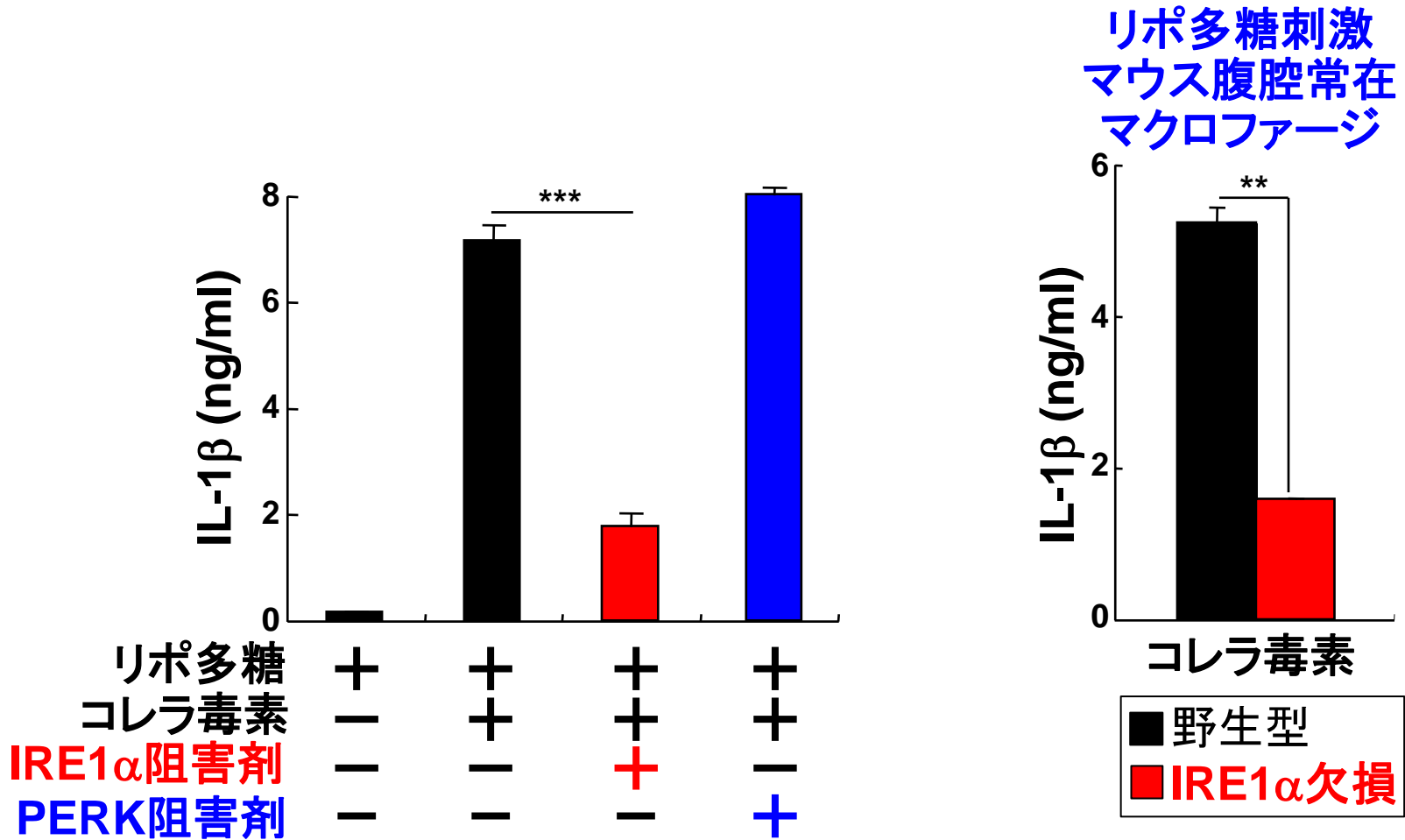
センサー (IRE1α)



活性型IL-1β

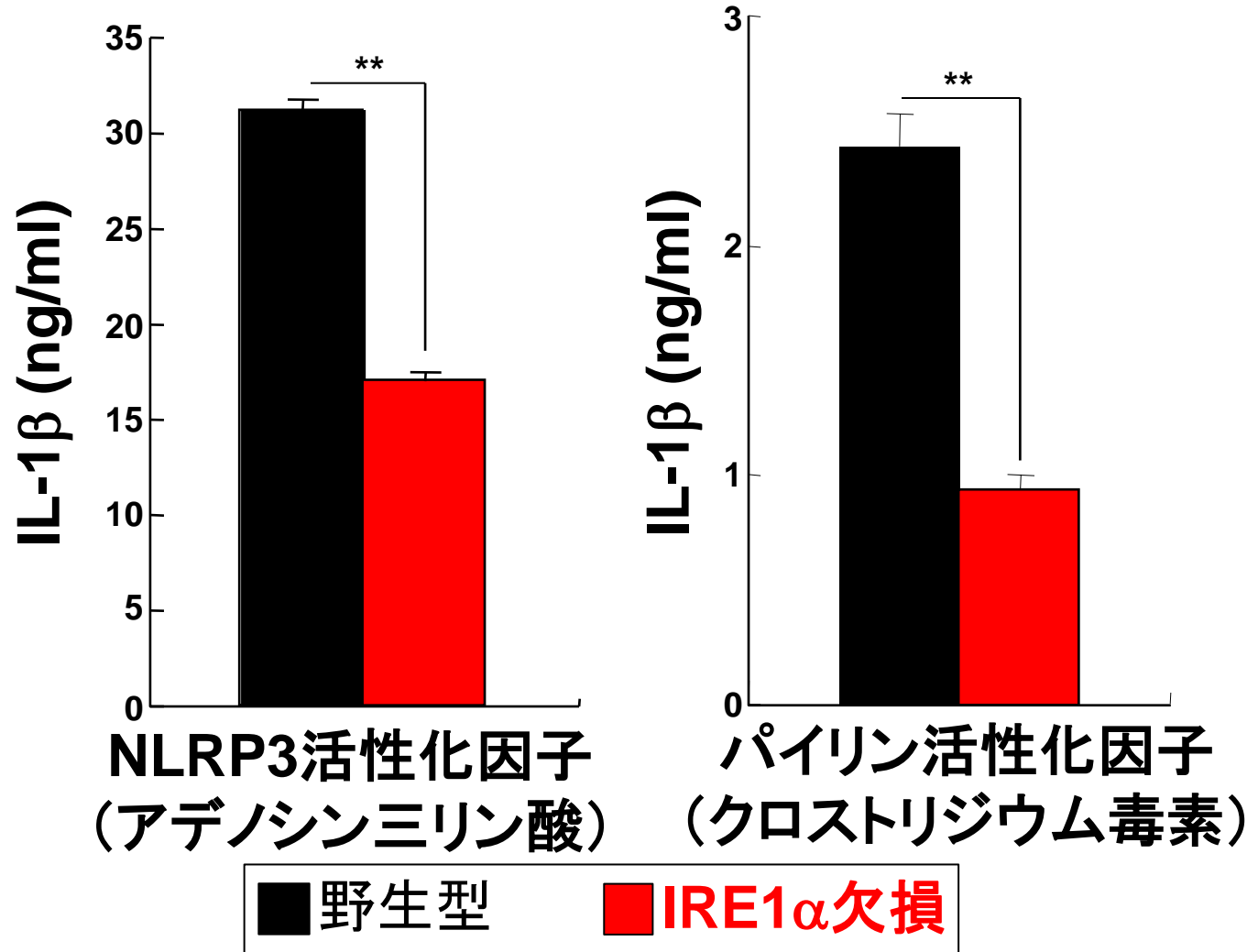


# PERKではなくIRE1 $\alpha$ が コレラ毒素によるIL-1 $\beta$ 産生誘導に関与する



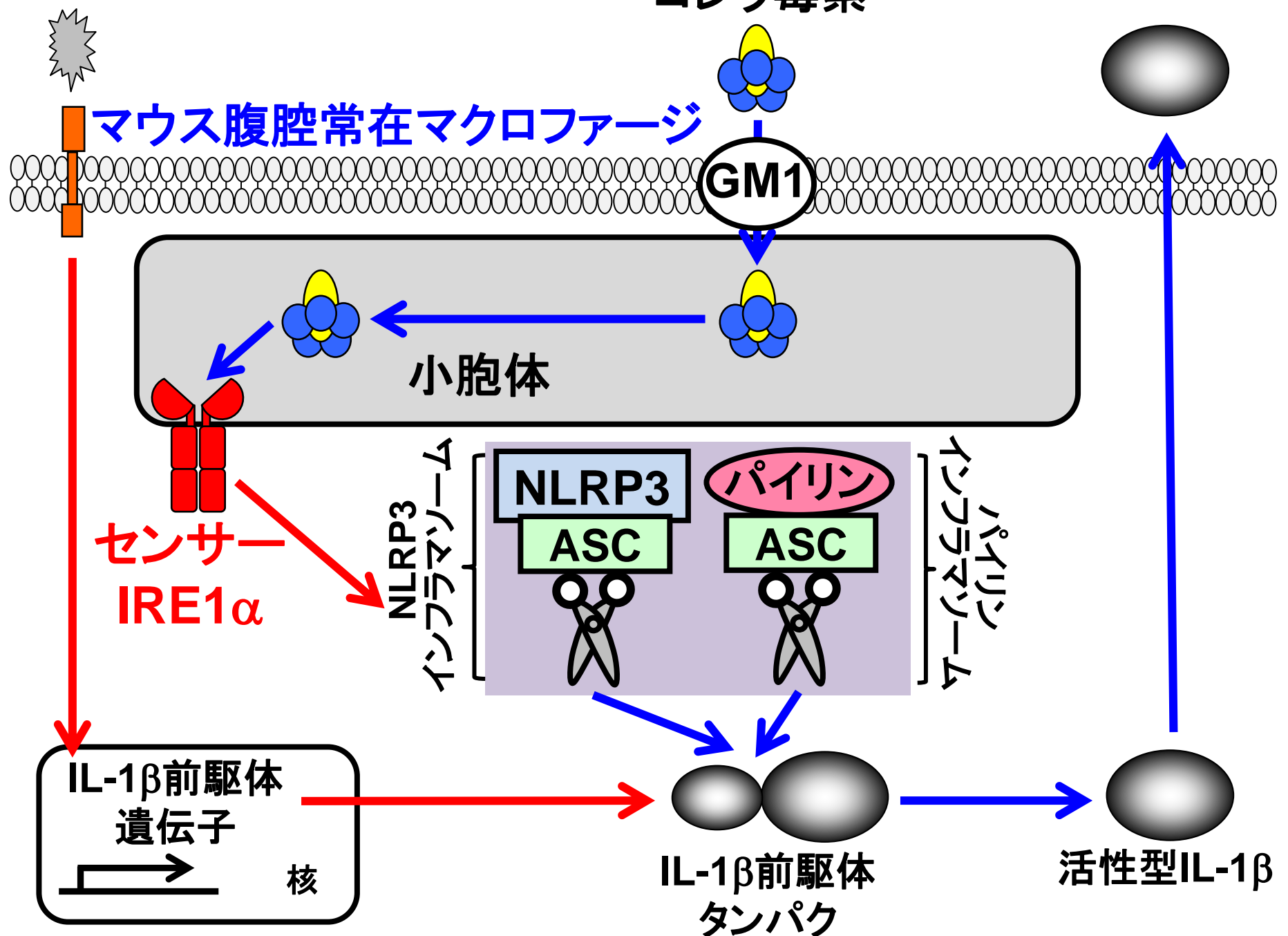
# IRE1 $\alpha$ はNLRP3とパイリンの両方のIL-1 $\beta$ 産生誘導に関与する

リポ多糖刺激マウス腹腔常在マクロファージ



リポ多糖

コレラ毒素



マウス腹腔常在マクロファージ

GM1

小胞体

センサー  
IRE1 $\alpha$

NLRP3  
インフラマソーム

NLRP3  
ASC

パイリン  
ASC

パイリン  
インフラマソーム

IL-1 $\beta$ 前駆体  
遺伝子

核

IL-1 $\beta$ 前駆体  
タンパク

活性型IL-1 $\beta$

# 本研究のまとめ

- コレラ毒素は糖脂質ガングリオシド GM1を介して細胞内に侵入後、小胞体に到達し、小胞体ストレス応答を誘導する。
- この誘導には小胞体ストレスセンサー IRE1 $\alpha$ が必要である。
- 小胞体ストレスセンサーは、インフラソームの活性化、つまり、炎症性サイトカインの産生に必須の役割を果たしている。

# 本研究の成果（論文発表）

Cell Reports

CellPress  
OPEN ACCESS



## Article

### A stress sensor, IRE1 $\alpha$ , is required for bacterial-exotoxin-induced interleukin-1 $\beta$ production in tissue-resident macrophages

Izumi Sasaki,<sup>1,21,\*</sup> Yuri Fukuda-Ohta,<sup>1,2</sup> Chihiro Nakai,<sup>1</sup> Naoko Wakaki-Nishiyama,<sup>1</sup> Chizuyo Okamoto,<sup>1</sup> Daisuke Okuzaki,<sup>3</sup> Shuhei Morita,<sup>4</sup> Shiori Kaji,<sup>5</sup> Yuki Furuta,<sup>6</sup> Hiroaki Hemmi,<sup>1,7</sup> Takashi Kato,<sup>1</sup> Asumi Yamamoto,<sup>1</sup> Emi Tosuji,<sup>8</sup> Shin-Ichiroh Saitoh,<sup>9</sup> Takashi Tanaka,<sup>10</sup> Katsuaki Hoshino,<sup>11</sup> Shinji Fukuda,<sup>12,13,14,15</sup> Kensuke Miyake,<sup>16</sup> Etsushi Kuroda,<sup>17</sup> Ken J. Ishii,<sup>18</sup> Takao Iwawaki,<sup>19</sup> Koichi Furukawa,<sup>20</sup> and Tsuneyasu Kaisho<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, Institute of Advanced Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama 641-8509, Japan

<sup>2</sup>Laboratory for Protein Conformation Diseases, RIKEN Center for Brain Science, Wako, Saitama 351-0198, Japan

<sup>3</sup>Genome Information Research Center, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Suita, Osaka 565-0871, Japan

<sup>4</sup>First Department of Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama 641-8509, Japan

<sup>5</sup>Second Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama 641-8509, Japan

<sup>6</sup>Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Wakayama Medical University, Wakayama 641-8509, Japan

<sup>7</sup>Laboratory of Immunology, Faculty of Veterinary Medicine, Okayama University of Science, Imabari, Ehime 794-8555, Japan

<sup>8</sup>Department of Dermatology, Wakayama Medical University, Wakayama 641-8509, Japan

<sup>9</sup>Department of Intractable Disorders, Institute of Advanced Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama 641-8509, Japan

<sup>10</sup>Laboratory for Developmental Genetics, RIKEN Center for Integrative Medical Science, Yokohama, Kanagawa 230-0045, Japan

<sup>11</sup>Department of Immunology, Faculty of Medicine, Kagawa University, Miki, Kagawa 761-0793, Japan

<sup>12</sup>Institute for Advanced Biosciences, Keio University, Tsuruoka, Yamagata 997-0052, Japan

<sup>13</sup>Gut Environmental Design Group, Kanagawa Institute of Industrial Science and Technology, Kawasaki, Kanagawa 210-0821, Japan

<sup>14</sup>Transborder Medical Research Center, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan

<sup>15</sup>Laboratory for Regenerative Microbiology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo 113-8421, Japan

<sup>16</sup>Division of Innate Immunity, Department of Microbiology and Immunology, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo 108-8639, Japan

<sup>17</sup>Department of Immunology, School of Medicine, Hyogo Medical University, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan

<sup>18</sup>Division of Vaccine Science, Department of Microbiology and Immunology, The Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo 108-8639, Japan

<sup>19</sup>Division of Cell Medicine, Department of Life Science, Medical Research Institute, Kanazawa Medical University, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan

<sup>20</sup>Department of Biomedical Sciences, Chubu University College of Life and Health Sciences, Kasugai, Aichi 487-8501, Japan

<sup>21</sup>Lead contact

\*Correspondence: [izumisas@wakayama-med.ac.jp](mailto:izumisas@wakayama-med.ac.jp) (I.S.), [tkaisho@wakayama-med.ac.jp](mailto:tkaisho@wakayama-med.ac.jp) (T.K.)

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.113981>

2024年3月22日、国際学術雑誌 Cell Reports のオンライン版に掲載された



# 波及効果

■小胞体ストレスセンサーによるインフラマソームの活性化という新しい分子基盤が明らかになった。

■本研究により、様々な炎症性疾患の解明が進み、新しい炎症制御薬の開発に繋がることが期待される。

# 謝辞

和歌山県立医科大学  
先端医学研究所  
生体調節機構研究部  
西山 奈央子  
岡本 千珠代  
加藤 喬  
山本 明日美

難病発症機構研究部  
齋藤 伸一郎

和歌山県立医科大学  
内科学第一講座  
森田 修平  
  
内科学第二講座  
加治 汐梨

皮膚科学講座  
塔筋 恵実

大阪大学  
奥崎 大介

東京大学  
三宅 健介  
石井 健

慶應大学  
福田 真嗣

香川大学  
星野 克明

兵庫県立医科大学  
黒田 悦史

金沢医科大学  
岩脇 隆夫

中部大学  
古川 鋼一

岡山理科大学  
邊見 弘明

理化学研究所  
田中 貴志

科学研究費補助金

学術変革領域研究(A)『生体防御における自己認識の「功」と「罪」』における研究課題  
「細胞内タンパク質変動による自己応答制御機構の解明」

(JP22H05187、研究代表者 改正恒康、研究分担者 佐々木泉)

基盤研究(B)「抗原提示細胞の機能的分化を制御する分子基盤の解明」(JP20H03505、研究代表者 改正恒康)

基盤研究(C)「細胞内輸送関連分子により制御される炎症性サイトカイン産生誘導の新規分子機構の解明」

(JP22K07006、研究代表者 佐々木泉)

基盤研究(C)「コレラ毒素による免疫アジュバント活性における小胞体ストレス応答の機能的意義の解明」

(JP19K07628、研究代表者 佐々木泉)

上原記念生命科学財団

稲盛財団

武田科学振興財団

興和生命科学振興財団

GSKジャパン研究助成 2021

