

公益財団法人 セコム科学技術振興財団
研究成果報告書

研究課題名

感染症を重篤化させる特異的炎症の活性化機構と炎症記憶の解析およびその応用

Analysis of the activation mechanism of specific inflammation that aggravates
infectious diseases and inflammatory memory, and its applications

研究期間

令和3年 10月 ～ 令和7年 9月

報告年月

令和7年 12月

研究代表者

旭川医科大学 医学部 感染症学講座微生物学分野 教授
原 英樹

Department of Infectious Diseases, Division of Microbiology and Immunochemistry,
Asahikawa Medical University Professor
Hideki Hara

概 要

本研究は、薬剤耐性菌のサイレント・パンデミックにより従来型抗菌薬だけでは治療が難しくなりつつある現状を踏まえ、病原体そのものを直接狙うのではなく、感染を重症化させる宿主側の炎症反応を制御する「宿主指向型治療」の確立に資する基盤知見を得ることを目的とした。特に、感染時に誘導される炎症の中でもインフラマソーム応答に着目し、「炎症は防御である」という一般的理解に加えて、状況によっては病原体の増殖や組織障害を促し、病態をむしろ悪化させるという視点から研究を進めた。研究の中心的成果は、病原体が産生する病原因子が宿主インフラマソーム応答を受動的に“引き起こす”だけでなく、能動的に“増強”し、その結果として感染が悪化するという概念を、分子・細胞・個体の階層を貫く形で実証した点にある。具体的には、代表的な細胞内寄生菌をモデルとして、病原因子のどの領域が炎症増幅に寄与するかを段階的に絞り込み、責任部位の改変により炎症亢進が消失することを示した。これにより、病原因子の機能を「細胞障害」や「侵入補助」といった従来の枠に留めず、「宿主炎症の増幅装置」として捉える道筋を提示した。

次に、インフラマソーム応答の実行段階にあたる細胞内凝集体形成（ASC speck 形成）に注目し、炎症が増幅される際の宿主側の制御機構を明らかにした。感染刺激に伴うアダプター分子の状態変化や細胞内局在の再編成、複合体形成へ至る過程を解析し、炎症が急激に増強する“スイッチ”として細胞内イベントが機能することを示した。これらの知見は、インフラマソーム活性化を単なる分子の集合反応ではなく、細胞内の空間制御と時間制御により成立する現象として位置づけるものであり、病態を規定する上流の制御点を同定する足掛かりとなった。さらに、本研究は単一病原体の現象理解に留まらず、菌種や病原性様式の違いに応じて、インフラマソームが病態に与える影響がどのように変化するかを整理した。グラム陽性菌では病原因子による炎症増幅が病態悪化へ結び付くこと、グラム陰性菌では別の経路を介したインフラマソーム関連反応が組織障害や重症化に寄与することを示し、感染症の多様性に対応した「重症化ドライバー」の捉え方を提示した。これにより、インフラマソームという共通概念の下で、菌種ごとの違いを踏まえた介入点の選定が可能になることが示唆された。

治療応用の観点では、インフラマソーム応答の中でも感染増悪に直結する要因を標的にすることで、抗菌薬の効果が限定的な状況でも病態改善が得られる可能性を示した。病原体を直接攻撃するのではなく、病原体が利用する宿主炎症の増幅回路を抑えるという戦略は、耐性化を誘発しにくい利点を持つ。加えて、既存薬の再活用や新規阻害化合物探索に繋がる評価系を整備し、実装可能性の高い宿主指向型介入へ橋渡しする基盤を形成した。

以上のように、本研究は「病原因子が宿主インフラマソームを能動的に増強し、炎症が感染を悪化させる」という病態概念を確立し、その成立過程を細胞内現象として捉え直し、さらに菌種横断で重症化に関わる炎症の位置づけを整理した点に大きな意義がある。これらの成果は、薬剤耐性菌を含む難治性感染症に対し、抗菌薬に依存しない新たな治療選択肢を提示するものであり、今後の宿主指向型治療の設計、バイオマーカー探索、創薬研究へ発展し得る基盤として位置づけられる。