

体を守るはずの免疫応答が不適切に活性化することで細菌感染が悪化する仕組みを解明

-免疫応答を是正することで薬剤耐性黄色ブドウ球菌の感染病態を改善-

発表のポイント

- 黄色ブドウ球菌は、皮膚炎や肺炎、致命的な敗血症など様々な病態を引き起こす細菌です。なかでも、多くの抗菌薬が効かないメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）^{注1}による感染症は治療手段が限られることから、既存薬に代わる新しい治療法が求められています。
- 適切に活性化した免疫は体を守る働きをします。一方で、感染を引き金として、本来起らない場所や時間で不適切に活性化すると、むしろ病状が悪化することが知られていました。研究グループは、この「不適切な免疫反応」のスイッチを入れる酵素として、Aurora A^{注2}とよばれるリン酸化酵素を新たに同定しました。
- Aurora A は、細胞の中で微生物成分を認識し炎症を起こす装置「インフラマソーム」^{注3}の土台となるタンパク質 ASC に、リン酸という修飾を付けます^{注4}。このリン酸化修飾がインフラマソームによる炎症を強めていました。
- ピペリシンのような従来の抗菌薬は MRSA 感染マウスに対して治療効果を示しませんでした。一方で Aurora A の働きを抑える薬を投与したところ、感染から 100 時間後の生存率が 0% から 80% に改善し、肝臓の菌の数も約 10 分の 1 に減りました。
- 細菌を直接攻撃する従来の抗菌薬とは異なり、本研究成果は、感染を受けた側の免疫反応を整えるという、新しい考え方の治療法の開発につながる可能性があります。今後はヒトの患者に対する有効性や安全性を調べていく必要があります。

概要

黄色ブドウ球菌が免疫応答を不適切に活性化することで病態を悪化させる仕組みを明らかにしました。さらに、この仕組みを抑える薬剤を感染マウスに投与することで、感染病態の改善に成功しました。本研究では、細胞の中で微生物成分を認識し炎症を起こす装置「インフラマソーム」がリン酸化酵素 Aurora A によって炎症を強めることを突き止めました。多くの抗菌薬は MRSA に対して治療効果を示しませんが、MRSA 感染マウスに Aurora A 阻害薬を投与したところ、インフラマソームによる炎症応答が抑制されることで病態が改善しました。細菌を直接攻撃する従来の抗菌薬とは異なり、本研究成果は、感染を受けた側の免疫反応を整えるという、新しい考え方の治療法の開発につながる可能性があります。

背景

黄色ブドウ球菌は、とびひや傷の化膿といった皮膚の感染症から、血液中で菌が増える菌血症、さらに肺炎や敗血症まで、幅広い病気を引き起こす細菌です。世界的に抗菌薬が効きにくい MRSA が広がりをみせていることから治療を難しくしています。そのため、新しい視点からの治療戦略が求められています。

本来、免疫は体を細菌から守るしくみです。しかし、不適切に活性化し炎症を引き起こすと、細菌を排除するどころか、かえって症状を重くしてしまうことがあります。免疫応答を制御する仕組みの 1 つであるインフラマソームは、炎症を引き起こす IL-1 β と IL-18 という 2 種類の分子^{注5}の産生と細胞死をコントロールします。黄色ブドウ球菌が感染するとこのインフラマソームが活性化することは知られていましたが、そのメカニズムや病態への影響は十分に分かっていませんでした。

研究結果

1. Aurora A が炎症の「スイッチ」を入れていた

研究グループは、細菌を食べて処理する免疫細胞「マクロファージ」^{注6}を使い、感染した直後に細胞の中で何が起きるかを調べました。すると、感染の刺激が JNK1 という酵素にまず伝わり、続いて Aurora A が働き始めることが分かりました。精製したタンパク質を用いた実験から、Aurora A が ASC を直接リン酸化していることが確認されました。リン酸化が起こる部位を詳しく調べると、ASC を構成するアミノ酸のうち、100 番目と 105 番目にあ

たる「セリン」の2か所でした。この2か所にリン酸化が付かないよう作り替えた細胞や、Aurora A をなくした細胞では、インフラマソーム反応が弱まり、放出される IL-1 β の量も減りました。この2か所のリン酸化が、炎症を強めるスイッチとして働いていたことになります。

2. 2種類のセンサーがそろって感染を悪化させていた

インフラマソームには、細胞内で微生物成分を感知する「センサー」が備わっており、これまでに7種類発見されています。今回調べたところ、Aurora A は、そのうち NLRP3 と AIM2 という2種類のセンサー^{注7}が働くとき、どちらの場合にも炎症を強めていました。AIM2

は、細胞質内に混入してきた DNA を検知するセンサーです。感染したマクロファージ内では、黄色ブドウ球菌の DNA が漏れ出しており、これが AIM2 に感知されて炎症の引き金になっていました。AIM2 を欠くマウスでは、感染後の IL-1 β と IL-18 の産生量が減少し、臓器内菌数の低下と生存率の改善を示しました。さらに、IL-1 β または IL-18 を作れないマウスでも臓器内菌数は減り、逆に、AIM2 を欠くマウスにこれらの炎症性分子を感染後に投与すると菌数は増えました。今回の敗血症モデルでは、インフラマソーム依存的に産生される炎症性分子が感染症を悪化させていることが判明しました。

3. 炎症を抑える薬で、MRSA 感染マウスの8割が生存

最後に、MRSA 感染マウスで、インフラマソーム阻害による治療効果を調べました。まず、薬剤耐性を示さない黄色ブドウ球菌（MSSA）に感染したマウスは、抗菌薬ピペラシリンの投与によってすべて生き延びました。ところが、MRSA に感染したマウスでは、同じ抗菌薬を投与しても生存率は変わらず、すべてが死亡しました。そこで、抗菌薬ではなく、インフラマソーム応答を阻害する目的で Aurora 阻害薬 Tozasertib を感染後に投与しました。すると、投与しなかったマウスの感染100時間後の生存率は0%であるのに対し、薬剤を投与したマウスの生存率は80%となりました。また、感染2日後の臓器内菌数も投与しなかったマウスの約10分の1に低下し、IL-1 β と IL-18 の産生量も減っていました。一方、ASC を欠くマウスでは、この薬剤を投与しても臓器内菌数の低下は観察されませんでした。このことから、Aurora 阻害薬の効果が ASC を介した炎症抑制によるものであることが裏づけられました。

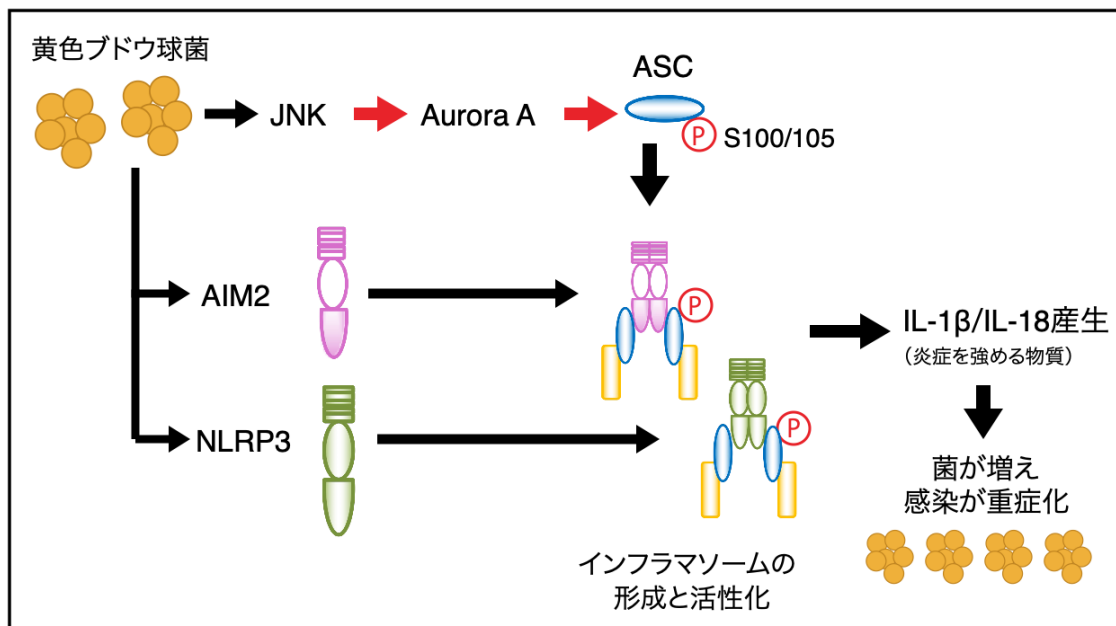


図 1. 黄色ブドウ球菌の感染で炎症が強まる仕組み

黄色ブドウ球菌に感染すると、その刺激が JNK1、Aurora A の順に伝わり、Aurora A が ASC をリン酸化修飾します。この変化は、NLRP3 または AIM2 による微生物成分の感知とあわせて、ASC を含むインフラマソームの形成と活性化を進めます。その結果、炎症を引き起こす分子である IL-1 β と IL-18 が増えることが、臓器内菌数を増加させ重症化することにつながりました。赤い矢印は、本研究で新たに明らかにした経路を示します。図中の P はリン酸化を、S100/105 はマウス ASC の 100 番目と 105 番目のセリンを表します。

展望

本研究では、黄色ブドウ球菌感染を悪化させる炎症の仕組みを明らかにし、この経路を薬剤で抑えることで、薬剤耐性菌である MRSA 感染でも治療できる可能性を示しました。この研究成果は、既存の抗菌薬による治療を補うかたちで、感染した側の免疫反応を整える治療法の開発につながると期待されます。Aurora キナーゼは細胞分裂などにも関わることが報告されており、ヒトへの応用には、副作用を最小限にするために免疫機能や他の細胞への影響、安全性などを慎重に検証する必要があります。抗菌薬との併用による効果や、マクロファージへの薬剤送達法についても検討をすることで、さらに応用の幅が広がるが見込

まれます。

共同研究

本研究は長崎大学、山口大学、慶應義塾大学、東京理科大学、兵庫医科大学、信州大学、鹿児島大学、自治医科大学、ミシガン大学、大阪大学との共同研究による成果です。

論文情報

雑誌名： EMBO Reports

タイトル： Aurora A Exacerbate Antibiotic-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection through ASC Phosphorylation

日本語訳： Aurora A は ASC のリン酸化を介して薬剤耐性黄色ブドウ球菌感染を悪化させる

著者： Hajime Yamauchi#, Kei Sakamoto#*, Yasuyuki Matsuda#, Yuko Tanishita, Akito Ariyoshi, Daisuke Sasaki, Yu Shimoyama, Akihiro Hasegawa, Takayoshi Yamauchi, Yoichiro Iwakura, Haruki Okamura, Shun'ichiro Taniguchi, Masafumi Takahashi, Akihiko Yoshimura, Katsunori Yanagihara, Gabriel Nuñez, Hideki Hara* (#は同等貢献、*は責任著者)

DOI： doi: 10.1038/s44319-026-00918-x.

掲載日： 2026年9月7日

URL： <https://link.springer.com/article/10.1038/s44319-026-00918-x>

謝辞

本研究は以下の助成を受けたものです。JSPS KAKENHI 20H03489, 20H04910, 20K21490, 23K27403, and 26K02244, The Naito Foundation, Daiichi Sankyo Foundation of Life Science, The Mochida Memorial Foundation for Medical and Pharmaceutical Research, The Institute for Fermentation Osaka, The Asahi Glass Foundation, The NOVARTIS Foundation (Japan) for the Promotion of Science, The Sumitomo Foundation, The Cell Science Research Foundation, TERUMO Life Science Foundation, The Nakajima Foundation, SHIONOGI Infectious Disease Research Promotion Foundation, Takeda Science Foundation, The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute, and SECOM Science and Technology Foundation (原), JSPS KAKENHI 20K08842 and Takeda Science

Foundation (坂本), and National Institutes of Health R37 A1 063331 16 (Nuñez).

用語解説

注 1：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）

メチシリンをはじめとする多くの抗菌薬が効かなくなった黄色ブドウ球菌です。使える薬が限られるため、感染症の治療が難しくなります。

注 2：Aurora A と JNK1

どちらも、基質となる分子をリン酸化修飾する酵素です。本研究では、黄色ブドウ球菌に感染すると JNK1 に続いて Aurora A が働き、ASC を介して炎症を強めることを明らかにしました。

注 3：インフラマソームと ASC

インフラマソームは、細胞内センサー、ASC、カスパーゼ 1 が主となるタンパク質複合体です。細胞内で微生物成分を感知することで複合体が形成され、タンパク質分解酵素であるカスパーゼ 1 を活性化します。活性化したカスパーゼ 1 は、IL-1 β や IL-18 を活性のある状態に変えることで、炎症を起こします。ASC は、センサーとカスパーゼ 1 をつなぐ、いわば土台にあたるタンパク質です。

注 4：リン酸化

タンパク質に「リン酸化」という修飾が起こすことでシグナルを伝達する仕組みです。多くの場合、このリン酸化修飾がタンパク質の働きを切り替えるスイッチとして働きます。本研究では、ASC の特定のリン酸化が、インフラマソーム応答を進めることを示しました。

注 5：IL-1 β と IL-18

免疫細胞などが放出する情報伝達物質「サイトカイン」の一種で、炎症を引き起こす働きを持ちます。感染から体を守るために重要な物質ですが、不適切に産生されることが感染の悪化につながるということがわかりました。

注 6：マクロファージ

細菌などを食べて処理する免疫細胞です。病原体を取り除くだけでなく、周囲に炎症を起こして免疫細胞を呼び寄せる働きも持ちます。

注 7：NLRP3 と AIM2

インフラマソーム応答の入口となる細胞内センサーです。NLRP3 は細胞内のさまざまな刺激に、AIM2 は細胞内の DNA に反応します。いずれも ASC を介して炎症を引き起こします。

お問い合わせ先

● 研究に関するお問い合わせ

国立大学法人旭川医科大学感染症学講座微生物学分野

教授 原 英樹

電話番号：0166-68-2393

Eメール：hhara@asahikawa-med.ac.jp