

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07106

研究課題名(和文)細菌感染治療の分子基盤を自然免疫機構と化学療法の協調的相互作用から理解する試み

研究課題名(英文)Host-pathogen interactions in antibiotic therapy for listeriosis

研究代表者

土屋 晃介(Tsuchiya, Kohsuke)

金沢大学・がん進展制御研究所・准教授

研究者番号：50437216

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：細菌などに寄生されたマクロファージでは、自然免疫機構であるインフラマソームが活性化し、蛋白分解酵素カスパーゼ1の活性化を誘導することで、パイロトーシスと呼ばれる炎症性プログラム細胞死が起こる。我々は、リステリア感染時におけるアンピシリン投与の治療効果がインフラマソームによって促進される現象を見出し、その分子機序の解明を行った。その結果、細胞内の小胞内に捕捉されたリステリアがアンピシリン処理に耐性を示して完全な菌排除を妨げること、また、このような状態のリステリアを排除するためにはパイロトーシスの誘導が必要であることを見出した。抗生物質治療と免疫系の協調的作用が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リステリアは汚染された食物を介して感染し、敗血症や髄膜炎といった重篤なリステリア症を引き起こす。リステリア症の治療には抗生物質が用いられるが依然として致死率が高い。リステリア症の第一選択薬はアンピシリンであるが、ゲンタマイシンなどとの併用が好ましいとされる。本研究は、インフラマソームを介したパイロトーシスの誘導がアンピシリンによる徹底した菌排除に必要であり、細胞内におけるアンピシリンとゲンタマイシンの併用効果の根底にあることを初めて明らかにした。さらに、小胞内に潜む細菌が抗生物質治療におけるリスク要因になり得ることを示した。これらの成果は適切な治療方針の決定に寄与するものである。

研究成果の概要(英文)：In macrophages infected, for example, by bacteria, the innate immune mechanism inflammasome is activated, which in turn induces the activation of the proteolytic enzyme caspase-1, leading to inflammatory programme cell death called pyroptosis. We found that the therapeutic effect of ampicillin administration during Listeria infection is promoted by an inflammasome and investigated the molecular mechanism of the improved therapeutic efficacy. We found that Listeria trapped within intracellular vacuoles become resistant to ampicillin treatment and prevent complete bacterial elimination, and that induction of pyroptosis is necessary to eliminate Listeria in the vacuoles. From this study, a co-ordinated action of antibiotic treatment and the immune system was revealed.

研究分野：感染免疫

キーワード：パイロトーシス インフラマソーム ガスダーミンD リステリア

1. 研究開始当初の背景

Listeria monocytogenes (リステリア) は、髄膜炎、敗血症、胎児敗血症性肉芽腫症などの重篤な病型を示すリステリア症の原因菌であり、汚染食品の摂取が主要な感染経路である。リステリア症の治療には抗生物質が用いられるが依然として致死率が高い。第一選択薬はアンピシリンであり、しばしばゲンタマイシンなどと併用される。リステリアは細胞内寄生菌であり、マクロファージに貪食されても食胞から細胞質に脱出することで貪食による殺菌を回避する。その後、細胞質内で増殖し、宿主細胞のアクチンフィラメント形成を利用して細胞内を移動する。さらに、この駆動力により隣接細胞にも侵入し、細胞外を経ずに細胞間を移動できる。アンピシリンは細胞膜を通過して細胞内に入るが、ゲンタマイシンは細胞膜を通過できない。そのため、細胞内寄生菌であるリステリアの排除にゲンタマイシンが併用効果を示す詳細な機序は不明である。

細胞質内に侵入したリステリアは、宿主の免疫系によって外敵として認識される。インフラマソームは、リステリアの認識に働く自然免疫機構の一種である。インフラマソームは、細胞質に存在する特定のパターン認識受容体やカスパーゼ-1 前駆体などで構成されるタンパク複合体であり、その形成はパターン認識受容体がリステリアを含む病原体由来の分子パターンを認識することで誘導される。インフラマソームではカスパーゼ-1 の活性化が引き起こされる。活性型カスパーゼ-1 は、炎症性サイトカインである IL-1 および IL-18 を成熟化させ、また、パイロトシスと呼ばれるネクローシス様のプログラム細胞死を誘導することで炎症を惹起する。ところが、インフラマソームはリステリアに対する感染防御に不必要である。一方、予想外なことに、化学療法モデルとしてリステリアを感染させたマウスにアンピシリンを投与したところ、野生型マウスと比べてインフラマソーム不全マウスで菌排除の有意な遅延がみとめられた(図1)。これは、アンピシリンの治療効果が少なくとも一部はインフラマソームに依存することを意味しており、体内特異的な抗生物質の作用機序の存在を示唆する。その詳細を明らかにすることで化学療法の理解に新機軸をもたらすことが期待できる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、リステリア感染のアンピシリン治療モデルにおいてインフラマソームがどのような分子機序で菌の排除を亢進するかを明らかにすることである。先ず、どの種類のインフラマソームが菌排除の亢進に関わるかを明らかにする。次に、インフラマソームの下流で菌排除の亢進に寄与するシグナル伝達経路を同定する。さらに、これらの分子機序から、抗生物質治療による徹底したリステリアの排除にインフラマソームが必要である理由を解明する。

一般的に、細菌感染治療の有効性において重要視されるのは原因菌に対する抗生物質の有効性である。しかしながら、感染においては病原体と宿主の相互作用を通じて病態が形成されるため、単純な試験管内とは異なり、複雑な感染現象によって抗生物質の効果が予想外の影響を受ける可能性がある。従って、化学療法の分子基盤を理解するためには宿主と菌の相互作用を含めた多視野からの考察が必要であると考えられる。本研究を通じて細菌感染治療の理解を促進し、感染免疫学分野の新たな潮流の創出を試みる。

3. 研究の方法

(1) アンピシリンによる菌排除を亢進するインフラマソームの同定

インフラマソームの形成は特定のパターン認識受容体によって誘導される。パターン認識受容体は、特異的なリガンドを認識することで重合化し、さらに、アダプター分子 ASC を介してカスパーゼ-1 前駆体と結合する。このようにして形成される巨大な蛋白複合体がインフラマソームであり、その中でカスパーゼ-1 が活性化される。インフラマソームを形成するパターン認識受容体は複数知られており、それらの中でアンピシリンによる菌排除の亢進に関わるものを同定する。そのために NLRP3 や AIM2 といったパターン認識受容体の欠損細胞またはノックダウン細胞を用いる。In vitro でマクロファージにリステリアを感染させ、ゲンタマイシンで細胞外の菌を殺した後、アンピシリンを添加して細胞内の菌数の推移を調べる。このとき、欠損やノックダウンが菌数減少に影響を与えるパターン認識受容体を特定する。また、リステリア感染マクロファージをアンピシリン処理することでインフラマソームの形成が促進されるかも検証する。

(2) インフラマソームの下流で菌排除を亢進するエフェクター分子の同定

インフラマソーム(カスパーゼ-1 活性化)の下流で誘導される現象として IL-1、IL-18 の産生およびパイロトシスが知られており、これらがアンピシリンによる菌排除の亢進に関与するかを検証する。IL-1 と IL-18 の関与は IL-18 欠損マウスと IL-1 中和抗体を用いて調べる。パイロトシスの実行因子はガスダーミン D (GSDMD) である。GSDMD はカスパーゼ-1 によって活性化されると、細胞膜に孔を生じ、最終的にネクローシス様細胞死を起こす。GSDMD 欠損マウスを用い、マウス感染実験および in vitro 感染系にてアンピシリン治療効果へのパイロト-

シスの影響を調べる。

(3) 細胞内リステリアの一部が長時間のアンピシリン処理後も生存する理由の解明

アンピシリンは試験管内ではリステリアを短時間で死滅させるが、宿主マクロファージ内では一定の割合のリステリアがアンピシリン処理後も長時間生存し続ける。また、このときにインフラマソームの形成が阻害されると細胞内の生存菌数が上昇する。これらの結果から、細胞内のリステリアの一部が何らかの機序でアンピシリンによる殺菌を回避する可能性が考えられる。そこで、マクロファージ内のリステリアが細胞内のどこで生存しているのか、蛍光染色で明らかにする。

(4) アンピシリン処理中および処理中断後のマクロファージ内リステリアの運命の解析

マクロファージ内のリステリアがアンピシリン処理中に何時間生存し続けるのか、また、処理中断後に再び増殖し得るのかは、適切な治療期間の考察に有用な情報になると期待できる。そこで、これらの疑問点をインフラマソームの影響も考慮に入れながら追究する。

4. 研究成果

(1) アンピシリンによる菌排除の亢進は AIM2 インフラマソームに依存する

これまでの独自の実験により、インフラマソームのアダプター分子 ASC とカスパーゼ-1 がアンピシリンによる菌排除の亢進に関わることがわかっている (図 2A)。また、細胞内 K⁺イオンの低下などを感知する NLRP3 および細胞内 DNA のセンサーである AIM2 がリステリアの認識に関与することが知られている。そこで、NLRP3 マクロファージおよび AIM2 ノックダウンマクロファージにリステリアを感染させ、アンピシリン処理後に細胞内の菌数を測定したところ、AIM2 ノックダウンマクロファージで残存菌数の著明な増加がみられた (図 2B)。このことから、アンピシリンによる菌排除の亢進が AIM2 インフラマソームに依存することが示唆された。そこで、DNA の認識受容体である AIM2 が関与する理由についてさらに検証を行った。細胞質内で増殖中のリステリアはアンピシリンによって溶菌される。このとき、菌体から細胞質内に DNA が放出される可能性がある。実際、アンピシリン処理したリステリア感染マクロファージでは、非処理対象群と比べてカスパーゼ-1 活性化およびその基質 (pro-IL-1 および GSDMD) の切断が強く誘導された。これらの結果から、リステリアに感染したマクロファージでは、アンピシリン処理が細胞質内の菌の溶菌を誘導し、菌体からの DNA の放出を促すこと、さらに、DNA によって活性化された AIM2 インフラマソームが菌排除の亢進に働くことがわかった。

図 1: アンピシリン治療効果へのインフラマソームの影響

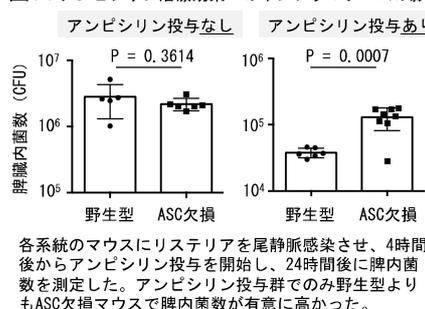
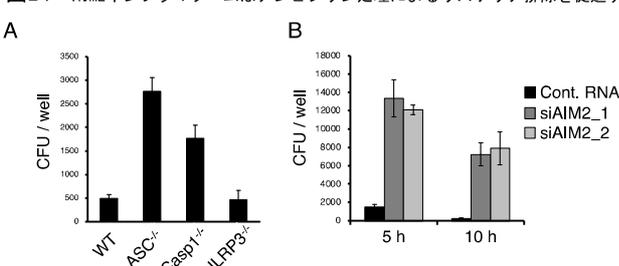


図 2: AIM2インフラマソームはアンピシリン処理によるリステリア排除を促進する



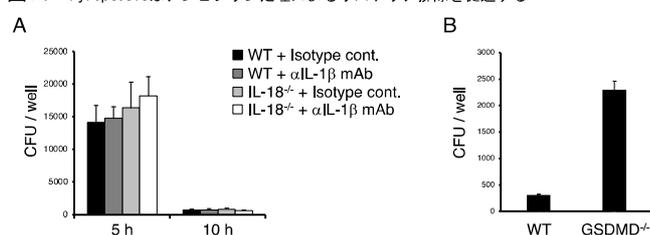
A) 各系統のマウスから腹腔渗出マクロファージを調製してLm (MOI = 1) を感染させ、30分後、ゲンタマイシン (GM) を培養に添加して細胞外の菌を除去した。感染3時間後にアンピシリン (Amp) を加え、10時間後に細胞内菌数を測定した。
B) WTマクロファージのAIM2をsiRNAを用いてノックダウンし、Aと同様にLmを感染させた。感染3時間後にAmpを加え、5、10時間後に細胞内菌数を測定した。

(2) インフラマソームの下流で菌排除を亢進するエフェクター分子は GSDMD である

インフラマソームの下流で菌排除の亢進に関わるエフェクター分子を明らかにするため、IL-1

、IL-18、GSDMD の関与について検討した。IL-1 中和抗体の存在下でマクロファージにリステリアを感染させ、アンピシリン処理して細胞内菌数を測定したところ、コントロール抗体存在下の残存菌数と有意な差がみとめられなかった。また、IL-18 欠損マクロファージと野生型マクロファージの残存菌数も同程度であった。さらに、IL-1 中和抗体の存在下で IL-18 欠損マクロファージを用いて同様の試験をしたが残存菌数は増加しなかった (図 3A)。これらの結果から、IL-1 と IL-18 は菌排除の亢進に関与しないことが明らかになった。一方、パイロト

図 3: Pyroptosisはアンピシリン処理によるリステリア排除を促進する



A) 各系統のマウスから腹腔渗出マクロファージを調製してanti-IL-1b mAbまたはIsotype control Abの存在下でLm (MOI = 1) を感染させ、30分後、ゲンタマイシン (GM) を培養に添加して細胞外の菌を除去した。感染3時間後にアンピシリン (Amp) を加え、5、10時間後に細胞内菌数を測定した。Ampによる細胞内菌数の除去はIL-18欠損およびIL-1b中和の影響を受けなかったため、これらのサイトカインに依存しないと考えられる。
B) Pyroptosisの中心的メディエーターであるGSDMDを欠損するマクロファージとWTマクロファージにAと同様にLmを感染させた。感染3時間後にAmpを加え、10時間後に細胞内菌数を測定した。GSDMD欠損により細胞内菌数の除去が遅延した。これらの結果から、pyroptosisがAmp処理によるリステリア排除に関与することが示された。

シス実行因子である GSDMD を欠損するマクロファージでは残存生菌数が有意に増加したため(図 3B) GSDMD を介したパイロトーシスの誘導がアンピシリン処理時における菌排除の亢進に重要だとわかった。活性型カスパーゼ-1 は、GSDMD を切断してパイロトーシスを誘導するが、GSDMD 非存在下では Bid を切断することでアポトーシスを誘導する。そこで GSDMD 単独欠損マクロファージと GSDMD Bid 二重欠損マクロファージでアンピシリン処理後の残存リステリア菌数を測定したが、これらの群で有意な差はみられなかった。そのため、菌排除の亢進にはパイロトーシスが必須であることが明らかになった。

(3) リステリアの一部は LAMP-1 陽性 vacuole に入ってアンピシリン処理に耐える

マクロファージ内に感染したリステリアをアンピシリン処理しても、インフラマソーム不全細胞では一定の割合の菌が長時間にわたって生存する。この理由を解き明かすために、リステリアが残存する場所を特定した。アンピシリンは増殖期の細菌に対して有効という特徴がある。一方、マクロファージに感染したリステリアの一部は、オートファゴソーム様の vacuole 内に捕捉され、その場で生存するが増殖は抑制されることが報告されている。そこで、vacuole 内の菌がアンピシリンに耐性を示すという可能性を考え、リステリア感染マクロファージのアンピシリン処理後に菌が vacuole に局在するか調べた。その結果、アンピシリン処理の数時間後、エンドソームマーカーである LAMP-1 陽性の vacuole 様構造の中に菌が局在する蛍光染色像が観察できた。この結果は、リステリアの一部が LAMP-1 陽性 vacuole に入って増殖抑制状態になることでアンピシリン処理に耐えることを示唆する。この仮説をさらに検証するために listeriolysin O(LL0)欠損リステリア株を用いた。LL0 はリステリアが貪食後に食胞から脱出するのに必須の病原因子であり、LL0 欠損リステリア株は食胞から細胞質に脱出できず、細胞内で増殖できない。LL0 欠損リステリア株を野生型マクロファージに感染させたところ、予想通り細胞内菌数の増加がみられなかった。このとき、アンピシリンを添加しても細胞内菌数は殆ど減少しなかった。すなわち、アンピシリンの標的となるのは細胞質内で盛んに増殖しているリステリアであり、vacuole に捕捉された非増殖中の菌はアンピシリンに耐性を示すことがわかった。

(4) リステリアを含む LAMP-1 陽性 vacuole は GSDMD によって傷害される

GSDMD は活性型カスパーゼ-1 によって成熟化された後、リン脂質に結合して膜貫通性の孔を形成する。また、成熟型 GSDMD はそのリン脂質結合特異性からオートファゴソーム様 vacuole にも孔を形成する可能性が考えられる。そこで、「インフラマソームの下流で成熟化した GSDMD がリステリア含有 LAMP-1 陽性 vacuole を傷害し、その結果として菌が細胞質に放出されてアンピシリンに殺菌される」という作業仮説を立てた。これを検証するため、アンピシリン処理後に観察される LAMP-1 陽性リステリアの数がインフラマソームやパイロトーシスの阻害によって増減するか調べた。リステリア感染マクロファージのアンピシリン処理後、LAMP-1 陽性 vacuole 内に観察されるリステリアの数は、野生型マクロファージに比べて ASC または GSDMD を欠損するマクロファージで有意に増加した。この結果は、リステリアを含む LAMP-1 陽性 vacuole がインフラマソームを介して活性化された GSDMD によって傷害されることを示唆する。

(5) アンピシリン処理の中断後に vacuole 内リステリアは再増殖する

マクロファージ内のリステリアがアンピシリン処理中に何時間生存し続けるかを調べた。アンピシリン処理の 19 時間後でも残存生菌がみとめられた。さらに、アンピシリン処理の 7 時間後にマクロファージ培養系からアンピシリンを除去し、12 時間追加培養したところ、リステリアの再増殖がみられた。このことから、リステリアの vacuole 内局在は、アンピシリン治療において菌を完全に除去できない要因となるだけでなく、感染の再燃のリスク要因になり得ると考えられる。

(6) 研究成果のまとめと考察

今回、細胞質内で増殖するリステリアがアンピシリンで効率良く殺菌される一方、Lamp-1 陽性小胞内に留まるリステリアは同薬剤に耐性を示すことが明らかになった。小胞内の菌はアンピシリン除去後に再増殖するため、適切な治療期間に関わる要素の一つであると考えられる(図 4)。

アンピシリン処理によって細胞内リステリアが溶菌すると DNA が放出されて AIM2 インフラマソームが形成される。その結果、GSDMD 依存的にパイロトーシスが誘導される。本研究により、そのようなパイロトーシス誘導がアンピシリン処理による細胞内リステリアの排除に重要な役割を果たすことが示唆された。その機序として、パイロトーシスによってファゴリソソーム膜が傷害されることで食胞内に留まった一部のリステリアが増殖期に入ること、および細胞膜に GSDMD 孔が形成されることでゲンタマイシンの透過性が上昇することが考えられる。

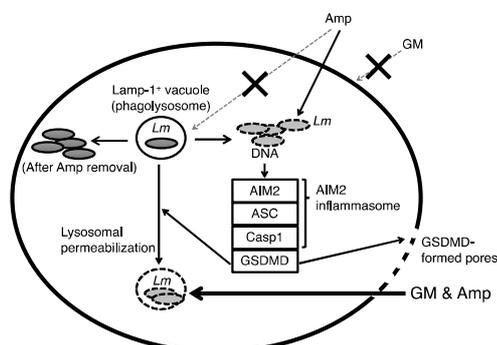


図4： 本研究のまとめ

AIM2インフラマソームの下流で活性化されたGSDMDが細胞膜やvacuole膜を破壊することでvacuole内のリステリアに対して抗生物質が有効性を示せるようになる。
Amp:アンピシリン、GM:ゲンタマイシン

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Tsuchiya Kohsuke, Hosojima Shoko, Hara Hideki, Kushiyama Hiroko, Mahib Mamunur Rashid, Kinoshita Takeshi, Suda Takashi	4. 巻 34
2. 論文標題 Gasdermin D mediates the maturation and release of IL-1 downstream of inflammasomes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108887 ~ 108887
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.108887	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tsuchiya Kohsuke	4. 巻 22
2. 論文標題 Switching from Apoptosis to Pyroptosis: Gasdermin-Elicited Inflammation and Antitumor Immunity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 426 ~ 426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22010426	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Uematsu Takayuki, Tsuchiya Kohsuke, Kobayashi Noritada, Seiki Motoharu, Inoue Jun-ichiro, Kaneko Shuichi, Sakamoto Takeharu	4. 巻 12
2. 論文標題 Mint3 depletion-mediated glycolytic and oxidative alterations promote pyroptosis and prevent the spread of Listeria monocytogenes infection in macrophages	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 404 ~ 404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-021-03691-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Saeki Ayumi, Tsuchiya Kohsuke, Suda Takashi, Into Takeshi, Hasebe Akira, Suzuki Toshihiko, Shibata Ken ichiro	4. 巻 161
2. 論文標題 Gasdermin D independent release of interleukin 1 by living macrophages in response to mycoplasmal lipoproteins and lipopeptides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunology	6. 最初と最後の頁 114 ~ 122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/imm.13230	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuchiya K., Nakajima S., Hosojima S., Thi Nguyen D., Hattori T., Manh Le T., Hori O., Mahib M.R., Yamaguchi Y., Miura M., Kinoshita T., Kushiya H., Sakurai M., Shiroishi T., Suda T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2091
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09753-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fang R., Uchiyama R., Sakai S., Hara H., Tsutsui H., Suda T., Mitsuyama M., Kawamura I., Tsuchiya K.	4. 巻 12
2. 論文標題 ASC and NLRP3 maintain innate immune homeostasis in the airway through an inflammasome-independent mechanism.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mucosal Immunology	6. 最初と最後の頁 1092-1103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-019-0181-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mahib M.R., Hosojima S., Kushiya H., Kinoshita T., Shiroishi T., Suda T.*, Tsuchiya K.	4. 巻 64
2. 論文標題 Caspase-7 mediates caspase-1-induced apoptosis independently of Bid.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 143-152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12756.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuchiya Kohsuke	4. 巻 64
2. 論文標題 Inflammasome associated cell death: Pyroptosis, apoptosis, and physiological implications	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 252 ~ 269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12771	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakajima Shinsuke, Imamura Ryu, Yoshino Miya, Sakurai Mayumi, Tsuchiya Kohsuke, Sugihara Kazushi, Asano Masahide, Suda Takashi	4. 巻 2
2. 論文標題 Characterization of Innate and Adaptive Immune Responses in PYNOD-Deficient Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ImmunoHorizons	6. 最初と最後の頁 129 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/immunohorizons.1700074	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanishita Yuko, Sekiya Hisateru, Inohara Naohiro, Tsuchiya Kohsuke, Mitsuyama Masao, Nunez Gabriel, Hara Hideki	4. 巻 38
2. 論文標題 Listeria toxin promotes phosphorylation of the inflammasome adaptor ASC through Lyn and Syk to exacerbate pathogen expansion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 110414 ~ 110414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.110414	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

[学会発表] 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Kohsuke Tsuchiya, Takashi Suda.
2. 発表標題 Gasdermin D mediates the release and maturation of IL-1 during inflammasome formation.
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tsuchiya K, Suda T.
2. 発表標題 Pyroptosis enhances antibiotic therapy of listeriosis.
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsuchiya K, Mahib MR, Suda T.
2. 発表標題 Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D.
3. 学会等名 The 17th International Congress of Immunology (IUIS2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsuchiya K, Suda T.
2. 発表標題 Gasdermin D (GSDMD) mediates IL-1 maturation during inflammasome formation.
3. 学会等名 第 48 回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土屋晃介(筆頭演者)ほか
2. 発表標題 Pyroptosis enhances killing of <i>Listeria monocytogenes</i> by ampicillin in vivo
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土屋晃介(筆頭演者)ほか
2. 発表標題 Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D
3. 学会等名 第27回日本Cell Death学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
中国	西南大学			