

## 病原細菌を標的とした選択的オートファジーの分子メカニズム

小川 道永

宿主の粘膜には腸内フローラ、タイトジャンクション、粘液・免疫バリアから成る防御機構が構築され、微生物の侵入を阻止している。しかし、赤痢菌をはじめとする病原細菌は、これらのバリアを巧妙に回避・抑制し、局所あるいは全身で増殖しさまざまな疾患を引き起こす。一方、オートファジーは細胞が栄養飢餓やストレスに曝された時に細胞質成分を非選択的に分解しリサイクルする現象であり「自食作用」と呼ばれている。オートファジーの役割は細胞の恒常性の維持だけではなく、受精、がん、細胞内へ侵入した病原細菌の排除、あるいはハンチンチンなど不溶性タンパク質の蓄積による神経変性疾患の予防ほか、多岐にわたる生命機能や疾患に関与する。これまでオートファジーには基質認識に特異性がないと考えられてきたが、最新の研究から標的を特異的に認識する「選択的オートファジー」の存在が明らかになってきた<sup>2)</sup>。

最近、選択的オートファジーが細胞内侵入性の病原細菌に対する新規バリア機構として機能していることが明らかになってきており注目されている。選択的オートファジーはカーゴ受容体と呼ばれる複合体が、細胞に侵入した病原細菌、損傷を受けたオルガネラ、変性タンパク質凝集体（アグリソーム）などの標的を特異的に認識し分解する。カーゴ受容体は基質標識分子（ポリユビキチンなど）、アダプタータンパク質（p62, NDP52, NBR1, Alfy, オプティニューリン, Tecpr1 など）、オートファジータンパク質（LC3やAtg5など）から構成され、これらの組み合わせは基質により異なる。標識されたオートファジーの基質はアダプタータンパク質を介して隔離膜上に局在するLC3などと結合し、最終的にオートファゴソームに捕捉される（図1）。病原菌を選択的に認識するオートファジーでも、多くのカーゴ受容体が報告されている。たとえば、A群連鎖球菌やリステリア菌はUb（ユビキチン）-p62-LC3、またはUb-NDP52-LC3により認識され、サルモネラ菌はUb-NDP52-LC3, Ub-NDP52-LC3, Ub-オプティニューリン-LC3により認識される<sup>2)</sup>。一方で、赤痢菌やリステリア菌のように宿主細胞に侵入後に細胞質へと脱出し増殖する病原細菌は、細胞内生存戦略としてオートファジーを回避する戦略を持っている<sup>3,4)</sup>。

吉川らは、リステリア菌に対するオートファジーは、表面がポリユビキチン化された菌体を宿主のp62-LC3が認識することで誘導されるが（図1）、リステリア菌の表層タンパク質であるActAが菌体表面のポリユビキチン化を阻害することで、リステリア菌はUb-p62-LC3による認識を回避していることを明らかにしている<sup>4)</sup>（図1）。また、小川らは赤痢菌の菌体表面にあるVirGタンパク質とオートファジータンパク質であるAtg5が直接結合することで赤痢菌に対するオートファジーが誘導され（図1）、それに対し赤痢菌から分泌されたIcsBタンパク質がAtg5-VirG結合を競合的に阻害することで

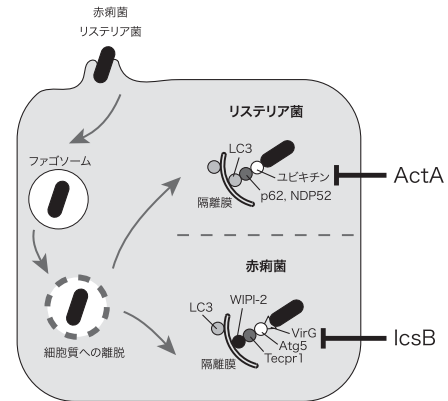


図1. 病原細菌に対するオートファジー認識機構とその回避機構

赤痢菌はオートファジーから逃れていることを報告している（図1）<sup>3)</sup>。

最近、小川らはAtg5をベイトにしたイーストツーハイブリッド法から得られた分子量約130 kDaの機能未知タンパク質Tecpr1の機能解析を行った結果、Tecpr1が赤痢菌を認識する新規カーゴ受容体の構成成分であることを報告した。Tecpr1はオートファジーに必須のAtg12-Atg5-Atg16L1複合体およびWIPI-2（隔離膜上に局在するPtdIns(3)P結合性タンパク質）に結合し、VirG-Atg5-Tecpr1-WIPI-2-PtdIns(3)P複合体を形成することで赤痢菌に対する基質認識において必須の働きをしていた（図1）<sup>5)</sup>。さらに、興味深いことにTecpr1はサルモネラ菌、A群連鎖球菌など他の病原細菌、傷害を受けたミトコンドリア、アグリソームを選択的に標的とするオートファゴソームにも局在し、*tecpr1*<sup>-/-</sup> MEF（マウス胎児由来繊維芽細胞）ではアグリソームや脱分極形態が異常なミトコンドリアが蓄積していた<sup>5)</sup>。これらの結果はTecpr1が選択的オートファジーにおいて広く一般的に関与していることを示唆しており大変興味深い。

病原細菌に対する認識機構を明らかにすることは、細胞内侵入細菌の治療法の開発だけでなく、哺乳類細胞内で起きている選択的オートファジーの基質認識や変性疾患の発病メカニズムの理解にも大きく貢献すると思われる。今後、基質をユビキチン化するE3酵素の同定、ポリユビキチン以外を認識する新規カーゴ受容体の探索など、さらなる分子メカニズムの解明が期待される。

- 1) 小川道永, 笹川千尋: 臨床免疫アレルギー科, **56**, 600 (2011).
- 2) Johansen, T. and Lamark, T.: *Autophagy*, **7**, 279 (2011).
- 3) Ogawa, M. et al.: *Science*, **307**, 727 (2005).
- 4) Yoshikawa, Y. et al.: *Nat. Cell Biol.*, **11**, 1233 (2009).
- 5) Ogawa, M. et al.: *Cell Host Microbe*, **9**, 376 (2011).