

## 脂質修飾を狙う病原菌の細胞乗っ取り戦略

松原 守

人類にとって病原菌は脅威であり、毎年多くの命が感染症で失われている。抗生物質で病原菌を抑え込める一方で、病原菌は抗生物質に対抗する手段をすぐさま獲得し人類に立ちはだかってくる。人類と病原菌の戦いの決着はまだまだつきそうにないどころか、人類のほうがかなり圧倒されている。病原菌の巧妙な細胞を乗っ取る仕組みを我々がまだ完全には理解していないことが要因である。病原菌の細胞乗っ取り戦略は実に巧妙で、さまざまな毒素やエフェクタータンパク質を使って宿主細胞に侵入し自分たちの住みやすい環境に変えてしまう。この時、自らのエフェクター分子を注射器のような分泌装置を用いて宿主細胞に注入する。分泌装置によって送り込まれたさまざまなエフェクター分子が宿主細胞内の細胞骨格ネットワークや細胞小器官を標的にして完全に細胞を乗っ取ってしまうのである<sup>1)</sup>。これまでさまざまな病原菌で多くのエフェクター分子が発見されており機能が明らかになりつつあるが、機能未知のものも多い。

最近、病原菌のエフェクター分子で興味深い機能を持つものが発見された。赤痢菌が分泌する IpaJ (invasion plasmid antigen J) というエフェクター分子で、宿主細胞への感染時にゴルジ装置の断片化を誘導する。アミノ酸配列に基づく解析から、IpaJ はシステインプロテアーゼ活性を有することが分かり、酵母の遺伝学的スクリーニングにより、ゴルジ装置を介した細胞内の小胞輸送を調節する低分子量 G タンパク質 Arf1 が、IpaJ の基質タンパク質であることが分かった<sup>2)</sup>。興味深いことに IpaJ は、Arf1 の N 末端のミリスチル化された 2 番目のグリシン残基と 3 番目のアスパラギン残基の間のペプチド結合を切断し、結果的に Arf1 の脱ミリスチル化反応を生じ、Arf1 のゴルジ装置内での機能不全を起こしてしまう<sup>2)</sup>。この脱ミリスチル化という真核生物では通常は起こらない現象を、病原菌が持つエフェクター分子が可能にしてしまったことは驚くべきことである。

ここで赤痢菌の IpaJ に狙われた N-ミリスチル化について紹介することにする。脂質修飾の一種であるタンパク質の N-ミリスチル化は、炭素数 14 のミリスチン酸による修飾で、真核生物のほぼ 1% のタンパク質に起こるとされている。タンパク質と細胞膜あるいはタンパク

質とタンパク質間の可逆的な相互作用により、細胞内のさまざまなシグナル伝達系に重要な役割を担っている<sup>3)</sup>。N-ミリスチル化は、がんなどの疾患の発症や進行に加え、HIV などのウイルスやマラリア、トリパノソーマ症などの原虫の感染、増殖に重要な役割をしていることから、疾患治療の標的にもなっている<sup>4)</sup>。また、S-パルミトイル化などの他の脂質修飾が翻訳後に起きる可逆的な修飾であるのに対し、N-ミリスチル化はタンパク質合成と同時に起きる不可逆的な修飾である。そのため通常、N-ミリスチル化を除去する反応は起きないとされてきた。現にこれまで真核生物において脱ミリスチル化を行う因子は発見されていないのである。

このような N-ミリスチル化の常識からみると、赤痢菌の IpaJ は初めて同定された脱ミリスチル化因子である。それでは IpaJ はミリスチル化タンパク質をどのように認識するのであろうか？これまでの研究から IpaJ は、ミリスチル基とその後続くグリシン残基を厳密に認識し、他の脂質修飾タンパク質には見向きもしないようである<sup>5)</sup>。先に述べたようにミリスチル化タンパク質は細胞機能に重要なものが多いだけに、肝となるタンパク質群を赤痢菌のエフェクター分子である IpaJ が巧妙に狙い撃ちするのは利にかなっている。IpaJ はプロテアーゼの中では C39 peptidase-like ファミリーに属しており、これは主に細菌にしかないシステインプロテアーゼである。真核生物にはこれに属するプロテアーゼはゲノム上にコードされず、なぜ赤痢菌だけがこのようなタンパク質をもつのか進化的にも興味深い。

病原菌の細胞乗っ取り戦略は実に巧妙であるが、我々もやられっぱなしではいられない。今回紹介した赤痢菌 IpaJ の機能と構造を詳細に理解することで、赤痢菌はもとよりミリスチル化が深く関係するさまざまな疾患に対する対抗手段をとることができるであろう。

- 1) Jimenez, A. *et al.*: *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, **32**, 373 (2016).
- 2) Burnaevskiy, N. *et al.*: *Nature*, **496**, 106 (2013).
- 3) 松原 守: *生物物理*, **45**, 128 (2005).
- 4) 内海俊彦ら: *化学と生物*, **54**, 484 (2016).
- 5) Burnaevskiy, N. *et al.*: *Mol. Cell*, **58**, 110 (2015).