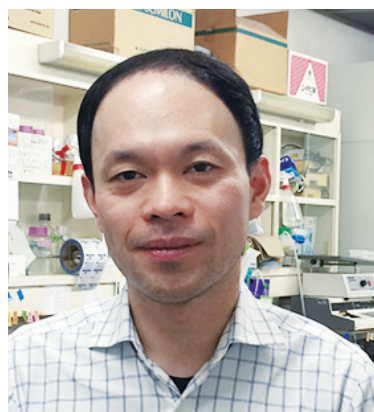


レジオネラ感染における Syntaxin17 を介した MAM の構築機構の解析

オルガネラの接触場の形成機構と破綻による疾患



東京薬科大学 生命科学部
分子細胞生物学研究室助教

新崎 恒平

ORGANELLA
Tokyo University of
Pharmacy and
Life Sciences

研究の要旨

感染症とは病原性を有したウイルスや微生物が宿主細胞内に侵入し、増殖—破砕—周辺への感染を繰り返すこと様々な臓器・組織に障害を引き起こす病である。宿主細胞内に侵入したウイルスや病原菌は、細胞に備わっている生理機能をコントロールすることで増殖に都合の良い環境を細胞内に作り出している。最近の研究により、ある種のウイルスや病原菌がオルガネラ接触場の機能をコントロールしていることが分かってきた。そこで、本研究では肺炎の原因となるレジオネラ菌を感染モデルとしてレジオネラ菌の細胞内感染とオルガネラ接触場との関連を見いだす。

研究の概要

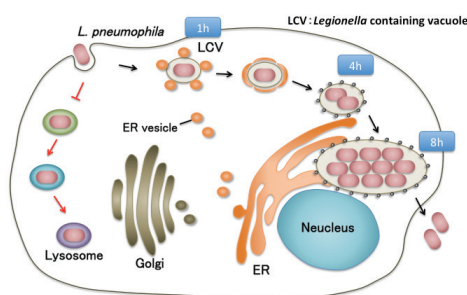
グラム陰性細菌に属するレジオネラ菌は肺炎の原因となることが知られている。日本においても温泉地等でのレジオネラ菌の集団発生や死亡事故が度々報道されており、我々にとって身近なそして楽観の出来ない病原菌である。

レジオネラ菌の宿主細胞への侵入にはファゴサイトーシス（食作用）経路を介している。通常、ファゴサイトーシスでは取り込んだ細胞外の異物を分解系のオルガネラであるリソソームへと輸送する。宿主細胞内に取り込まれたレジオネラ菌はレジオネラ小胞（Legionella-containing vacuole; LCV）と呼ばれる膜構造を形成し、LCV はリソソームへの輸送を阻害することが知られている（添付図；左方向）。

一方、LCV には宿主細胞の小胞体より出芽した輸送小胞が供給された結果、LCV の膜構造が変換し、この膜構造変換が“レジオネラ菌の増殖の場”である小胞体と LCV との融合に必要不可欠である（添付図；右方向）。そして、これら一連の感染経路にはレジオネラ菌が宿主細胞に対して分泌する“レジオネラエフェクター”が重要な役割を担っていることが明らかになっている。

我々はレジオネラ菌の“宿主細胞内における振る舞い”に興味を持って研究を進めており、細胞内に侵入したレジオネラ菌を“一つのオルガネラ”と見なして他のオルガネラとの関わりを解析している。その過程において、レジオネラ菌が Syntaxin (Stx)17 を分解している可能性を示唆する結果を得た。Stx17 は我々の研究室において MAM に局在し、ミトコンドリアの生理機能を制御していることを明らかにしている。また、Stx17 はオートファジー（栄養飢餓状態のエネルギー補給や細胞内の病原菌の排除に機能）にも働いていることが見いだされている。そこで、現在はレジオネラ菌による Stx17 の分解機構及びその生理的意義の解明、また Stx17 の分解に寄与するレジオネラエフェクターの同定を目的として研究を進めている。

図 レジオネラ菌の細胞内感染経路



ファゴサイトーシスにより宿主細胞内に侵入したレジオネラ菌はリソソームへの輸送経路をブロックする。また、宿主細胞の小胞体より出芽した輸送小胞を取り込むことで膜構造の変換を引き起こす。その後、小胞体と融合し増殖をする。

関連論文

1. Arasaki K, Shimizu H, Mogari H, Nishida N, Hirota N, Furuno A, Kudo A, Baba M, Baba N, Cheng J, Fujimoto T, Ishihara N, Ortiz-Sandoval C, Barlow L, Raturi A, Dohmae N, Wakana Y, Inoue H, Tani K, Dacks J, Simmen T, and Tagaya M. A novel role for the ancient SNARE Syntaxin 17 in regulating mitochondrial division. *Developmental Cell*. 2015 32(3): 304-17.
2. Hubber A, Arasaki K, Nakatsu F, Hardiman C, Lambright D, De Camilli P, Nagai H, Roy CR. The machinery at endoplasmic reticulum-plasma membrane contact sites contributes to spatial regulation of multiple Legionella effector proteins. *PLoS Pathog*. 2014 10(7): e1004222. (査読あり)
3. Arasaki K, Toomre DK, Roy CR. The Legionella pneumophila effector DrrA is sufficient to stimulate SNARE-dependent membrane fusion. *Cell Host Microbe*. 2012 11(1): 46-57. (査読あり)
4. Mukherjee S, Liu X, Arasaki K, McDonough J, Galán JE, Roy CR. Modulation of Rab GTPase function by a protein phosphocholine transferase. *Nature*. 2011 477(7362): 103-6.
5. Arasaki K, Roy CR. Legionella pneumophila promotes functional interactions between plasma membrane syntaxins and Sec22b. *Traffic*. 2010 11(5): 587-600.