



東北大学

解禁時間

(テレビ、ラジオ、WEB) :

平成20年7月7日(月) 午前2時(日本時間)

(新聞、雑誌) : 平成20年7月7日(月) 朝刊から

報道機関 各位

平成20年7月3日

東北大学 大学院 薬学研究科

**細胞内寄生細菌を認識し排除する機構を解明
(細胞内寄生細菌感染症の克服へ新たな手がかり)**

東北大学 大学院 薬学研究科 生命機能解析学分野の 倉田祥一郎 教授と、矢野環 助教らは、病原体認識蛋白質が、細胞内寄生細菌を認識し排除する機構を明らかにしました。この研究成果は、米国科学誌 Nature Immunology の電子版(7月6日)に掲載されます。本研究は、主に(独)生研センター「新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業」の一環として行われたものです。

(お問い合わせ先)

東北大学 大学院 薬学研究科

担当 : 倉田祥一郎、矢野環

電話番号 : 022-795-5916, 022-795-4555

E-mail: kurata@mail.pharm.tohoku.ac.jp

【研究内容】

我々は細胞外での免疫反応によって病原体を排除しますが、赤痢菌、結核菌、リステリア菌など、病原体の中にはこれを逃れて細胞内に寄生し、感染症を引き起こす病原体がいます。今回、人獣共通感染症であるリステリア症を引き起こすリステリア菌 (*Listeria monocytogenes*) を用いて、ショウジョウバエの病原体認識蛋白質PGRP-LEが、細胞内でリステリア菌を認識し、オートファジーを誘導する事で、リステリア菌の排除を行うことを明らかにしました。これまで、ほ乳動物細胞でも、細胞内非特異的分解系であるオートファジーが、細胞内寄生細菌の排除に関わる事が示されていましたが、病原体認識蛋白質が細胞内寄生細菌を認識することによって菌の周囲にオートファジーを特異的に誘導するということが初めて明らかにしました (図1)。また、このオートファジーが誘導できないと、宿主がリステリア菌に対する抵抗性を失い感染死することもわかりました。さらに、薬剤処理により人為的にオートファジーを誘導すると、リステリア菌が細胞内から排除される事も明らかとなりました (図2)。

これらの成果は、細胞内寄生細菌による感染症の克服に手がかりを与えるとともに、昆虫が媒介する伝染病の予防や、適切な食品管理への応用が期待できます。

【図表】

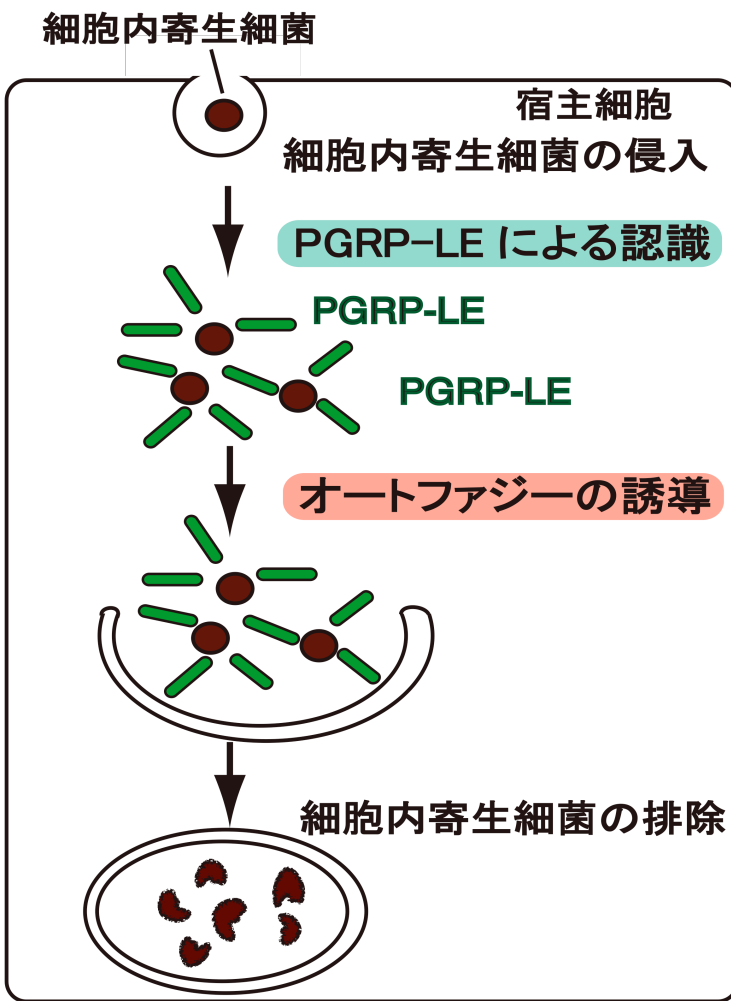


図1 PGRP-LE による細胞内寄生細菌の認識と、オートファジー誘導による寄生細菌の排除
PGRP-LE は、細胞質中で、侵入した寄生細菌を認識し、細胞内分解系であるオートファジーを誘導する。オートファジーの誘導により、二重膜で取り囲まれた細胞内寄生細菌は、分解され、排除される。

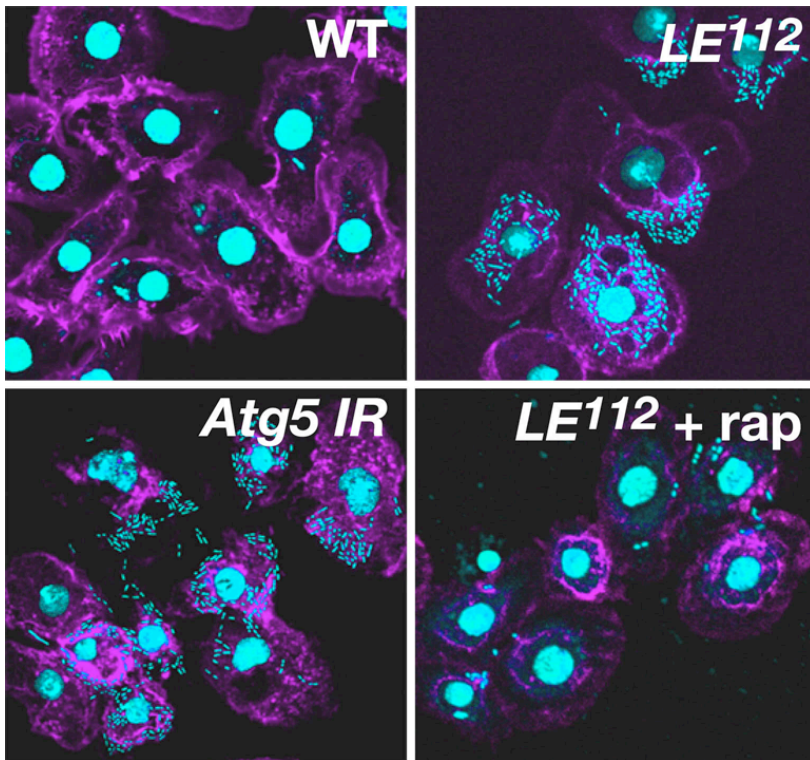


図2 細胞内でのリステリア菌の増殖

(左上) 野生型のショウジョウバエから回収した体液細胞 (WT) では、リステリア菌の増殖は抑制されているが、(右上) PGRP-LE が機能しない変異体からの体液細胞 (LE112) では、リステリア菌が爆発的に増殖する。水色で DNA を示しており、大きな円形として体液細胞の核が、小さな点状のリステリア菌が示されている。紫色でアクチンを示しており、一つの細胞の形状がわかる。(左下) オートファジーが誘導できない体液細胞 (Atg5IR) でも、PGRP-LE の変異体と同様に、リステリア菌が爆発的に増殖する。(右下) 一方、PGRP-LE の変異体で、リステリア菌を認識できずにオートファジーを誘導しない体液細胞でも、ラパマイシンという薬剤で人為的にオートファジーを誘導すると (LE112+rap)、リステリア菌が排除される。

【論文題目】

Autophagic control of Listeria through intracellular innate immune recognition in drosophila (Nature Immunology 電子版 7月6日)

「ショウジョウバエにおける細胞内認識を介したリステリア菌のオートファジーによる排除」

【用語説明】

PGRP（ペプチドグリカン認識蛋白質）ファミリー分子：

昆虫が有する感染防御系において、ほとんどすべての細菌が有する細胞壁構成成分であるペプチドグリカンを認識する病原体認識蛋白質ファミリー。ヒトを含め、ほ乳動物も有している。ショウジョウバエでは、このファミリーに属する PGRP-SA, -LC, -LE, -SD などが、侵入する細菌を細胞外で認識して抗菌ペプチドなどの産生を誘導し、感染防御を行う。本研究グループは、PGRP-LE が細胞外だけでなく、細胞内でも DAP 型ペプチドグリカンを認識し、抗菌ペプチド産生を誘導する多機能性を有している事を明らかにしていた (Nature Immunology 2006)。