

人食いバクテリアを認識して免疫を活性化させる仕組みを解明 —FBXO2 が細菌の表層糖鎖を感知してオートファジーを制御する—

概要

京都大学大学院医学研究科の中川一路教授らの研究グループは、ヒトの細胞が人食いバクテリアとして知られる A 群レンサ球菌を見分けて分解する新たなメカニズムを明らかにしました。オートファジー（自食作用）とは、細胞の内容物をオートファゴソームという膜で包み込み、その内容物を分解・再利用するシステムで、細胞の恒常性維持に重要な役割を担っています。さらに、細胞内に侵入した病原細菌なども選択的に分解します。このオートファジーにより分解される対象物は、ユビキチンと呼ばれるタンパク質が目印として付けられ、そこにオートファジー受容体が結合することで選択的にオートファゴソームに包み込まれますが、宿主免疫システムがどのような仕組みで細胞内侵入細菌を認識し、オートファジーを誘導するのかが不明でした。今回の研究により、FBXO2 と呼ばれるタンパク質が、ヒトの細胞内に侵入した A 群レンサ球菌の菌体表層糖鎖側鎖に特異的に結合して、ユビキチン化修飾を活性させることでオートファジーが誘導されていることが明らかになりました。この成果は、新たな細菌感染症治療法の開発のための重要な一歩と言えます。

本研究成果は、2021 年 9 月 13 日に欧州科学誌「EMBO Reports」にオンライン公開されました。

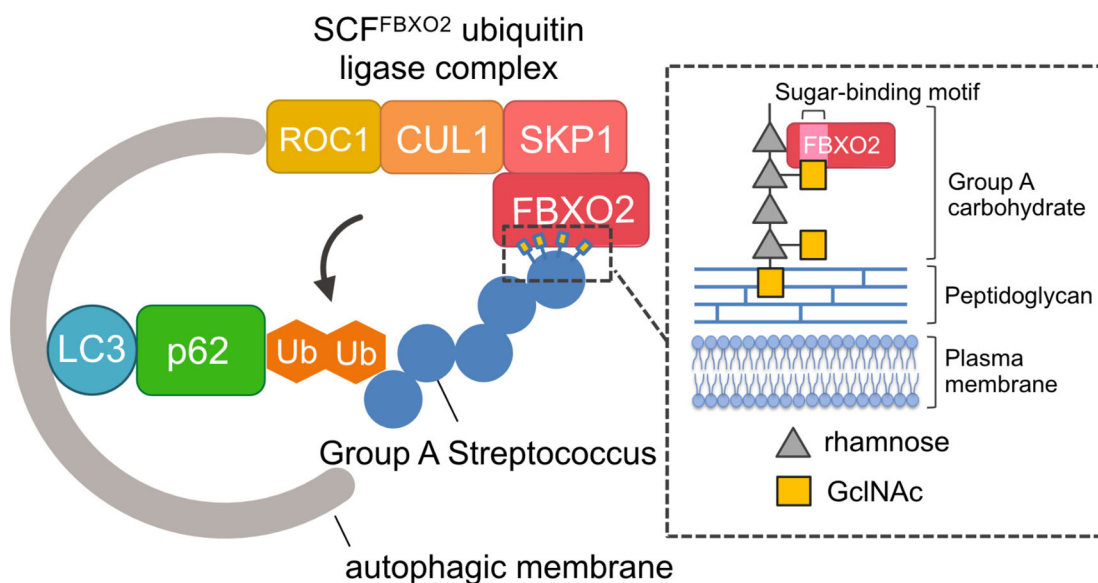


図 FBXO2 が細胞内に感染した A 群レンサ球菌を認識するモデル図

FBXO2 は A 群レンサ球菌の表面にある糖鎖構造に結合し、SKP1、CUL1、ROC1 と共に SCF ユビキチン結合複合体を形成してユビキチン化を活性します。その結果オートファジー受容体が誘導されてオートファジーが促進されます。

1. 背景

オートファジーとは、真核生物の細胞内において自身のタンパク質などを分解・再利用するシステムで、細胞の新陳代謝に重要な役割を担っています。さらに、傷のついたミトコンドリアや変性疾患の原因となる凝集タンパク質、細胞内に侵入した病原細菌といった、細胞にとって有害な物質を識別して分解することで、発癌、神経変性疾患、炎症性疾患、感染症など様々な疾患を防いでいます。近年、このオートファジーが様々な不要物を識別する仕組みが徐々にわかってきました。細胞内の不要物や侵入した病原細菌には「ユビキチン」^{注1}とよばれるタンパク質が目印として付けられ、これを契機としてオートファジーが活性化し、殺菌します。この病原細菌にユビキチンを付加する役割のタンパク質はいくつか報告されていましたが、どのように細菌を認識しているのかは不明でした。

2. 研究手法・成果

今回の研究ではまず、A群レンサ球菌の菌体にある表層糖鎖 (Group A Carbohydrate, GAC)^{注2} は、通常、ヒトの細胞質にはないことから、これらの分子が宿主によって認識されているのではないかと考えました。GAC を生合成する遺伝子を欠失させた変異株を構築し、これらの変異株の感染時のオートファジーを調べたところ、GAC に含まれる GlcNAc 側鎖^{注3} の生合成に必須な遺伝子欠損変異株でオートファジーの活性が著しく減少していることを見出しました。次に、GlcNAc を認識する宿主のユビキチン結合タンパク質をスクリーニングしたところ、SCF ユビキチン結合タンパク質複合体の基質認識タンパク質である FBXO2 を同定しました。FBXO2 は GlcNAc 発現依存的に A 群レンサ球菌と直接結合し、ユビキチン化とオートファジー活性を促進し生体防御に寄与することを明らかにしました。

オートファジーは細胞内に侵入した様々な細菌を分解するとともに、炎症応答や抗原提示等の他の免疫応答とも密接に関連していることから、本研究の成果は A 群レンサ球菌感染症発症機構の解明につながるとともに、今後オートファジーの機序に注目した、細菌そのものへのアプローチ以外の新たな感染症治療法への応用が期待できます。

3. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会（科学研究費補助金: 18K07109, 21K07023, 19HH03471、特別研究員）、日本医療研究開発機構（AMED）、化学及血清療法研究所、第一三共生命科学研究振興財団、武田科学振興財団の支援を受けました。

<用語解説>

注1 **ユビキチン**：ユビキチンは細胞内の様々なタンパクに修飾（ユビキチン化）され、タンパク質分解、DNA 修飾、シグナル伝達、膜輸送など多様な細胞内現象の制御に関与しています。

注2 **Group A Carbohydrate (GAC)**：GAC は A 群レンサ球菌の細胞壁の半分を構成する糖鎖成分です。細菌の構成要素としての機能はいまだに不明な点が多いものの、劇症型感染症などの病原性に関与していることが示唆されています。

注3 **GlcNAc 側鎖**：単糖の一種で、GAC においてラムノース骨格に付加される側鎖です。この表層糖鎖は A 群レンサ球菌種特異的な抗原です。

注4 **FBXO2**：FBXO2 は糖鎖結合型ユビキチン関連タンパク質の 1 つで、癌や糖尿病の制御に関与しています。

<研究者のコメント>

私たちは、A群レンサ球菌のような病原微生物の病原性発揮機構や感染症発症機序を明らかにすることで新たな創薬標的を見出して行きたいと考えています。感染症は病原体と宿主（ヒト）免疫機構との両サイドからの相互作用の結果であることから、今後も、宿主-病原体双方からのアプローチで研究を推進し、感染症研究基盤の充実と感染症治療法の開発を進めていきたいと考えています。

<論文タイトルと著者>

タイトル FBXO2/SCF ubiquitin ligase complex directs xenophagy through recognizing bacterial surface glycan (SCF^{FBXO2} ユビキチンリガーゼ複合体は細菌の表層糖鎖を認識することでゼノファジーを誘導する)

著者 Akihiro Yamada, Miyako Hikichi, Takashi Nozawa, Ichiro Nakagawa

掲載誌 EMBO Reports

DOI 10.15252/embr.202152584