

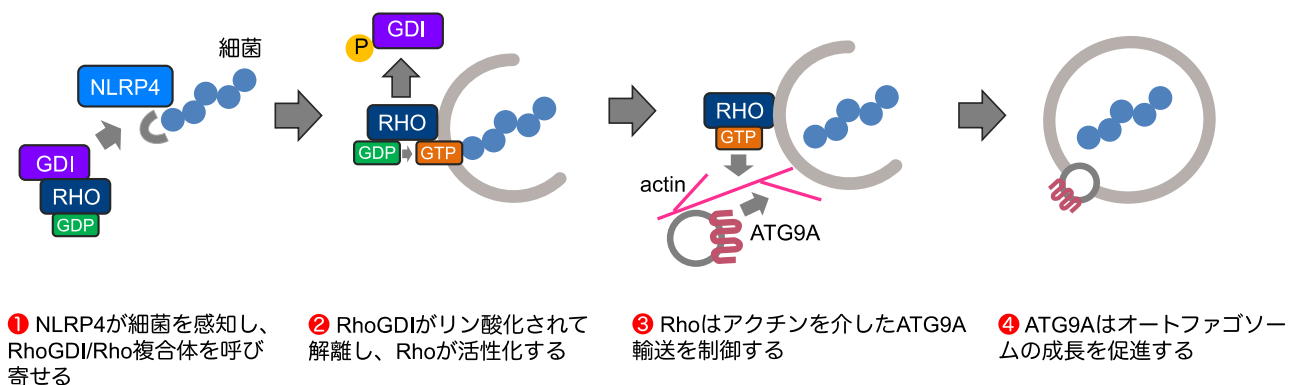
# 細胞内病原体センサーがオートファジーを調節する機構の一部を解明

## —細胞骨格を調節し細菌を包む膜形成を制御—

### 概要

京都大学大学院医学研究科の野澤孝志助教、中川一路教授らの研究グループは、細胞内に侵入した病原性細菌（A群レンサ球菌）を感知してオートファジーを調節するメカニズムを明らかにしました。オートファジーとは、細胞の中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。また、細胞内に侵入した病原細菌に対しては、細胞内病原体センサーを介して認識してオートファジーを誘導し、選択的に細菌を殺菌します。しかし、細胞内病原体センサーがどのようにしてオートファジーを制御するのかは不明でした。今回の研究で、細胞内病原体センサーの1つであるNLRP4がRhoGDI（Rho GDP dissociation inhibitor alpha）と結合し、Rhoシグナルを制御することでアクチンを介したオートファジー誘導を調節していることを明らかにしました。今回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11月3日、*Autophagy* にオンライン公開されました。



### 病原体センサーNLRP4を介したオートファゴソーム制御のモデル

NLRP4はRho-RhoGDI複合体を呼び寄せることで、Rho-actinシグナルを介したオートファゴソーム形成を制御する。

#### 1. 背景

オートファジーは、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、細胞内に侵入した病原細菌を認識して殺菌することで、様々な感染症を防ぐ免疫システムとしても機能しています。A群レンサ球菌とは、ヒトに咽頭炎や扁桃炎、劇症型感染症を引き起こす病原性細菌です。これまでに、細胞内において病原微生物の成分を感知する病原体センサー（NOD1、NOD2、NLRP4など）が細菌感染に対するオートファジーの制御に関わることが報告されてきましたが、詳しいメカニズムは不明でした。

## 2. 研究手法・成果

今回の研究ではまず、細胞内病原体センサーである NLRP4 タンパク質を働かないようにした細胞を解析し、細菌を包むオートファゴソームの形成が阻害されていることを明らかにしました。そこで NLRP4 がオートファゴソーム形成を制御する機構を調べるために NLRP4 と相互作用する分子を探索して、Rho dissociation inhibitor alpha (RhoGDI)を同定しました。さらに、RhoGDI は Rho タンパク質の制御因子であることから、RhoGDI と Rho の局在を調べた結果、RhoGDI-Rho 複合体は NLRP4 を介して菌の周囲へ呼び寄せられ、活性化していました。また、NLRP4 と RhoGDI の直接的な結合は、RhoGDI の Tyr156 のリン酸化を介して制御されていました。さらに、NLRP4 を介した Rho シグナルの活性化は、アクチンを介した ATG9 のリクルートを制御することで、菌を囲うオートファゴソーム膜の伸長を促していることが明らかになりました。以上の成果から、細胞内病原体センサー NLRP4 は、アクチン細胞骨格動態を調節することで細菌に対するオートファゴソームの形成過程を制御していることが示唆されました。

## 3. 波及効果、今後の予定

オートファジーは細胞内に侵入した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関連していることから、本研究の成果は様々な細胞内侵入性細菌の感染症機構の解明につながると考えられます。またオートファジーをターゲットとした、細菌を標的としない新たな感染症治療法への応用が期待できます。

## 4. 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）、日本医療研究開発機構（AMED）、第一三共生命科学研究振興財団の支援を受けました。

### <論文タイトルと著者>

タイトル : The intracellular microbial sensor NLRP4 directs Rho-actin signaling to facilitates Group A Streptococcus-containing autophagosome-like vacuole formation.

著者 : Takashi Nozawa, Chihiro Aikawa, Atsuko Minowa-Nozawa, Ichiro Nakagawa

掲載誌 : *Autophagy*