

細菌感染を感知してオートファジーを活性化させる仕組みを解明 —TBC1D9 がカルシウム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、細胞内に感染した病原細菌を分解するオートファジーが誘導される仕組み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。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。細菌が感染した細胞では、TBK1 と呼ばれるタンパク質が活性化し、活性化した TBK1 が様々な分子を制御することでオートファジーが誘導されますが、TBK1 がどのような仕組みで活性化するのかは不明でした。今回の研究により、細菌が細胞内部へ侵入すると細胞内のカルシウム濃度が増加し、このカルシウムを TBC1D9 とよばれるタンパク質が感知して細菌の周りに集まり、TBK1 を活性化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、2020 年 2 月 7 日に英国の科学誌「Nature communications」にオンライン公開されました。

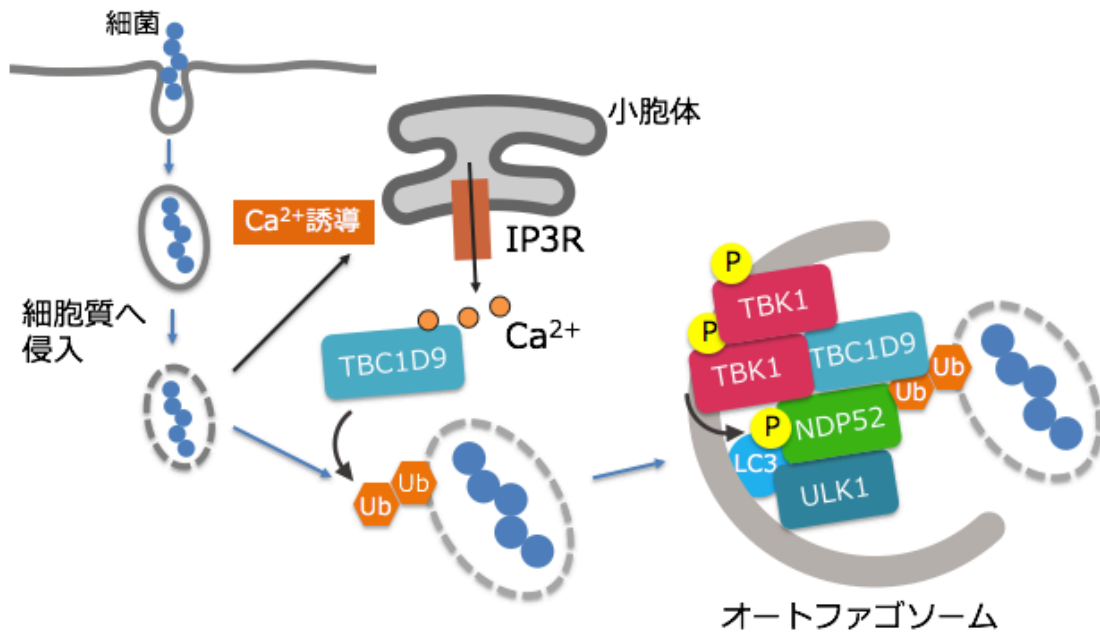


図 細菌感染に対するオートファジー活性化のモデル

細菌が細胞内へ侵入すると小胞体のカルシウムチャネル IP3R からカルシウムが放出され、TBC1D9 はカルシウムと結合すると細菌に標識されたユビキチンと結合します。TBC1D9 は TBK1 と結合して、TBK1 の自己会合を促進することで活性化を制御し、その結果オートファゴソームの形成が促進されます。

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とよばれるタンパク質が目印として付けられ、このユビキチンにオートファジー受容体が結合します。また同時にオートファゴソームを作るのに必要な分子群も呼び寄せられます。こうしたオートファジー受容体や関連した分子群は、TBK1と呼ばれるタンパク質によって活性化することで調節されていることが明らかになっていますが、どのような仕組みでTBK1の活性が制御され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、オートファジーが細胞内の膜輸送システムの一つであることから、膜輸送を司る RabGAP ファミリータンパク質に着目しました。様々な RabGAP タンパク質を過剰に発現する細胞を構築し、細菌感染に応答したオートファジーの活性化を調べたところ、RabGAP の一つである TBC1D9 を過剰に発現させた細胞ではオートファジーはより活発になっていることを見出し、新規のオートファジー制御因子として TBC1D9 を同定しました。次に TBC1D9 を働かないよう操作した細胞を用いて、オートファジーにおける機能を解析したところ、TBC1D9 は細菌が感染した時の TBK1 の活性化やオートファジーによる細菌の分解に関与していることが分かりました。TBC1D9 はカルシウムに結合するタンパク質であることから、細胞内のカルシウム濃度を調べた結果、細菌の感染に伴って小胞体からカルシウムが細胞質へ放出され、それを感知した TBC1D9 が細菌に標識されたユビキチンと結合することを見出しました。また、TBC1D9 は TBK1 と結合して活性化を促進することで、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。

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、特別研究員）、日本医療研究開発機構（AMED）、第一三共生命科学振興財団の支援を受けました。

<研究者のコメント>

私たちは、感染症におけるオートファジーの免疫機構を明らかにしたいと考えています。オートファジーは細胞内に侵入した細菌やウイルスを排除しますが、オートファジーから回避できるよう進化した微生物も報告されています。今回の成果のような、感染に対するオートファジーの誘導機構を明らかにしていくことで、オートファジーをターゲットにした新規の感染症治療法へ繋げ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：TBC1D9 regulates TBK1 activation through Ca²⁺ signaling in selective autophagy.

著者：Takashi Nozawa, Shunsuke Sano, Atsuko Minowa-Nozawa, Hirotaka Toh, Shintaro Nakajima, Kazunori Murase, Chihiro Aikawa, Ichiro Nakagawa

掲載誌：Nature Communications