

肺炎を引き起こすレジオネラの 宿主細胞内における多彩な生存戦略



生命科学部 感染制御学研究室 教授 新崎 恒平

はじめに

1976年・米国ペンシルベニア州・フィラデルフィアで開催されていた米国在郷軍人会において参加者及び近隣住人約221名が肺炎様の疾患を併発しました。そして、当時の肺炎治療では一般的である抗菌薬による治療が行われましたが、有効な効果が認められず最終的には34名の死者を出す事態となりました。その後、患者の肺より新種のグラム陰性桿菌が分離され、在郷軍人 (Legionnaire) にちなんで *Legionella pneumophila* (レジオネラ・ニューモフィラ) と名付けられました。

レジオネラが肺炎の原因となる病原体であることが発見されたのは1976年と比較的最近のことですが、レジオネラという「菌」そのものは古くから存在している細菌であり、自然界においては土壌や河川などに幅広く分布しているアメーバなどの原生生物を宿主としています。従って、レジオネラのヒトへの感染はレジオネラを含むアメーバ等原生生物が繁殖する環境で引き起こされます。水温が一定に保たれるような環境では、バイオフィーム (排水溝のヌメリなど) と呼ばれる微生物や原生生物の集合体が形成されることが知られています。そして、バイオフィームを形成している原生生物内にレジオネラが潜んでいると、その水源はレジオネラにより汚染されることとなります。また、バイオフィームが形成されやすい場所としては温泉や循環風呂などが挙げられ、我が国においても温泉や公衆浴場でのレジオネラ集団感染を取り上げた報道を目にすることがあります。なお、レジ

オネラに感染した後の症状は“ポンティアック熱”と“レジオネラ肺炎”の二つに大別されています。ポンティアック熱は一般的な「風邪」様の症状のみに留まり1週間程度で完治しますが、レジオネラ肺炎を発症すると呼吸器系のみならず、消化器系や中枢神経系にまで極めて重篤な障害が起こり、極めて高い致死率を示します。

宿主細胞内におけるレジオネラの感染経路

レジオネラによるヒトへの感染は、レジオネラを含むエアロゾルの吸入から始まります。吸入後、肺に到達したレジオネラは肺胞内に存在するマクロファージ (貪食細胞) にファゴサイトーシスを介して侵入します。通常、ファゴサイトーシスにより取り込まれた病原体などの異物は細胞内分解を司るオルガネラであるリソソームへと輸送され除去されます。しかしながら、細胞内に取り込まれたレジオネラは *Legionella*-containing vacuole (LCV) と呼ばれる膜構造を形成し、LCV がリソソームへと輸送されるプロセスを遮断します (図1A-①)。その傍ら、LCV には宿主細胞の小胞体より出芽した輸送小胞 (ER小胞: 通常はゴルジ体へと輸送される) が取り込まれます (図1A-②)。その後、ER小胞とLCV膜の融合に伴うLCV膜のリモデリング (膜の構造変換) が起こり (図1A-③)、このリモデリングによってLCVの小胞体への移行が可能となります (図1A-④)。そして、レジオネラは小胞体内において増殖し (図1A-⑤)、増殖した菌体が一定レベルに達すると宿主細胞を

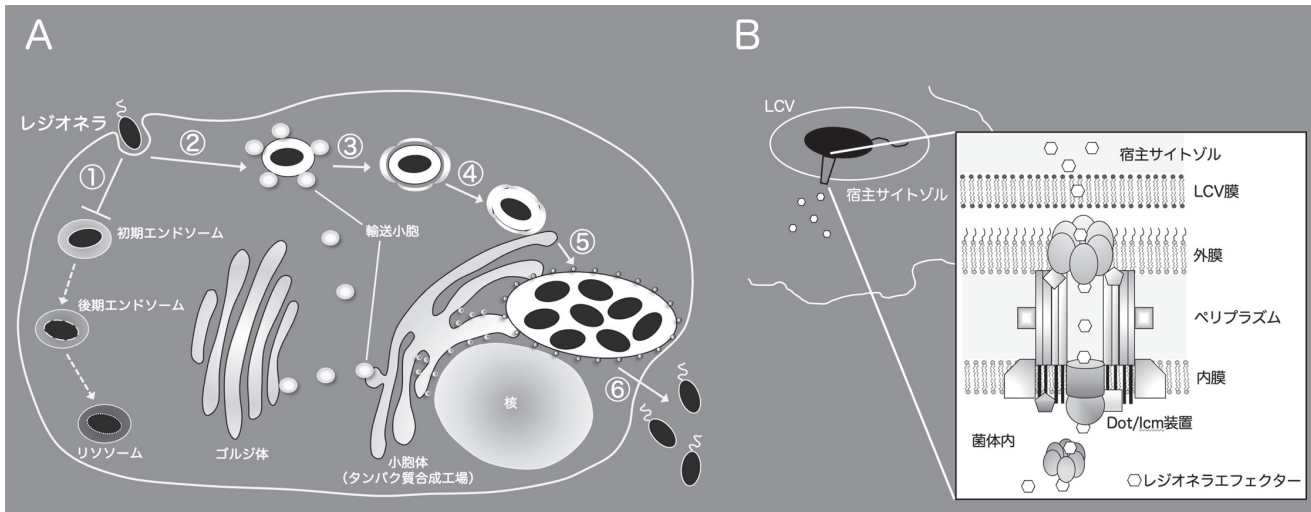


図1 レジオネラの細胞内感染経路 (A) と Dot/Icm 装置 (B)

破砕し周辺の細胞へと感染を広げていきます (図1A-⑥)。この「感染」→「破砕」→「再感染」のプロセスが繰り返されることにより、肺組織全体に深刻な損傷が生じる結果、重篤な肺炎を併発します。なお、これら一連の細胞内感染経路の成立には、レジオネラから宿主細胞に放出する『レジオネラエフェクター』が必要不可欠です。レジオネラはIV型分泌装置の一種であるDot/Icm装置を保有しており、この装置を介して推定300種以上のレジオネラエフェクターを宿主細胞へと放出しています (図1B)。また、Dot/Icm装置が機能しないレジオネラ株は宿主細胞に取り込まれた後、速やかにリソソームへと運ばれ分解されます。

LCV膜のリモデリング機構

LCVのリモデリング機構 (図1A-②・③) においてRab1と呼ばれる宿主タンパク質が重要な役割を担っています。細胞内に約60種類存在する低分子量Gタンパク質であるRabタンパク質はGDPと結合した不活化型とGTPが結合した活性化型をサイクルする分子スイッチです。また、活性化型Rabタンパク質の各々が特定の輸送小胞を特定のオルガネラへと誘導する働きを担うことにより細胞内輸送の特異性が担保されています。このRabタンパク質の一つであるRab1は、宿主細胞内においてER小胞をゴルジ体へと誘導する働きを担っ

ていますが、レジオネラはRab1をLCVに供給することが明らかになっています。更に、LCVへのRab1の供給に働くレジオネラエフェクターとしてDrrAが発見されています。DrrAには、不活化型Rab1をLCVへと供給した後に活性化型へと変換する機能があります。つまり、DrrAによってLCV上で活性化されたRab1がER小胞をLCVへと誘導した結果、LCVにER小胞が供給されることとなります。なお、リモデリングの完結には「LCV膜とER小胞の融合」が必要となります。細胞内における輸送小胞と標的膜との融合にはSNAREと呼ばれる宿主タンパク質が必須であり、輸送小胞に含まれるv-SNAREと標的膜に含まれるt-SNAREの特異的ペアリングによって触媒されます。そして、これまでの研究により、LCV膜とER小胞との融合においてレジオネラが通常とは異なるSNAREペアリングを利用していること¹⁾、この特殊なペアリングをDrrAが制御していること²⁾を明らかにしました。

LCVの小胞体への移行機構

前項の通り、LCVのリモデリングに関わる宿主因子やレジオネラエフェクターは明らかとなりました。しかしながら、リモデリング後のLCVが小胞体へと移行する分子基盤 (図1A-④) は不明のままでした。そこで、

細胞内において輸送小胞を小胞体へと誘導する Rab タンパク質である Rab6 と Rab33B に焦点を絞り解析を行なったところ、Rab6/33B がレジオネラ感染時間依存的（リモデリングが完了し小胞体に向かい始める時間）に LCV に集積すること、Rab6/33B の機能が LCV の小胞体への移行に必須となることを明らかにしました。更には、Rab6/33B の LCV への供給には、SdeA と呼ばれるレジオネラエフェクターによるユビキチン化が必要となることも明らかにしました³⁾。本研究により、リモデリング後の LCV が小胞体へと移行する分子基盤の一端を解明しました。

レジオネラによるオートファジーの抑制

レジオネラが制御する宿主生理機能は細胞内輸送機構のみならず細胞防御機構にまで及びます。オートファジーとは細胞内分解を司る生理機能の一つであり、飢餓状態における自己成分の分解によるアミノ酸の補填や細胞内に蓄積した不純物の分解による恒常性の維持などに働きます。更には、細胞内に侵入した病原体の排除にも重要な役割を担っていますが、レジオネラはオートファジーを抑制することが知られています。オートファジーの駆動には多くの宿主因子が関わっていることから、レジオネラはオートファジーを抑制する際に複数の因子の機能を阻害する可能性が

示唆されていました。そして、オートファジーの開始に重要な役割を担う syntaxin 17 (Stx17) がレジオネラによって分解されることを見出しました。更に、レジオネラは Stx17 の分解を通じてアポトーシスも抑制していることも発見しました⁴⁾。この結果は、Stx17 がオートファジーのみならずアポトーシスにも重要な役割を担っていることを示しており、細胞生物学的側面からも重要な発見となりました。

おわりに

感染症の発症に際して、病原体は巧みに私たち宿主細胞の生理機能をコントロールします。従って、感染症の発症機構を解明するためには、病原体—宿主細胞間の相互作用の理解が必要不可欠です。また、個人的には病原体の方が私たちより細胞のことをよく知っていると考えています。従って、感染症の発症機構の解明を通じて、細胞内に備わっている新しい生理機能の発見に繋げられるような研究に発展させたいと考えています。

参考文献

- 1) *Traffic*. 2010 May; 11 (5): 587.
- 2) *Cell Host Microbe*. 2012 Jan 19; 11 (1): 46.
- 3) *PLoS Pathog*. 2021 Mar 24; 17 (3): e1009437.
- 4) *Nat Commun*. 2017 May 15; 8: 15406.



株式会社 遠山薬局

東京都中野区、羽村市、横浜市、北九州市小倉北区、八幡西区にて調剤薬局を 5 店舗運営しています。

地域医療に貢献できる薬剤師さんを募集中です。

代表取締役 遠山伊吹(2014 年卒)

TEL 042-533-4493