

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		病原性原虫 vs 宿主のインターフェロン γ 依存性感染防御機構をめぐる攻防の解析			
研究テーマ (欧文) AZ		Analysis of the offense and defense mechanism regarding interferon- γ -mediated immunity between host and pathogenic protozoa			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓) ヤマモト	名) マサヒロ	研究期間 B	2012 ~ 2013年
	漢字 CB	山本	雅裕	報告年度 YR	2013年
	ローマ字 CZ	YAMAMOTO	MASAHIRO	研究機関名	大阪大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		大阪大学微生物病研究所・感染病態分野・教授			
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)					
<p>トキソプラズマは日和見病原体であるが、免疫不全患者では致死的な脳症を引き起こす寄生虫である。トキソプラズマに対する宿主免疫応答ではインターフェロンγが重要な役割を果たしていることが30年前から分かっていたが、その作用機序には不明な点が多い。インターフェロンγの作用については、一酸化窒素やトリプトファン分解などが関与する「静」作用とは別に、トキソプラズマが感染細胞内で形成する寄生胞が破壊される「殺」作用があることが近年報告され、それにオートファジーが関与していることが示唆されている。</p> <p>そこで我々はオートファジー関連分子である Atg7, Atg16L1, Atg9, Atg14L を欠損する細胞を用いてインターフェロンγ誘導性の「殺」作用に異常があるかどうかを検討した。その結果、Atg7 および Atg16L1 を欠損するマウス線維芽細胞(MEF)では、インターフェロンγ刺激による原虫数の低下に異常が認められ、「殺」作用を有するインターフェロンγ誘導性 GTP 分解酵素(IRG/GBP)の寄生胞への動員率も顕著に減少していた。一方、Atg9 や Atg14L を欠損する MEF においてはインターフェロンγ刺激による原虫数の低下は野生型 MEF と同程度に認められ、さらに IRG や GBP の動員も正常に起こっていた。これらのことから、オートファジーに必須の一部のタンパク質群がインターフェロンγによる「殺」原虫作用に重要な役割を果たしていることが示唆された。</p>					
キーワード FA	トキソプラズマ	オートファジー	インターフェロン γ		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA									
研究機関番号 AC					シート番号									

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	1. Subversion of host cellular functions by the apicomplexan parasites. (2013)							
	著者名 ^{GA}	*Kemp LE, <u>Yamamoto M.</u> Soldati-Favre D	雑誌名 ^{GC}	<i>FEMS Microbiol Rev.</i>					
	ページ ^{GF}	607~631	発行年 ^{GE}	2	0	1	3	巻号 ^{GD}	37
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

IFN- γ mediates cellular innate immunity against an intracellular parasite, *Toxoplasma gondii*, by inducing immunity-related GTPases including IRGs and GBPs, which also participate in anti-bacterial responses via autophagy. An essential autophagy protein Atg5 is previously shown to play a critical role in anti-*T. gondii* cell-autonomous immunity. However, involvement of other autophagy proteins remains unknown. Here we show that essential autophagy proteins differentially participate in anti-*T. gondii* cellular immunity by recruiting IFN- γ -inducible GTPases. IFN- γ -induced suppression of *T. gondii* proliferation and recruitment of an IRG Irgb6 and GBPs are profoundly impaired in Atg7- or Atg16L1-deficient cells. On the other hand, cells lacking other essential autophagy proteins Atg9a and Atg14 are capable of mediating the anti-*T. gondii* response and recruiting Irgb6 and GBPs to the parasites. Although IFN- γ also stimulates anti-*T. gondii* cellular immunity in humans, whether this response requires GBPs and human autophagy proteins remains to be seen. To analyze the role of human ATG16L1 and GBPs in IFN- γ -mediated anti-*T. gondii* response, human cells lacking ATG16L1 or GBPs are generated by the Cas9/CRISPR genome editing technique. Although both ATG16L1 and GBPs are dispensable for IFN- γ -induced inhibition of *T. gondii* proliferation in the human cells, human ATG16L1 is also required for the recruitment of GBPs. Taken together, human ATG16L1 and mouse autophagy components Atg7 and Atg16L1, but not Atg9a and Atg14, participate in the IFN- γ -induced recruitment of immunity-related GTPases to the intracellular pathogen.