

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		Syntaxin 17 を通じて細胞内の生理現象から感染までを理解する			
研究テーマ (欧文) AZ		Understanding from intracellular physiology to intracellular pathogen through syntaxin 17 function			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓)アラサキ	名)コウヘイ	研究期間 B	2015 ~ 2017 年
	漢字 CB	新崎	恒平	報告年度 YR	2017 年
	ローマ字 CZ	Arasaki	Kohei	研究機関名	東京薬科大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東京薬科大学・生命科学部・分子細胞生物学研究室・講師			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>Syntaxin 17 (Stx17) は栄養状態に応じてその役割を変換させる SNARE タンパク質である (栄養状態: ミトコンドリア分裂制御、飢餓状態: オートファジー促進)。また、Stx17 がこれらの機能を発揮するには、Stx17 が小胞体- ミトコンドリア接触部位 (mitochondria-associated ER membrane; MAM) に局在していることが重要である。</p> <p>重篤な肺炎を引き起こすレジオネラは、宿主細胞の生理機能をハイジャックすることで宿主内での生存や増殖を可能としており、このハイジャックにはレジオネラが宿主に対して放出する「レジオネラエフェクター」と呼ばれるタンパク質が必須である。また、レジオネラはオートファジーを抑制することが明らかになっており、その抑制に複数のレジオネラエフェクターが関わっていることが示唆されている。</p> <p>近年、MAM が病原体による細胞内発症に重要な領域であることが明らかにされつつあることやレジオネラがオートファジーを抑制することから、レジオネラ感染が Stx17 に与える影響を調べた。その結果、レジオネラ感染により Stx17 が分解されるという驚くべき知見が得られた。レジオネラエフェクターが放出できない変異株において Stx17 の分解は検出されないことから、レジオネラは Stx17 を分解するレジオネラエフェクターを保有しているはずである。そこで、種々の遺伝子欠損レジオネラ株を用いたスクリーニングを行い、lpg1137 と呼ばれるレジオネラエフェクターを Stx17 の分解に必須な分子として同定した。また、lpg1137 はセリンプロテアーゼとして Stx17 を分解していることも明らかにした。次に lpg1137 がオートファジーに与える影響を解析したところ、lpg1137 を発現している細胞ではオートファゴソームの「種」である隔離膜形成が有意に抑制されていることを見だし、lpg1137 は Stx17 を分解することで抗オートファジー活性を有していることを明らかにした。更に、lpg1137 を発現させた細胞において Bax 依存的なアポトーシスが顕著に抑制されており、lpg1137 を欠損させたレジオネラ変異株の感染では野生株の感染でみられる抗アポトーシス活性が有意に限弱していた。これらの結果は、Stx17 がアポトーシスにも関わっていることを示唆しており、実際に Stx17 の発現抑制はアポトーシスを抑制した。以上の結果より、レジオネラは Stx17 の分解を介してオートファジーのみならずアポトーシスもブロックすることで、宿主側の防御機構を回避していることを示している。</p>					
キーワード FA	Syntaxin 17	レジオネラ	オートファジー	アポトーシス	

(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}	Legionella effector Lpg1137 shuts down ER-mitochondria communication through cleavage of syntaxin 17							
	著者名 ^{GA}	Arasaki K., Mikami Y., Shames SR., et al.,	雑誌名 ^{GC}	Nature Communications					
	ページ ^{GF}	8:15406	発行年 ^{GE}	2	0	1	7	巻号 ^{GD}	ncomms15406
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

Syntaxin 17 (Stx17) is a SNARE protein which exchanges the function upon nutrient conditions (Fed conditions; mitochondrial division. Starved conditions; autophagy). The distribution of Stx17 on ER-mitochondria contact sites (mitochondria-associated ER membrane; MAM) is important for the Stx17 functions.

Legionella pneumophila that cause severe pneumonia survive inside the host to manipulate host physiological functions and bacterial proteins called “*Legionella* effector” that is secreted from pathogen to host cytosol play a crucial role in this manipulations. It is known that *Legionella* suppress autophagy and some *Legionella* effectors are implicated in this suppression.

Because MAM is important domain for intracellular pathogenesis and *Legionella* block autophagy, we examined the effect of Stx17 function on *Legionella* infection. Surprisingly, we revealed Stx17 is degraded by *Legionella* infection and we identified Lpg1137, one of the legionella effectors, as a Stx17-degrading molecule. We also demonstrated Lpg1137 is a serine protease. We next examined the effect of expression of Lpg1137 on autophagy and leveled formation of isolation membrane in which it is source of autophagosome is inhibited in cells expressing Lpg1137, suggesting Lpg1137 blocks autophagy through the degradation of Stx17. Furthermore, we demonstrated Lpg1137 suppressed Bax-dependent apoptosis and anti-apoptotic activity of *Legionella* is significantly diminished in strain lacking Lpg1137, implying Stx17 implicates in apoptosis. This was proved by the data in which silencing of Stx17 suppresses apoptosis. Taken together, these data suggest *Legionella* escape the host defense system by suppression of autophagy as well as apoptosis via degradation of Stx17.