

論文審査の結果の要旨

論文提出者氏名 田口 由起

細胞に内的・外的負荷がかかると、小胞体(endoplasmic reticulum; ER)内に不良タンパク質(unfolded protein)が蓄積し、ER ストレスと呼ばれる状態が生じる。小胞体膜にはER ストレスセンサータンパク質 (IRE1、PERK、ATF6) が存在し、ER ストレスを感知するとER ストレス応答 (unfolded protein response; UPR) を作動させ、細胞の恒常性の回復を図る。UPR は、近年、細菌やウイルス感染を始めとする様々な疾患の発症、進行に関与していることが明らかになってきており、UPR の分子機序の解明やUPR を制御する因子の同定はこれら疾患の治療法の開発において有益であると考えられる。本研究では、UPR の IRE1 経路を特異的に制御する因子として膜貫通タンパク質 Yip1A を同定した。加えて、人獣共通感染症であるブルセラ症を引き起こす病原性細菌 *Bruceella abortus* (*B. abortus*) が宿主細胞の UPR を利用して増殖するメカニズムを初めて明らかにした。

ブルセラ症は、世界中で年間 50 万人を超える新規感染患者が発生している重要な感染症の 1 つである。しかしながら、ブルセラ属菌が感染細胞内で増殖能を獲得するメカニズムや関与する因子についてこれまでほとんど明らかになっていない。本研究ではまず、ヒト子宮頸癌由来の HeLa 細胞にブルセラ属菌 *B. abortus* を感染させ、感染後の特定の時間に UPR の IRE1 経路が活性化されることを示した。次に、ER ストレス依存的に IRE1 に結合するタンパク質を探索した結果、膜貫通タンパク質 Yip1A を同定した。酵母において Yip1A は ER からゴルジ体への輸送に必須のタンパク質であるが、ヒト細胞における機能は全く未知であった。本研究により、Yip1A は ER exit sites (ERES) と呼ばれる小胞体サブドメインにおいて活性化 IRE1 と相互作用していることが明らかになった。さらに、IRE1 活性化の分子メカニズムとして Yip1A の存在下で IRE1 が高次複合体を形成することを見出した。

本研究ではまた、Yip1A の発現抑制下で、ブルセラ属菌の感染後に見られる IRE1 の活性化が顕著に減少し、*B. abortus* の増殖が有意に阻害されることを示

した。*B. abortus* が感染した細胞を電子顕微鏡下で観察することにより、増殖する *B. abortus* の近傍には ER 由来の多数の膜小胞が形成されていること、そして Yip1A の発現抑制下ではそのような膜小胞の形成が顕著に阻害され、ブルセラ属菌が ER 由来の膜を獲得できないことを発見した。さらに、この ER 由来の膜小胞の形成は、Yip1A による IRE1 経路の活性化に付随して起こるオートファジーに起因することを明らかにした。以上の結果から、宿主の UPR およびオートファジー機構を利用したブルセラ属菌の新しい細胞内増殖モデルを構築した。また、Yip1A がこれらの過程における必須の因子であることも明らかにした。本研究により、これまで不明であったブルセラ属菌が感染宿主内で増殖能を獲得する重要な過程が分子論的に初めて明らかになった。本研究の成果は、ブルセラ症だけでなく宿主の UPR を利用する他の細菌やウイルスにも応用できることが期待される。

したがって、本研究の明らかにしたところは極めて重要であり、本審査委員会は博士（学術）の学位を授与するにふさわしいものと認定する。