

マクロファージの活性酸素産生抑制を介したレジオネラの細胞内侵入機構について
○三宅 正紀¹, 原田 俊彦¹, 今井 康之¹(¹静岡県大薬)

これまでに我々は、*Legionella pneumophila* (*Lp*) 野性株のマクロファージ (M ϕ) 感染では、食細胞 NADPH オキシダーゼ (NOX) による活性酸素種の産生性が抑制される一方、IV型分泌系 Icm/Dot 変異株の感染ではそのような現象が見られないことを明らかにした。また、NOXの活性化には、細胞(或いは小胞)膜上に局在する酵素本体シトクローム b_{558} と、 $p47^{phox}$ などの細胞質サブユニットとの複合体形成が必須であるが、*Lp* 野性株を含む小胞への $p47^{phox}$ の集積性は低いことを見出した。 $p47^{phox}$ の膜移行は、ホスファチジルイノシトール 3,4,5-三リン酸 (PI(3,4,5)P₃) の SHIP による脱リン酸化により産生される PI(3,4)P₂ によって介在される。この PI(3,4,5)P₃ は、一方で、細胞による貪食及び食胞形成に必要なシグナル分子である。今回、我々は、M ϕ の *Lp* 貪食時に誘導される特異的シグナル伝達について検討するために、菌及びシグナル分子の局在性を免疫蛍光染色法にて評価した。ヒト GRP1 蛋白質の PH ドメインを蛍光蛋白質 DsRed との融合体として発現させたヒト M ϕ 様細胞 U937 を構築し、*Lp* 取り込み時における PI(3,4,5)P₃ の挙動を観察した。その結果、Icm/Dot 変異株の場合、菌周囲への PI(3,4,5)P₃ の一過的な集積が観察されたが、野性株では、その集積がほとんどみられなかった。また、アクチン細胞骨格制御系の PI(3,4,5)P₃ 下流に存在する Rac1 に関しては、野性株及び Icm/Dot 変異株いずれの貪食においても、菌周囲に一過的な集積がみられた。このことから、*Lp* 野性株は、M ϕ の活性酸素産生に必要な PI(3,4,5)P₃ 産生を抑制する一方で、自身の貪食を完了させるために、活性型 Rac1 の菌体周囲へのリクルーメントを PI(3,4,5)P₃ 非依行的に行わせることが推察された。現在、Rac1 のグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) Vav の挙動、*Lp* 感染特異的な事象として一連の現象を誘導する *Lp* エフェクターの存在について検討している。