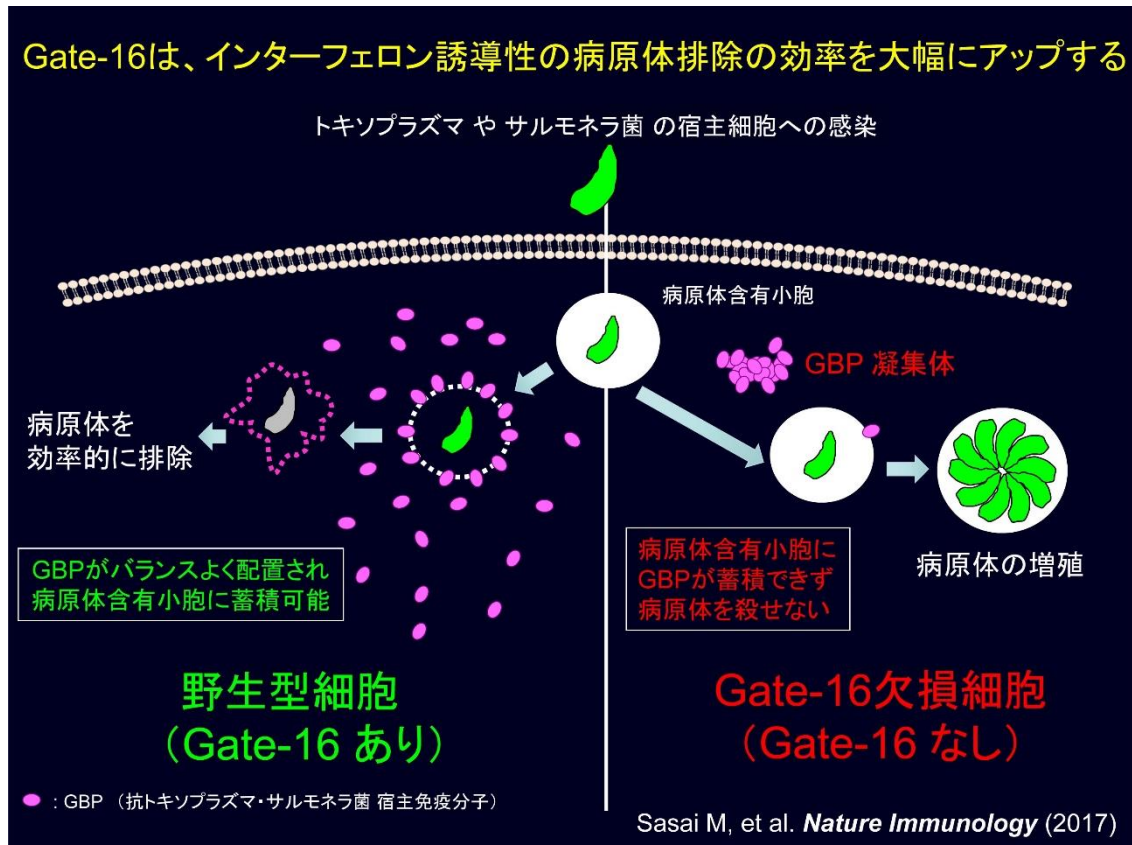


要 旨

オートファジーは酵母からヒト、植物、昆虫など全ての真核生物で保存されている基本生命現象であり、その過程はオートファジー関連 (ATG) タンパク質群により精密に制御されている。これまでに ATG タンパク質を欠損するマウスの解析から様々な生命現象にオートファジーが関与することが示唆されてきたが、近年、ATG タンパク質が必須であってもオートファジーではない現象が徐々に報告されてきており、ATG タンパク質の非オートファジーにおける役割の解明が研究のトレンドの一つになっている。

演者らは、細胞内寄生性病原体であるトキソプラズマやサルモネラがインターフェロン誘導性に殺傷される細胞自律的免疫反応の解析を進めている (参考文献①)。その免疫反応はオートファジー必須分子 ATG7 や ATG16L1 に依存しているが、別の必須分子である ATG9 や ATG14 には非依存的であることを見出した (参考文献②)。ATG7 や ATG16L1 はオートファジーで有名なマーカーである LC3 を含めた ATG8 ファミリー分子を修飾するのに必要な ATG タンパク質であるが、LC3 や他の ATG8 ファミリー分子がどのようにしてインターフェロン誘導性の抗病原体細胞自律的免疫系に関与するかについては、全くの不明であった。また、最近演者らは細胞内のトキソプラズマの周囲にオートファジーのアダプター分子である p62/SQSTM1 が蓄積することを見出している。

本セミナーでは最近の演者らの研究成果を中心に、インターフェロン誘導性の宿主免疫応答において、オートファジー非依存的に ATG 分子群、とりわけ、ATG8 ファミリーの役割や p62/SQSTM1 がどのように機能しているのか、その分子機序について概説したい (参考文献③、④、⑤)。



(参考文献)

- ① **Yamamoto M**, Okuyama M, Ma JS, Kimura T, Kamiyama N, Saiga H, Ohshima J, Sasai M, Kayama H, Okamoto T, Huang DS, Soldati-Favre D, Horie K, Takeda J, Takeda K. A cluster of interferon- γ -inducible p65 GTPases plays a critical role in host defense against *Toxoplasma gondii*. *Immunity* (2012) 37:302-313.
- ② Ohshima J, Lee Y, Sasai M, Saitoh T, Ma JS, Kamiyama N, Matsuura Y, Pann-Ghill S, Hayashi M, Ebisu S, Takeda K, Akira S, **Yamamoto M**. Role of the mouse and human autophagy proteins in IFN- γ -induced cell-autonomous responses against *Toxoplasma gondii*. *J Immunol.* (2014) 192: 3328-3335.
- ③ Lee Y, Sasai M, Ma J, Sakaguchi N, Ohshima J, Bando H, Saitoh T, Akira S, **Yamamoto M**. p62 plays a specific role in interferon- γ -induced presentation of a *Toxoplasma* vacuolar antigen. *Cell Rep.* (2015) 13:223-233.
- ④ Sasai M, Sakaguchi N, Ma JS, Nakamura S, Kawabata T, Bando H, Lee Y, Saitoh T, Akira S, Iwasaki A, Standley DM, Yoshimori T, **Yamamoto M**. Essential role for GABARAP autophagy proteins in interferon-inducible GTPase-mediated host defense. *Nature Immunology.* (2017) 18:899-910.
- ⑤ Sasai M, Pradipta A, **Yamamoto M (Corresponding author)**. Host immune responses to *Toxoplasma gondii*. *Int Immunol.* (2018) 30:113-119.