

□文献紹介□

ライソゾームの機能不全はマクロファージの遊走能を障害し、 結核菌に対する易感染性をもたらす

結核菌は肺胞上皮から侵入した後、肺胞マクロファージに貪食される。貪食後、周囲から新たなマクロファージが動員され、肉芽腫を形成し、結核菌を隔離する。このとき、動員されるマクロファージが欠乏していた場合、肉芽腫は形成不全に陥り、感染が拡大する。このようにマクロファージの遊走能は肉芽腫形成に重要であることはわかっていたが、その詳細なメカニズムは不明であった。Bergらはゼブラフィッシュの *Mycobacterium marinum* 感染モデルを用いて、ライソゾームの機能異常がマクロファージの遊走能を障害し、結核菌に対して易感染性となる機序を解明した。

Bergらは *M. marinum* に易感染性をもつ *Snabc1b* 変異型ゼブラフィッシュを作製した。変異型と野生型ゼブラフィッシュのマクロファージの形態を比較した結果、変異型は大型化、空胞化し、遊走能が低下していた。アクリジンオレンジ染色ではマクロファージ内にデブリが蓄積していた。さらに、*M. marinum* 感染モデルのマクロファージにおいても遊走能の低下、肉芽腫の形成不全を確認した。*Snabc1b* の転写産物の中に、ライソゾームに関連する cathepsin B, L1 が同定

された。実際に、システインプロテアーゼ阻害薬 E64d で cathepsin を不可逆的に阻害したマクロファージは空胞化し、遊走能が低下していた。さらに、変異型マクロファージと同様の変化が、ライソゾーム病のモデルフィッシュにおいても確認され、これらの疾患でも *M. marinum* への易感染性が生じることが判明した。

著者らはさらに、喫煙者での結核菌易感染性の機序についても考察を加えている。喫煙者、禁煙者、非喫煙者の気管支肺胞洗浄液から採取したマクロファージを比較した結果、やはり喫煙者のマクロファージでのみデブリが充満して空胞化し、遊走能が低下していた。以上より、喫煙者のマクロファージは結核菌に感染したときに肉芽腫を形成できず、感染拡大を防御できないことが示唆された。

Berg RD, et al: Lysosomal disorders drive susceptibility to tuberculosis by compromising macrophage migration. *Cell* 165: 139-152, 2016

(慶應義塾大学 田中 千尋)