

□文献紹介□

マクロファージの上皮細胞様リプログラミングが、マイコバクテリア感染に伴う肉芽腫形成の基盤となり、感染を促進する

結核は、結核菌 *Mycobacterium tuberculosis* により引き起こされる伝染性の肉芽腫性疾患である。結核菌に感染したマクロファージは、肉芽腫を形成する過程で未知のメカニズムにより「類上皮細胞」と呼ばれる扁平上皮様の細胞に変化することが知られている。著者らは結核菌と同属の菌 *Mycobacterium marinum* をゼブラフィッシュに感染させて肉芽腫を誘導する実験系を用いて、マクロファージが類上皮細胞に変化する過程を詳細に観察し、本現象の意義を検討した。

著者らは、類上皮細胞が外見的に上皮に似るだけでなく、E-cadherin, plakoglobin, ZO-1 など上皮に特徴的な接着蛋白や裏打ち蛋白を発現しており、電子顕微鏡観察でも、上皮特徴的な接着構造である密着結合・接着結合・デスモソームに類似した構造を持つことを確認した。また、類上皮細胞における遺伝子発現を、定常状態の組織マクロファージを比較対象としてRNA-seqで網羅的に解析したところ、上皮特徴的な細胞接着や細胞極性に関わる遺伝子群の発現上昇と、白血球マーカー遺伝子群の発現低下が認められた。これより類上皮細胞は、発現遺伝子レベルで上皮様の細胞へとリプログラミングされていることが示唆され

た。

さらに、マクロファージ特異的に E-cadherin のドミナントネガティブ蛋白を強制発現させて機能を抑制したところ、肉芽腫の組織構造が乱れ、好中球の浸潤が高頻度に認められるようになった。また、個体レベルでも菌の駆逐効率が高くなり、感染個体の生存率が上昇した。この理由の1つとして、肉芽腫内に閉じ込められた菌に白血球がアクセスしやすくなり、菌が駆除されやすい状態になった可能性が考えられている。ヒトやマウスにおいても、結核菌感染に伴い形成される肉芽腫で E-cadherin の発現が認められており、肉芽腫における細胞接着の制御が今後の結核治療に役立つ可能性がある。

Cronan MR, et al : Macrophage epithelial reprogramming underlies mycobacterial granuloma formation and promotes infection. *Immunity* **45** : 861-876, 2016

(慶應義塾大学 藤田 春美)