

|        |   |
|--------|---|
| ID No. | 3065  |
| 研究課題名  | コレラ毒素の免疫アジュバント活性を制御する分子基盤の解明  |
| 研究代表者  | 改正 恒康 (和歌山県立医科大学・教授)  |
| 研究組織   |   |
| 受入教員   | 三宅 健介 (東京大学医科学研究所・教授)   |
| 研究分担者  | 邊見 弘明 (和歌山県立医科大学・客員研究員)<br>佐々木 泉 (和歌山県立医科大学・講師)<br>折茂 貴是 (和歌山県立医科大学・特別研究員)<br>小笹 俊哉 (和歌山県立医科大学・大学院生)<br>柴田 琢磨 (東京大学医科学研究所・助教)   |
| 研究報告書  | <p>コレラ毒素 (Cholera toxin, CT) は、コレラ菌由来の毒素であり、毒素活性を持つAサブユニット (CTA) と細胞膜脂質GM1に結合しCTを細胞内へ侵入させるBサブユニット (CTB) から構成される。CTA、CTBはそれぞれ免疫アジュバント活性を持つが、CTとして強力な免疫アジュバント活性を発揮する。しかし、その作用機作は不明である。</p> <p>我々は、これまでに、細胞膜糖脂質GM1を介して細胞内に侵入したCTBが、リポ多糖 (LPS) で前処理した組織常在腹腔マクロファージ (resident peritoneal macrophage, rPM) からの炎症性サイトカインIL-18産生を誘導すること、そしてその産生誘導に、NLRP3およびpyrinインフラマソームが関与することを明らかにした (Int Immunol 31:657, 2019)。この分子機構をさらに解明するために、野生型マウスと細胞膜糖脂質GM1を欠損するマウス (β1,4-N-アセチルガラクトサミン転移酵素を欠損するマウス) に由来するrPMについてRNAseq解析を行ったところ、GM1依存性にCTB刺激により小胞体ストレス応答遺伝子群の発現が誘導されることが分かった。また、CTBはGM1を介して細胞内に侵入した後、大部分小胞体に留まっていた。そこで小胞体センサーが関与するかどうか検討したところ、小胞体ストレスセンサーIRE1の阻害剤により、CTB刺激によるIL-18産生が阻害された。</p> <p>この結果から、GM1を介して小胞体内に侵入したCTBによるIL-18産生誘導に小胞体ストレスセンサーIRE1が関与していることが明らかになった。</p> |