

ID No.	3027
研究課題名	炎症性サイトカイン IL18 の産生を制御する分子機構の解明
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 研究分担者	三宅 健介 (東京大学医科学研究所・教授) 邊見 弘明 (和歌山県立医科大学・准教授) 佐々木 泉 (和歌山県立医科大学・助教) 大田 友和 (和歌山県立医科大学・大学院生) 折茂 貴是 (和歌山県立医科大学・大学院生) 福田 有里 (和歌山県立医科大学・特別研究員) 柴田 琢磨 (東京大学医科学研究所・助教)
研究報告 コレラ毒素 (Cholera toxin:CT) は、コレラ菌により産生される毒素であると同時に、強い免疫アジュバントとしても機能するが、その作用機序は不明の部分が多い。骨髄由来マクロファージにおいて、CT とリポ多糖 (LPS) が相乗的に IL-18 の産生を誘導することが知られているが、この場合、CT は、LPS と結合して、細胞膜面上の糖鎖 GM1 を介して LPS を細胞内へ導入するためのキャリアとして機能しており、細胞内カスパーゼを活性化して IL-18 の産生を誘導するのは LPS の作用による。実際、CT と LPS による IL-18 産生の誘導は、CT と結合できない LPS では認められず、また、GM1 合成酵素を欠損するマクロファージでは消失した。しかし、マクロファージ細胞株においては、CT と結合できない LPS も CT と相乗的に IL-18 産生を誘導し、しかもその誘導は全カスパーゼ阻害剤存在下でも認められた。このことから、カスパーゼ非依存的な、CT と LPS による相乗的な IL-18 産生誘導機構の存在が示唆された。CT の A サブユニットの受容体として、小胞体内のストレスセンサー IRE1α が同定されていることから、CRISPR 法により IRE1α を欠損させたが、CT と LPS による相乗的な IL-18 産生誘導能には影響が見られなかった。今後、CT と LPS による相乗的な IL-18 産生誘導の分子機構、生体内での機能的意義の解明を進める。	