

ID No.	3049
研究課題名	炎症性サイトカイン IL-18 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） 折茂 貴是 （和歌山県立医科大学・大学院生） 小笹 俊哉 （和歌山県立医科大学・大学院生） 柴田 琢磨 （東京大学医科学研究所・助教）
研究報告書	
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り、1個のAサブユニット (CTA) と5個のBサブユニット (CTB) から構成される。CTはコレラ症の病因物質であるばかりでなく、免疫アジュバント活性を持つことは知られているが、その作用機序はほとんどわかっていない。これまでに、CTBが、リポ多糖 (LPS) と相乗的に、骨髄由来マクロファージ (BMM) に作用し、炎症性サイトカイン IL-18 の産生を誘導することが報告されている。しかし、この IL-18 の産生誘導は、CTB と結合して細胞内へ侵入した LPS が直接 Caspase を活性化することによるものであり、CTB 自身に活性があるのかどうかについては不明であった。また、BMM は培養マクロファージであり、in vivo のマクロファージに CTB がどう作用するかも不明であった。 我々は、CTB が、CTB と結合しない LPS (O55:B5 由来の LPS) と相乗的にマウス腹腔マクロファージ (PM) を活性化し、IL-18 産生を誘導することを見出した。一方、従来の報告通り、BMM においては、CTB は、CTB と結合する LPS (O111:B4 由来の LPS) との共刺激では IL-18 産生を誘導するが、O55:B5-LPS との共刺激では IL-18 産生を誘導しなかった。そして、遺伝子欠損マウスを用いて解析したところ、CTB と O111:B4-LPS による BMM からの IL-18 産生誘導、CTB と O55:B5-LPS による PM からの IL-18 産生誘導のどちらにも NLRP3 インフラマソームが関与していたが、後者の、PM からの IL-18 産生誘導のみにピリンインフラマソームの関与が認められた。このように、本研究により、CTB が、LPS と相乗的に、PM、すなわち in vivo に存在するマクロファージからの IL-18 産生を誘導すること、そして、その IL-18 産生誘導に、NLRP3 およびピリンインフラマソームが関与していることが明らかになった。本研究は、ピリンインフラマソームの新規の活性化因子が CTB であることを同定したという点でも非常に重要である。	