

30-0301 W102-10

TLR (Toll-like receptor) を介する免疫応答における PI3-K (Phosphatidylinositol 3-kinase) 阻害剤の効果

○木下 幸子¹, 樋木 薫¹, 樋木 修¹ (¹広島大院医歯薬)

【目的】TLR は多様な病原体成分を認識する受容体である。現在までに少なくとも 10 種類の TLR が同定されている。LPS (lipopolysaccharide) のような菌体成分は TLR を介して種々の転写因子を活性化し、各種サイトカイン、iNOS (inducible nitric oxide synthase)、COX (cyclooxygenase) 等の産生を増大させる。TLR をめぐる細胞内情報伝達機構は不明な点が多いが、イノシトールリン脂質 3-キナーゼ (PI3-K) が関与しているという多数の報告がある。しかし、PI3-K の役割については互いに相容れない二種類の報告が拮抗している。PI3-K の活性化は LPS による細胞応答を負に制御するという機構が提唱されている一方で、LPS の情報伝達系において PI3-K が必須であるという報告もある。これらの報告では、PI3-K の特異的阻害剤とされる LY294002 (LY) 及び wortmannin (wort) がほぼ必ず用いられている。我々は、転写因子、蛋白合成を経由する長時間の反応系ではこれらの阻害剤の作用が PI3-K の阻害に止まらないことを報告する。

【結果・考察】マウスマクロファージは各種 TLR 刺激に応答して iNOS を産生した。この活性は LY によって完全に抑制された。一方、wort は iNOS 産生を著しく活性化した。同様の現象はヒト単球におけるサイトカインの産生においても観察された。予め LY と wort を共存させた上で LPS 刺激を行った場合、iNOS 産生は完全に消失したことから、LY の標的は wort よりも下流であることが示唆された。また、wort による TLR 応答の活性化の用量依存性を調べたところ、PI3-K 阻害の IC₅₀ の約 500 倍を要した。従って、ここで観察される LY と wort の作用はいずれも PI3-K の阻害に基づくものではない。このような阻害剤の作用は、TLR 情報伝達における PI3-K の関与が特定できない原因の一つであると考えられる。