

免疫シグナルネットワーク: TNF によるアポトーシス誘導とサイトカイン産生シグナルの制御

Regulation of TNF-induced apoptosis and cytokine production

○笠原 忠¹(¹ 共立薬大・生化学)

近年免疫系においては、TOLL 様受容体やサイトカイン受容体を介するシグナル系に關与する分子とそのシグナル伝達様式が明らかにされてきている。免疫系シグナルの解析は、免疫疾患などの理解に必須であると共に、シグナル分子を標的とする薬物の開発にとっても重要である。TNF ファミリーは、TNF、TRAIL、Fas リガンドなど、19 メンバーからなるスーパーファミリーを形成しており、種々の細胞にアポトーシス誘導したり、炎症性サイトカイン誘導するなど、多彩な作用を示す。TNF の多彩な機能は、TNF 受容体と会合するアダプター分子の組み合わせにより、カスパーゼ経路が活性化されるか、NF- κ B 経路が活性化されるかにより、制御されると考えられるが、その制御系は不明な点も多い、我々は、TNF による NF- κ B 活性化を介するサイトカインシグナリングにおいて、接着斑キナーゼ (FAK) の存在が重要であることを FAK 欠損マウス由来の MEF を用いて解析した、また、TRAIL による抗アポトーシス機構に、FAK が重要な役割担っていることを明らかにしてきた、すなわち、FAK は、TNF 受容体とアダプター分子との会合において scaffold タンパクの役割を示すと考えられる。免疫シグナル系の解析は、シグナル分子間の相互作用とともに、足場形成あるいはアンカリング分子の關与についても考慮する必要がある。