

TGF- $\beta$  シグナル分子の免疫系における役割  
Role of TGF- $\beta$  signaling in the immune responses

○林 秀敏<sup>1</sup>(<sup>1</sup>名市大院薬)

担癌状態などでみられる免疫抑制作用は主に腫瘍細胞や近傍の間質系細胞から産生される TGF- $\beta$ によって、免疫増強を誘導するサイトカイン (IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ 等) の産生が阻害されることが原因であると考えられている。しかしながら、その作用機序に関してはほとんど明らかになっていないのが現状である。TGF- $\beta$ はその受容体である T $\beta$ RI により TGF- $\beta$ シグナルの伝達分子の Smad2/3 がリン酸化され、Smad4 と複合体を形成して細胞質から核に移行し、核内で Smad 複合体は直接 DNA に結合、あるいは他の転写因子と結合することにより標的遺伝子の転写を調節することが明らかにされている。

マウス NK 細胞株やヒト単球系細胞株を用いて、TGF- $\beta$ の作用を調べた。いずれの細胞も IL-18 刺激により IFN- $\gamma$ が誘導され、TGF- $\beta$ はその産生を抑制し、これは転写の活性化ではなく、IFN- $\gamma$  mRNA の不安定化を引き起こすことによることを明らかにした。IFN- $\gamma$ の mRNA の 3'-非翻訳領域 (3'-UTR) にはその不安定化に関与している AU rich element (ARE) が存在している。TGF- $\beta$ 処理により ARE 結合性 mRNA 不安定化タンパクである tristetraprolin (TTP)が誘導され、この誘導は Smad3/4 依存的であることを見出している。多くの免疫増強性サイトカインの mRNA はその 3'-UTR に ARE を有していることから、TGF- $\beta$ はこれらの mRNA の不安定化を引き起こすことにより産生を抑制し、これが TGF- $\beta$ の示す免疫抑制作用の一役を担っていることが考えられる。