

23PO-am297

Fas シグナルを介した炎症応答メカニズムの解析

○内山 良介^{1,2}, 筒井 ひろ子², 林 麻利亞¹, 遠藤 祐里奈¹, 中村 友香¹, 花島 有紗¹, 川瀬 史恵¹, 田辺 凌子¹, 田村 友紀¹, 田所 真貴子¹, 野坂 和人¹(¹武庫川女大薬, ²兵庫医大)

【目的】細菌感染に対する生体防御では、生体に侵入した病原細菌に応じてマクロファージや樹状細胞が炎症性サイトカインを産生し、感染防御免疫を誘導することが重要である。我々はこれまでの研究で、アポトーシス誘導に重要な Fas シグナル経路が、マクロファージの炎症性サイトカイン IL-1 β 産生に関与していることを新規に見出した。しかし、細胞外分泌に必要なシグナルペプチドを持たない IL-1 β が、Fas シグナルによってどのように分泌されるのか、その詳細なメカニズムは未だ不明である。近年の研究で、マクロファージの細胞質内タンパク質 Gasdermin D によって細胞膜に孔が形成され、その孔を介して活性型 IL-1 β が細胞外へ分泌されることが明らかになった。そこで本研究では、Fas シグナル依存的な IL-1 β 分泌への Gasdermin D の関与について検討を行った。

【方法】マウスから採取した骨髄細胞を GM-SCF 存在下で培養し、樹状細胞を得た。樹状細胞およびマウス由来マクロファージ系細胞株 RAW264 細胞を、LPS および Nigericin または Fas リガンド (FasL) で刺激した。その後、細胞破砕液を調整し、ウェスタンブロット法で Gasdermin D 活性化を解析した。

【結果および考察】マウスの Gasdermin D は、caspase-1 などのタンパク質分解酵素によって 276 番目のアスパラギン酸で切断され、その N 末端側ペプチド断片が細胞膜に移行し孔を形成することが知られている。LPS および Nigericin で刺激した樹状細胞では、N 末端側ペプチド断片に相当する 32kDa のバンドが検出された。一方、LPS および FasL 刺激した RAW264 細胞では、予想された 32kDa とは異なる位置にバンドが出現した。これにより、Fas シグナルでは、従来とは異なる経路で Gasdermin D 活性化が誘導される可能性が示唆された。