

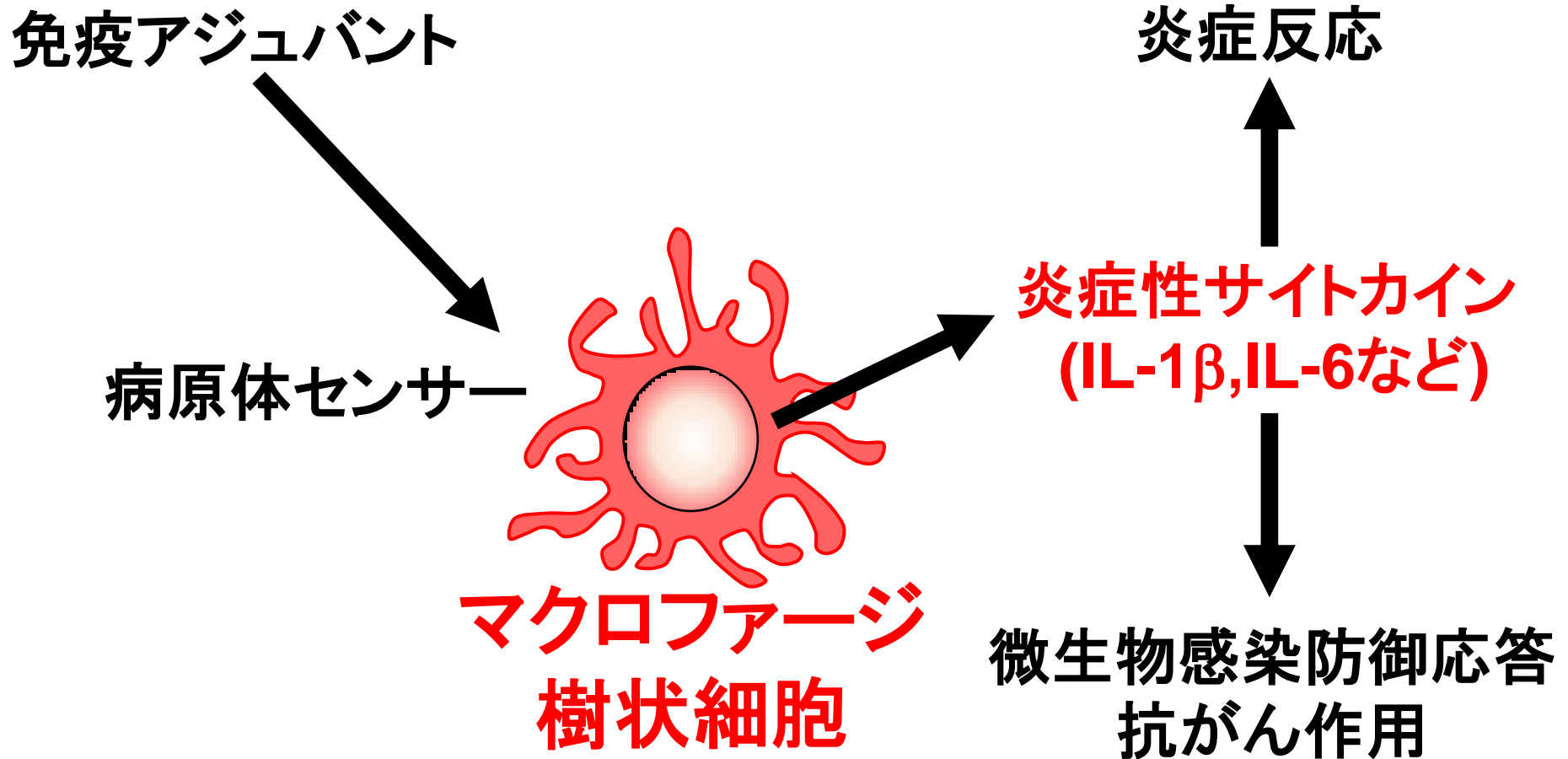
コレラ毒素の 免疫アジュバント活性の 作用機序の解明

和歌山県立医科大学
先端医学研究所・生体調節機構研究部

佐々木 泉
改正 恒康

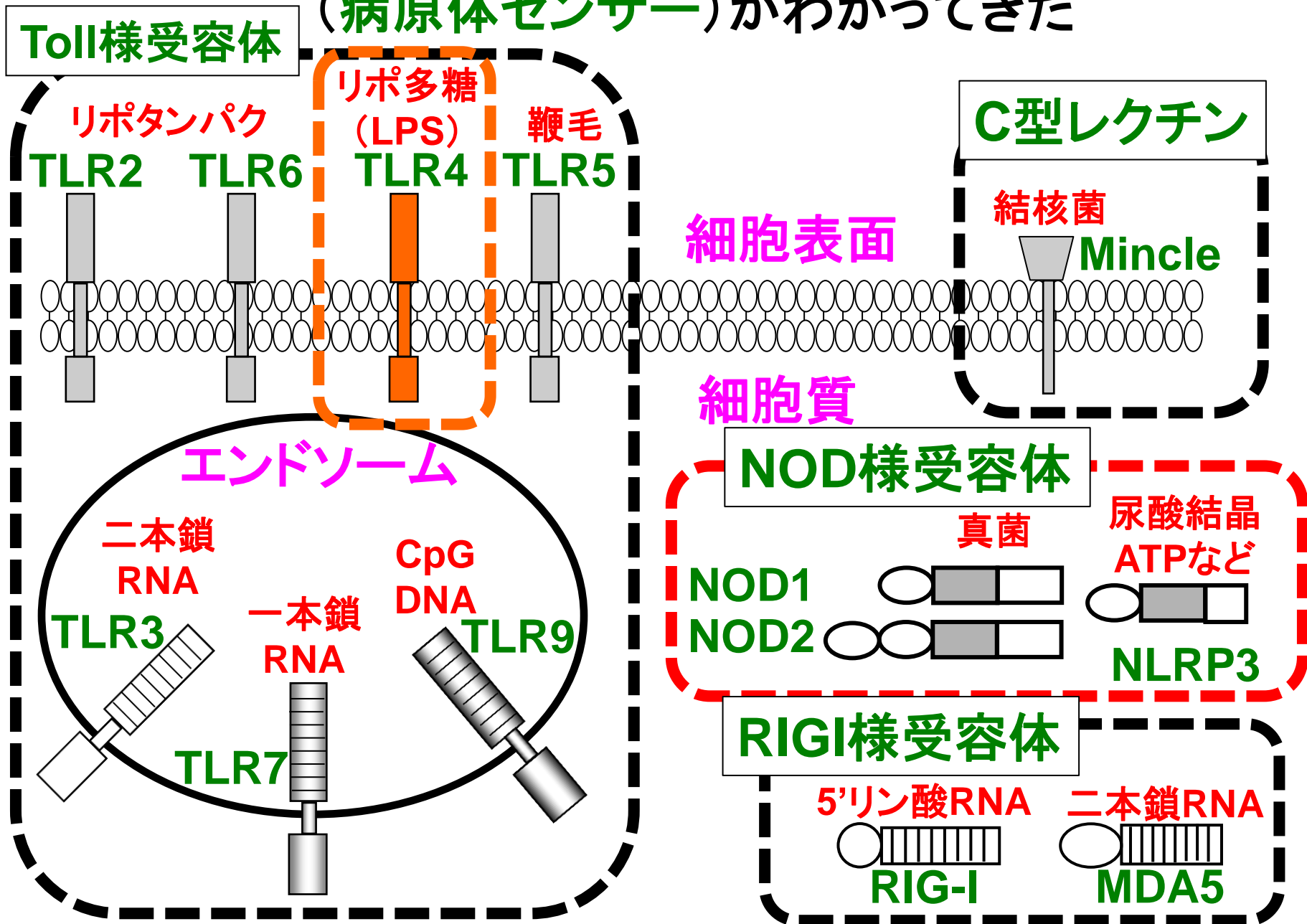
本研究の背景

免疫アジュバント(免疫増強剤)は、
マクロファージや樹状細胞を活性化して、
炎症性サイトカインの産生を誘導し、感染症や
がんに対する防御免疫を高める



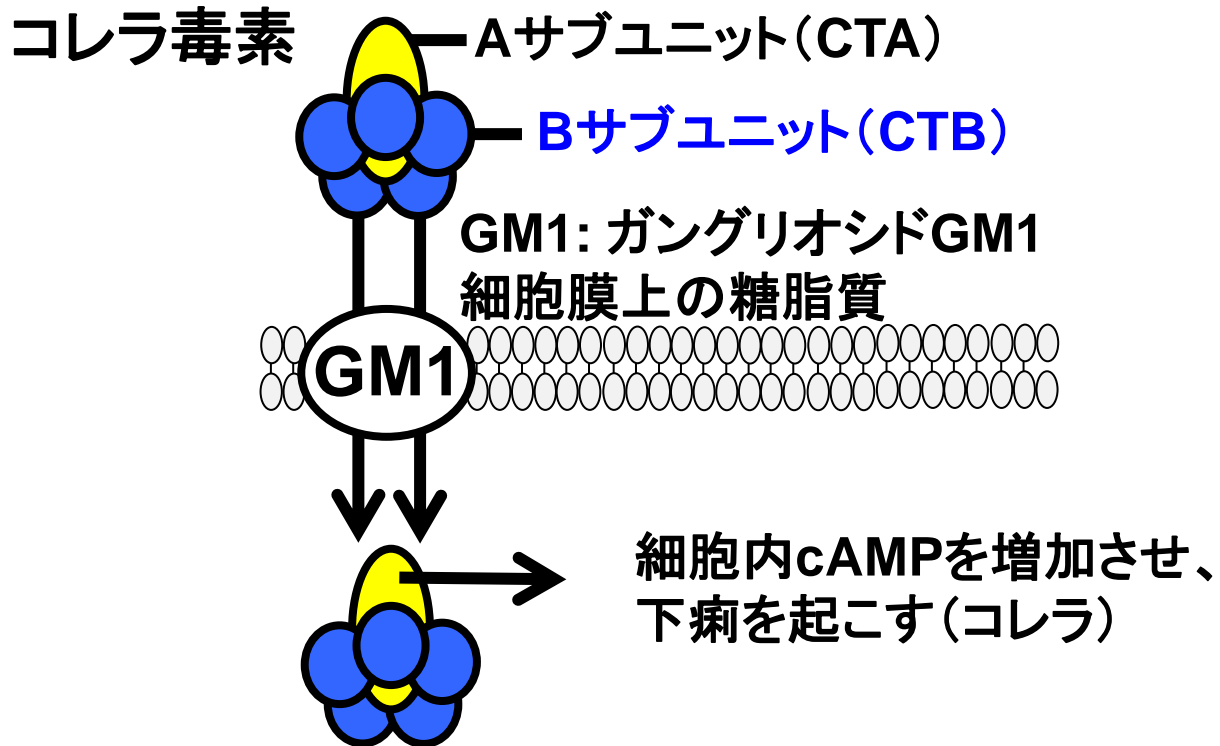
免疫アジュバントとそれを認識するメカニズム

(病原体センサー)がわかってきた

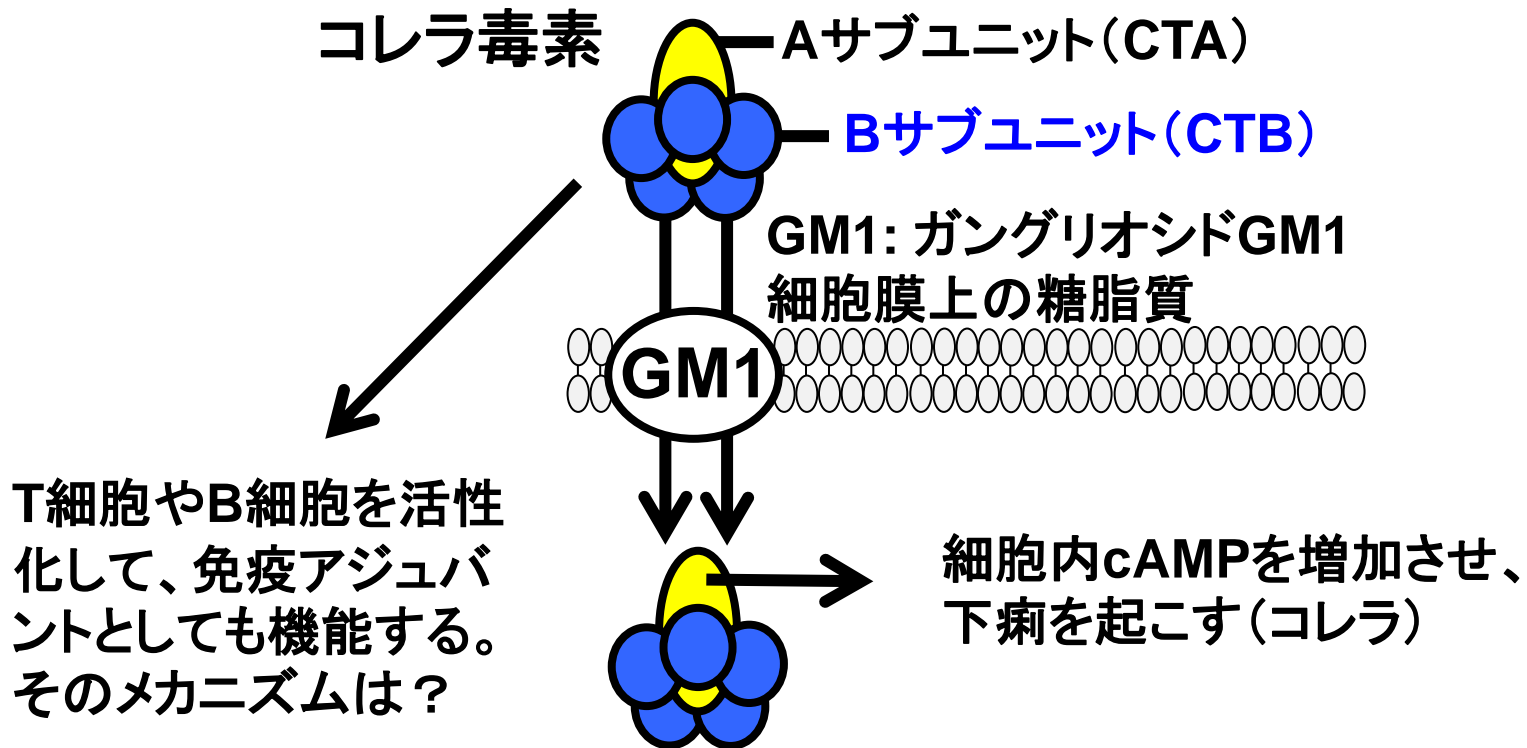


コレラ毒素 (Cholera toxin、CT)は、
感染症コレラの病因物質である。

AサブユニットとBサブユニットから構成され、
Bサブユニットは糖脂質GM1と結合し、CTを細胞
内に誘導する。Aサブユニットがコレラを引き起こす。



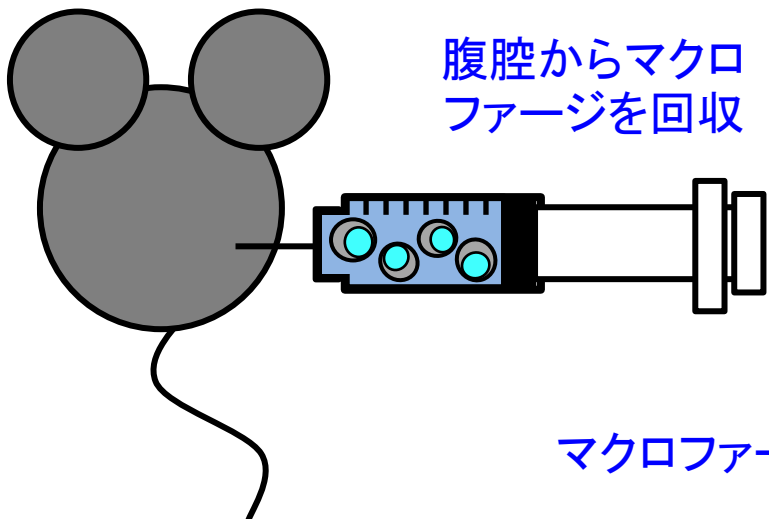
コレラ毒素 (Cholera toxin) は、
コレラの病因物質であるばかりでなく、
免疫アジュバントとしても機能する。
しかし、どのようにして免疫アジュバントとして
機能するのかについてはわかっていない。



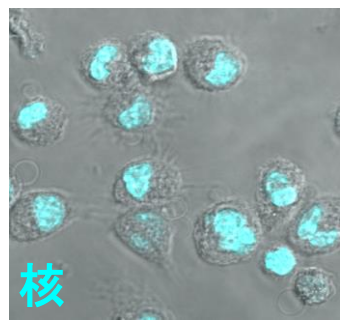
研究手法・結果

CTBはマウス由来のマクロファージに作用し

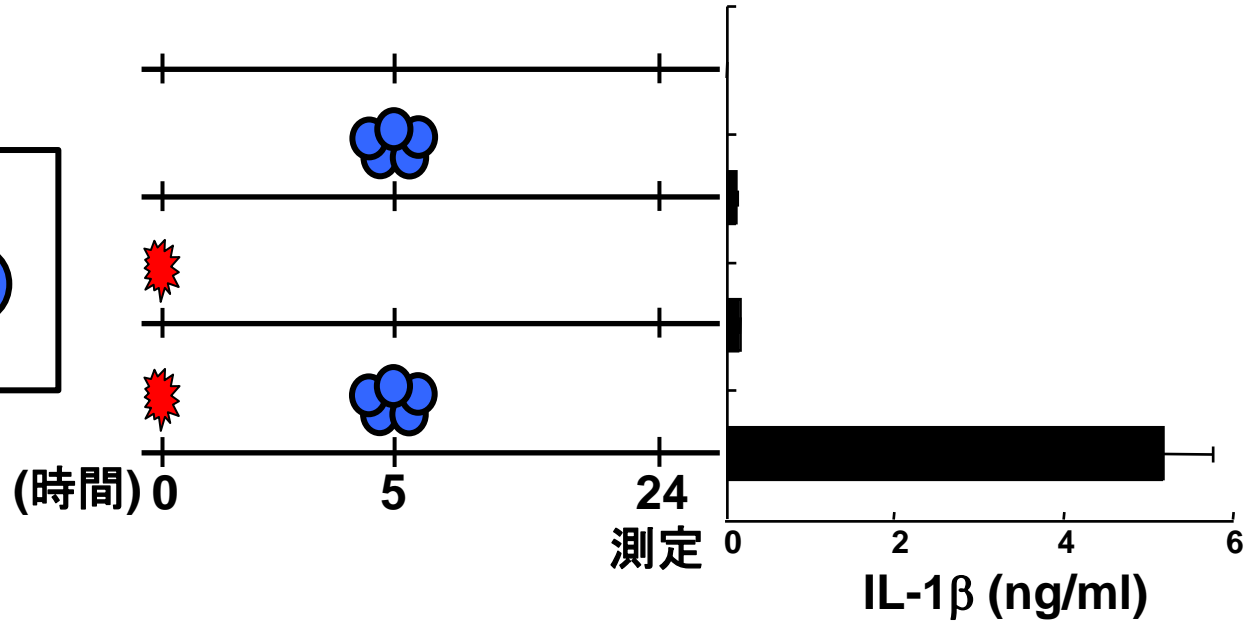
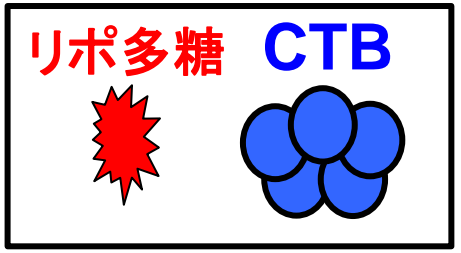
リポ多糖と協調して炎症性サイトカインIL-1 β の産生を誘導した



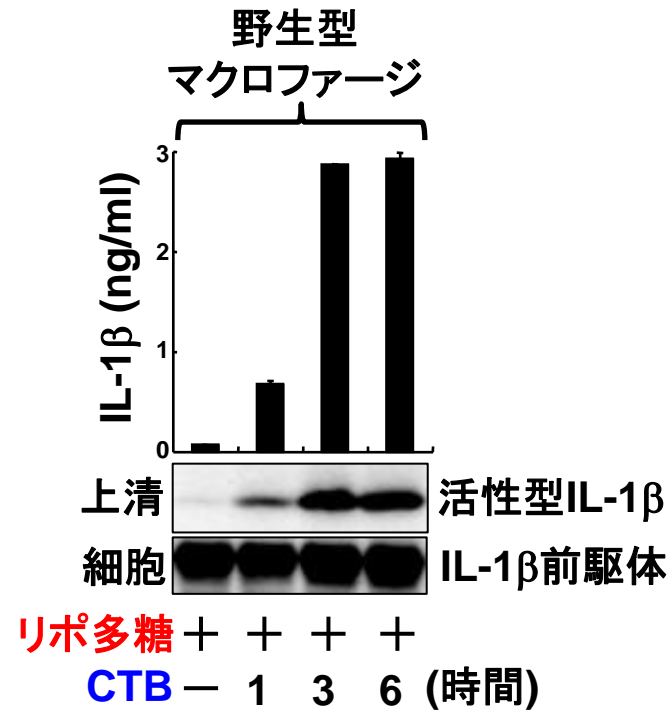
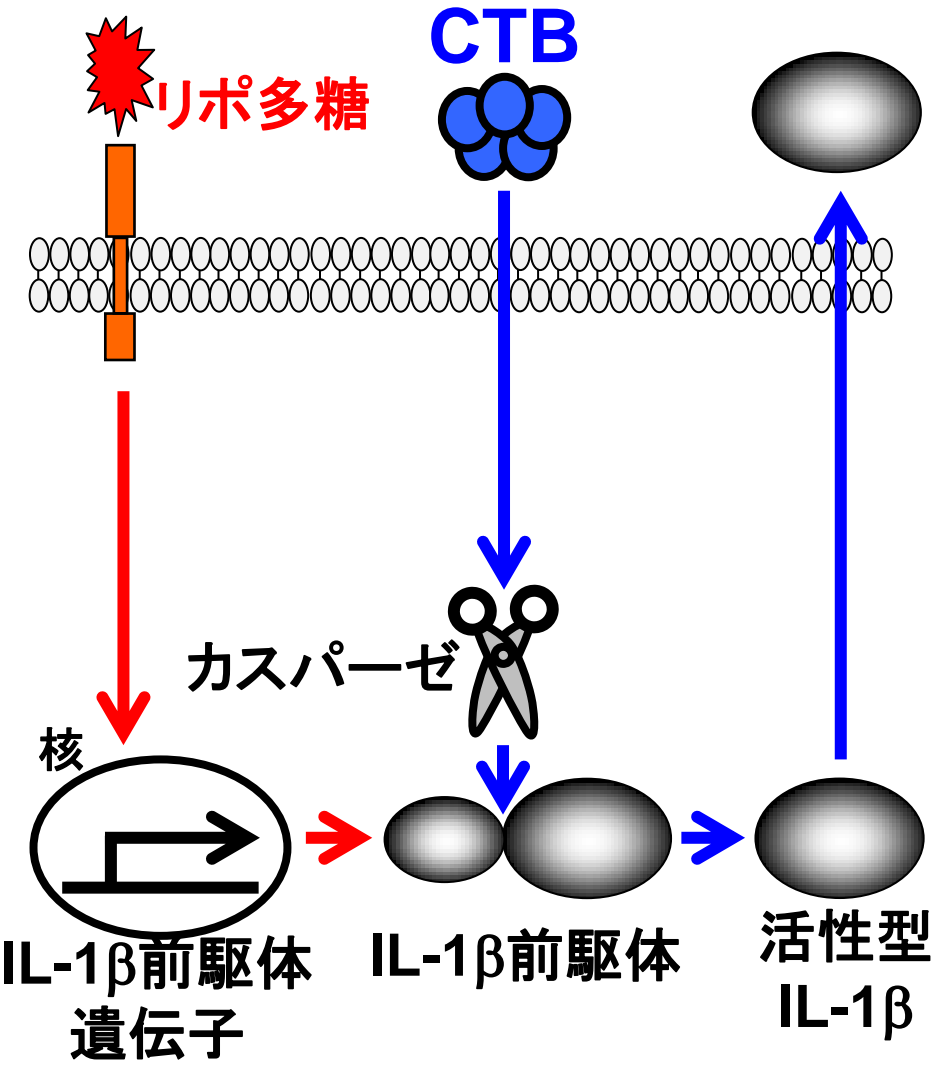
マクロファージ



マクロファージをリポ多糖とCTBで刺激

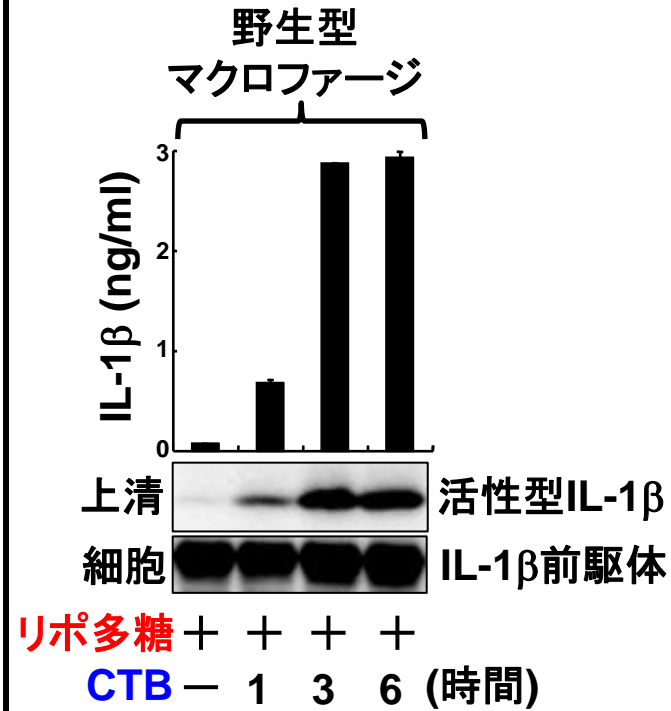
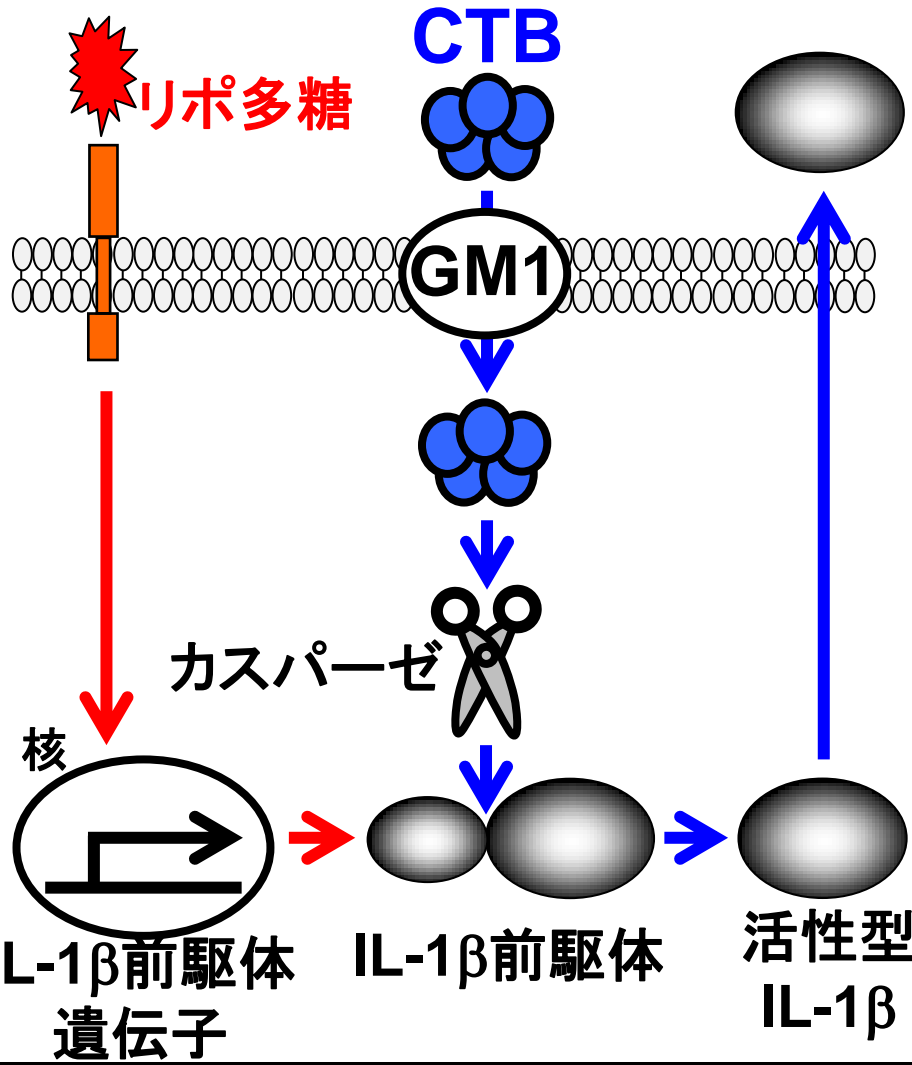


活性型IL-1 β の産生には、IL-1 β 前駆体遺伝子の発現誘導とIL-1 β 前駆体のタンパク切断が必要である リポ多糖は前者、CTBは後者に関与する



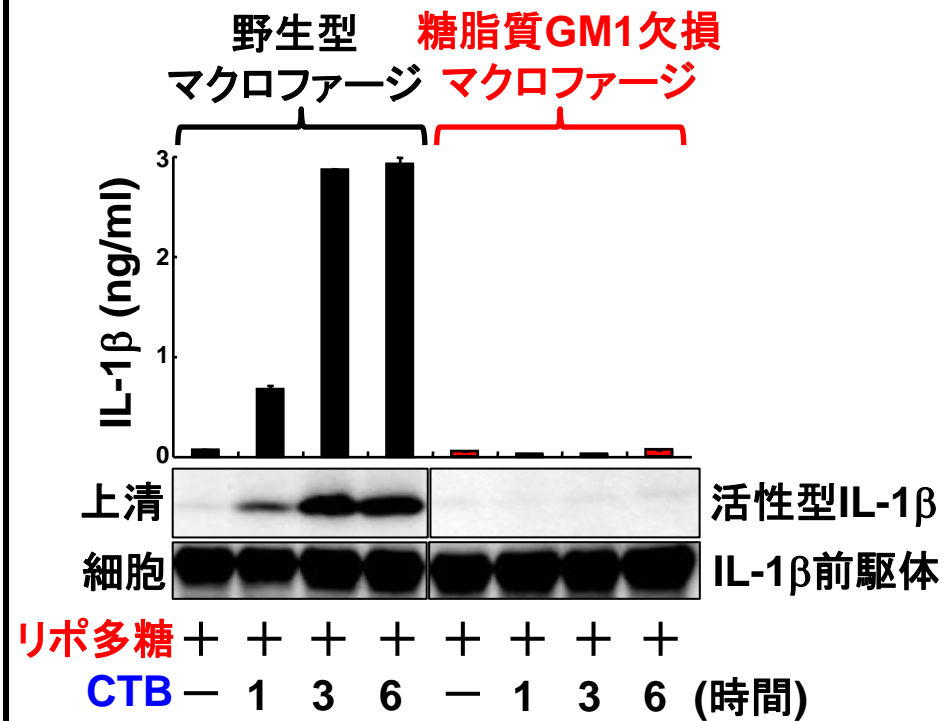
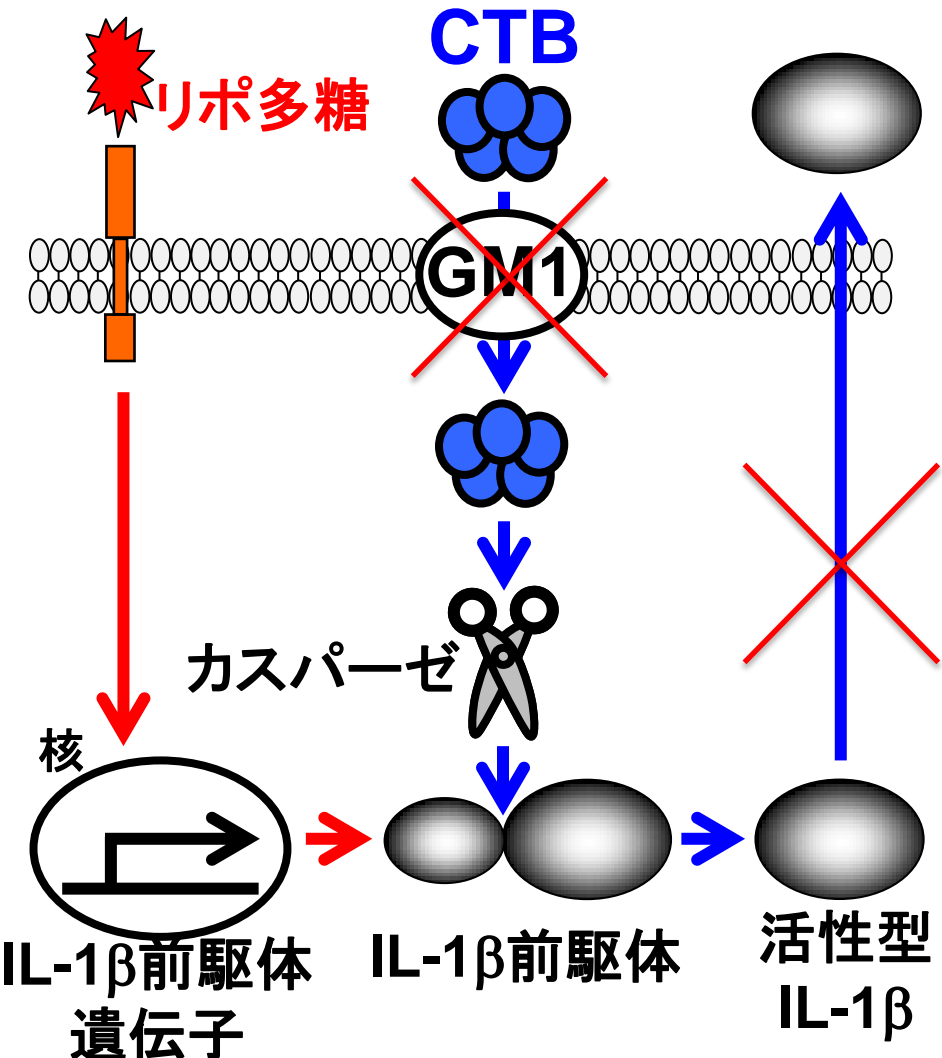
CTBは糖脂質GM1を介して細胞内に侵入する

野生型マクロファージ

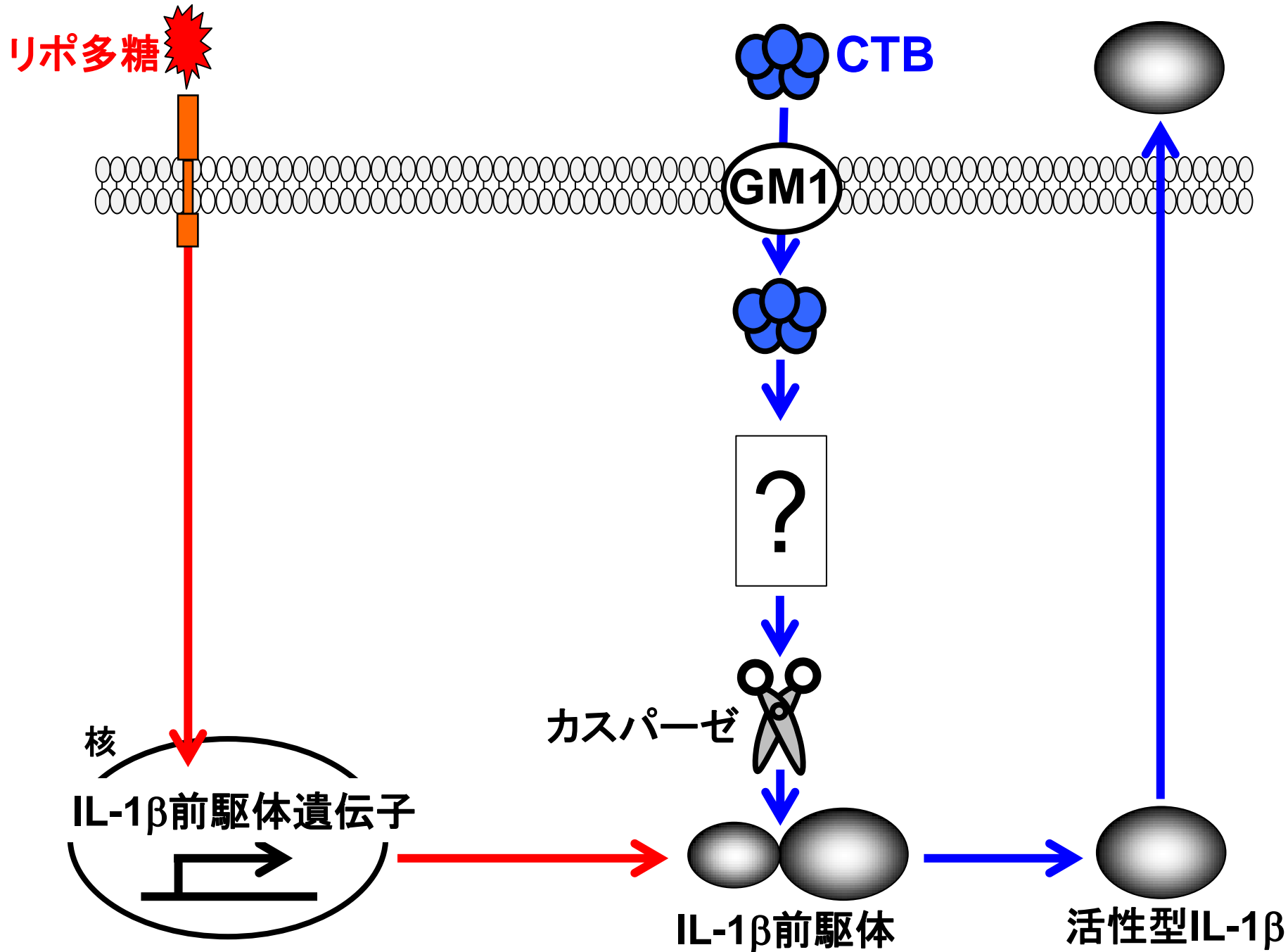


CTBは糖脂質GM1を介して細胞内に侵入する この細胞内侵入がIL-1 β 産生に必要である

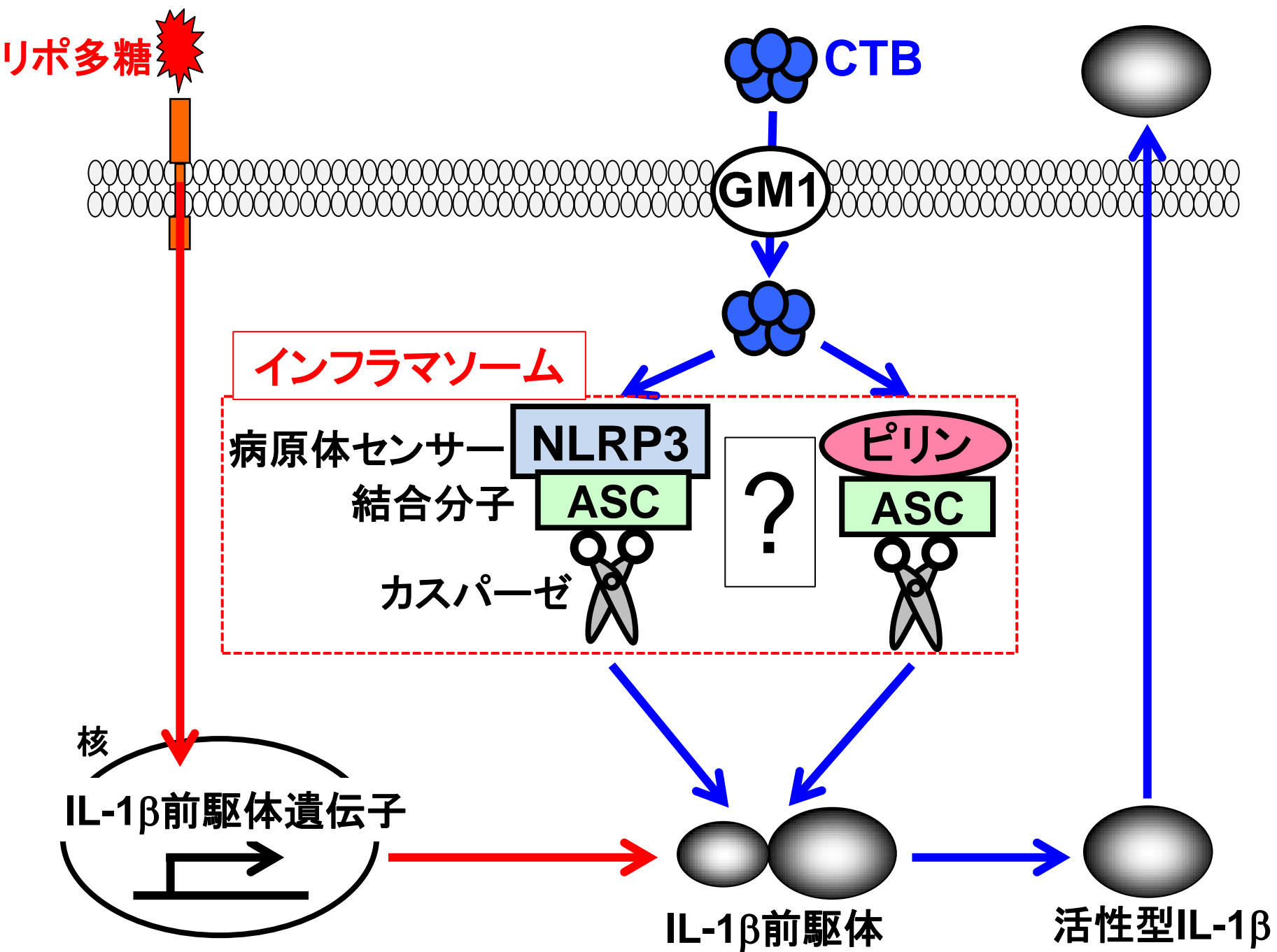
糖脂質GM1欠損マクロファージ



細胞内に侵入したCTBを認識する病原体センサーは？

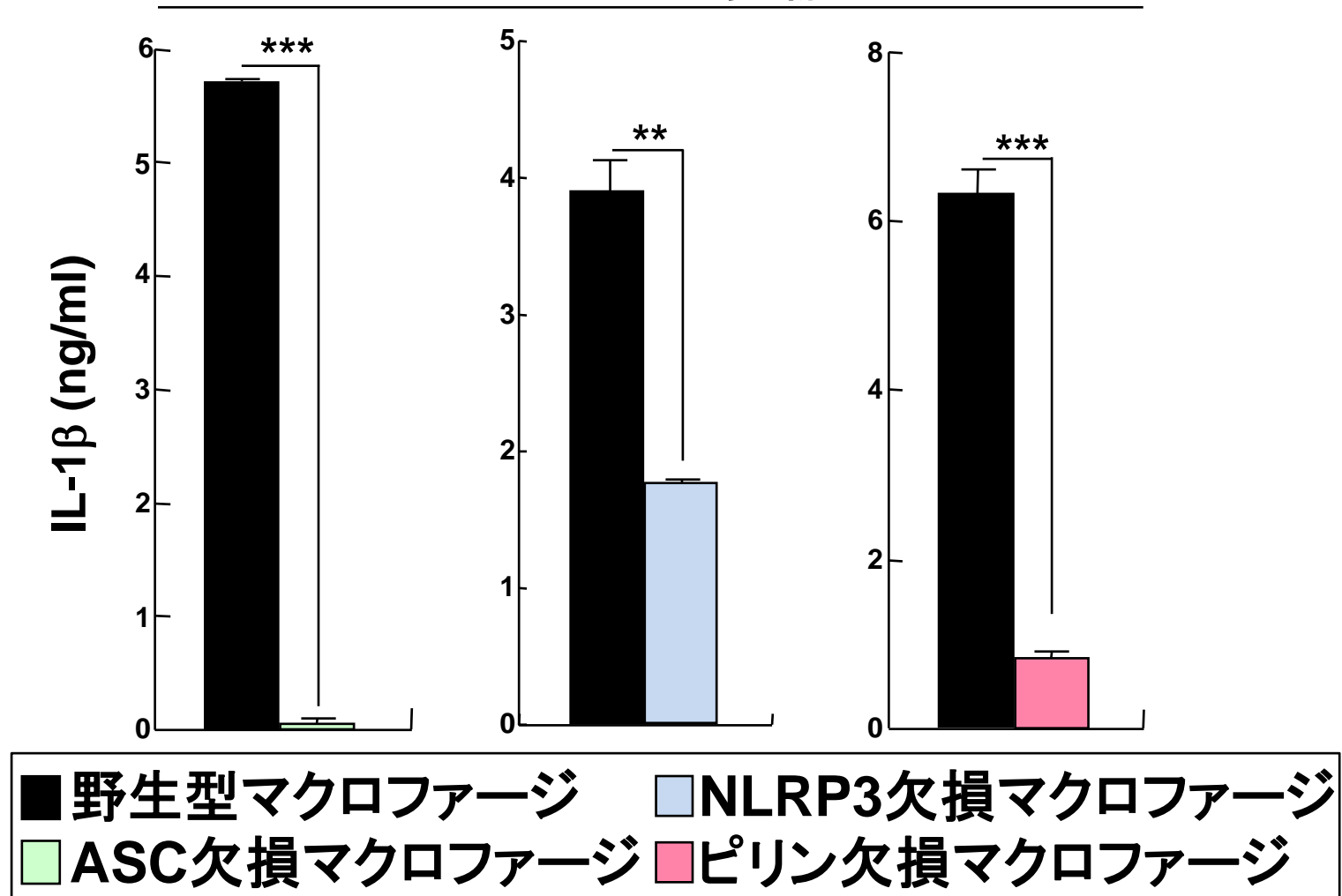


インフラマソームは、病原体センサーとカスパーゼの複合体である

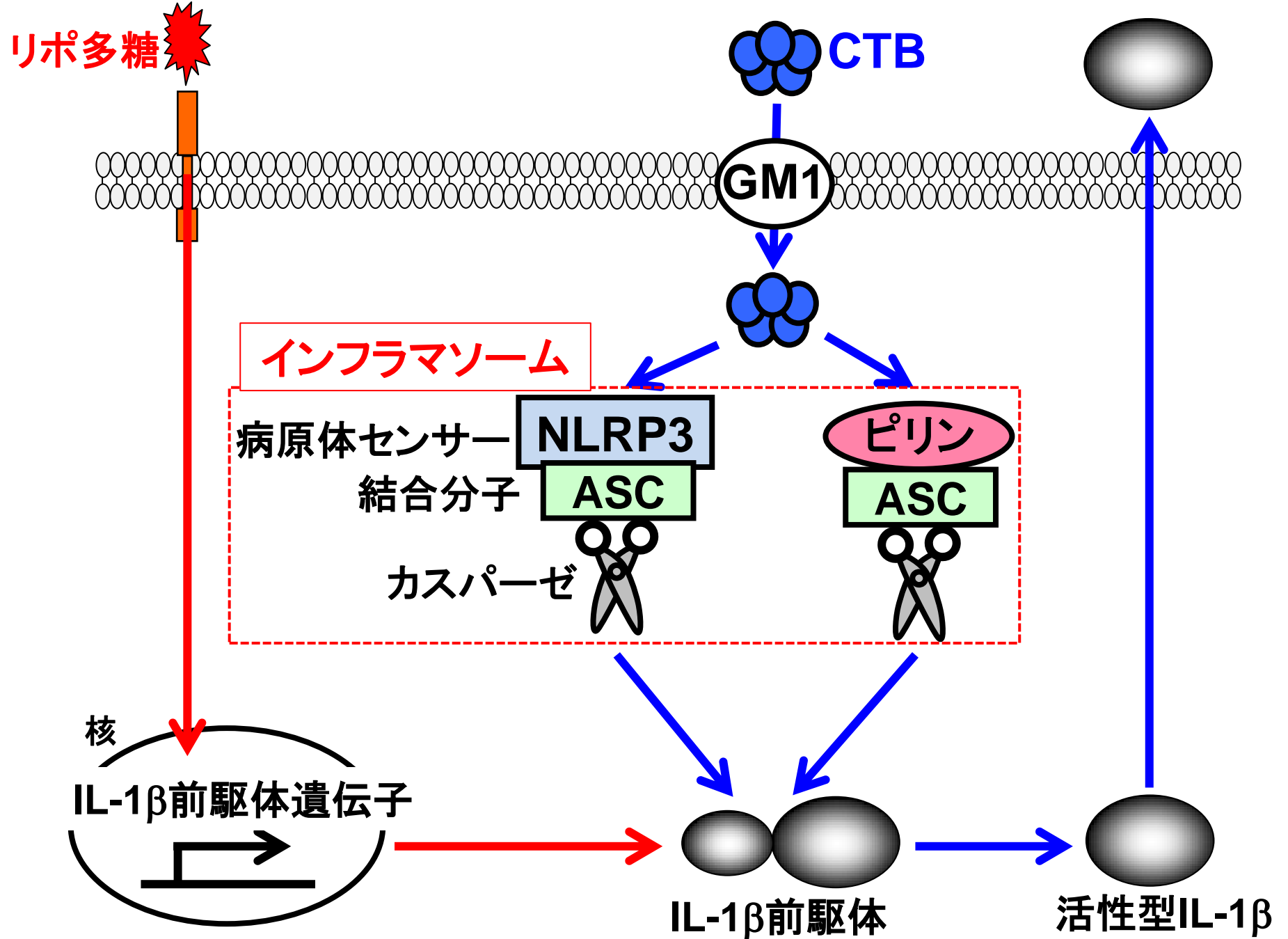


CTBによるIL-1 β 産生には 病原体センサーNLRP3とピリンが必要である

CTB + リポ多糖



CTBは、病原体センサーNLRP3とピリンを介してIL-1 β を産生する



本研究のまとめ

- CTBはマウス由来のマクロファージに作用しリポ多糖と協調して炎症性サイトカインIL-1 β の産生を誘導する
- CTBは糖脂質GM1を介して細胞内に侵入するこの細胞内侵入がIL-1 β の産生に必要である
- CTBは、病原体センサーNLRP3とピリンを介してIL-1 β の産生を誘導する
- ピリンの新規の活性化機構を示した

本研究の成果(論文発表)

International Immunology
doi:10.1093/intimm/dxz004

Advance Access publication 25 January 2019

© The Japanese Society for Immunology. 2019.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

Cholera toxin B induces interleukin-1 β production from resident peritoneal macrophages through the pyrin inflammasome as well as the NLRP3 inflammasome

Takashi Orimo^{1,2*}, Izumi Sasaki^{1*}, Hiroaki Hemmi¹, Toshiya Ozasa¹, Yuri Fukuda-Ohta¹, Tomokazu Ohta¹, Mio Morinaka¹, Mariko Kitauchi¹, Takako Yamaguchi³, Yayoi Sato³, Takashi Tanaka⁴, Katsuaki Hoshino⁵, Kei-ichi Katayama⁶, Shinji Fukuda⁷⁻¹⁰, Kensuke Miyake¹¹, Masahiro Yamamoto¹², Takashi Satoh¹³, Koichi Furukawa¹⁴, Etsushi Kuroda^{15,16}, Ken J. Ishii^{15-17*}, Kiyoshi Takeda² and Tsuneyasu Kaisho^{1,3}

2019年1月25日、国際誌International Immunology (電子版)に掲載された

波及効果

病原体センサーNLRP3やピリンを介したIL-1 β の産生は、糖尿病や自己炎症性疾患などの病態形成にも関与する。

本研究成果は、CTBの免疫アジュバント活性に基づく新しいワクチンの開発ばかりでなく、糖尿病や自己炎症性疾患の病態解明にも貢献することが期待される。

謝辞

和歌山県立医科大学

先端医学研究所

生体調節機構研究部

折茂 貴是(博士課程4年)

小笹 俊哉(博士課程1年)

北内 真理子(医学部6年生)

森中 美緒(医学部4年生)

大田 友和

大田(福田)有里

邊見 弘明

和歌山県立医科大学

先端医学研究所

分子医学研究部

片山 圭一

中部大学

生命健康科学部

スポーツ保健医療学科

古川 鋼一