

サイトカイン産生、炎症の新たな制御機構の解明

松本佳則

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学

【研究の背景】

腸内常在菌や自己/外来抗原に対する異常な免疫応答は、アレルギーや炎症性腸疾患をはじめとする様々な疾患の病因となっているが、自然免疫や炎症を制御するメカニズムは未だ不明である。我々はこれまで、チロシンキナーゼを介するシグナル伝達を仲介するアダプター蛋白 3BP2 に Tankyrase が結合し、それを ADP リボシル化することで、これが標識となり次に RNF146 による 3BP2 のユビキチン化が起こり、プロテアソームで分解されるメカニズムを解明した¹⁾。Tankyrase と RNF146 による 3BP2 の制御機構は恒常性維持に重要であることが明らかとなり、これらの生体内での生理的機能の解明が次なる検討課題であった。

【目 的】

本研究では、poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) family のメンバーで、基質蛋白と結合しこれを ADP リボシル化する Tankyrase に着目し、炎症を制御する Tankyrase の分子生物学的機序を解明する。

【方 法】

サイトカイン産生に關与する Toll-like receptor (TLR) 経路に着目し、Tankyrase が TLR の感受性やサイトカイン産生を制御するメカニズムを、Tankyrase 阻害剤である NVP-TNKS656 を用いて解明する。

【結 果】

まず我々は、NVP-TNKS656 のサイトカイン産生作用について検討した。マウス骨髄から分離したマクロファージを NVP-TNKS656 で刺激すると、マクロファージ内の TNF- α 、IL-6 をはじめとする様々なサイトカインの mRNA 発現が亢進した。更にマクロファージから破骨細胞への分化能についても検討した。興味深いことにマクロファージを NVP-TNKS656 で刺激すると、RANKL 誘導性の破骨細胞分化が亢進した。

次に我々は、サイトカイン産生能や破骨細胞分化能亢進のメカニズムを解明するために、Tankyrase 下流の基質蛋白の同定を行った。前述の如く Tankyrase は ADP リボシル化を通して基質蛋白の分解を制御することが知られている。NVP-TNKS656 の添加により、マクロファージ内でアダプター蛋白である 3BP2 や Wnt 経路の抑制因子 AXIN の蛋白発現量増加がウェスタンブロットにより確認された。これらの基質蛋白がサイトカイン産生や破骨細胞分化に關与していると考え、シグナル伝達など更なる解明を進めている。

【考 察】

癌治療薬として研究が進んでいる Tankyrase 阻害剤を用いた本研究により、Tankyrase 阻害剤がサイトカイン産生や破骨細胞分化を促進することが明らかとなった。Tankyrase の阻害が既知の基質蛋白である AXIN の分解抑制を介して Wnt/ β

-catenin 経路を阻害する為、細胞増殖抑制作用を有し、癌の新たな治療薬として期待されている。本研究により、Tankyrase 阻害薬である NVP-TNKS656 の添加により、マクロファージが活性化してサイトカイン産生や破骨細胞分化が亢進することが明らかとなり、Tankyrase を生体内でブロックすることの問題点、予想される副作用などが明らかとなった。炎症を制御する Tankyrase の機能を明らかにするため、基質蛋白の下流のシグナル伝達経路の解明を中心に、更なる検討を進めている。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究では癌の治療薬として開発が進む Tankyrase 阻害薬の問題点について明らかにした。実臨床では癌細胞により特異性の高い阻害でなければ使用が難しいのではないかと考える。更に Tankyrase がサイトカイン産生を介して自然免疫を制御することが明らかとなり、Tankyrase 下流のメカニズムの解明を通して自然免疫制御機構の全容を明らかにしたい。最後に、本研究に多大なるご支援を頂いた先進医薬研究振興財団に深謝致します。

【参考・引用文献】

- (1) Levaot N, Voytyuk O, Dimitriou I, Sircoulomb F, Chandrakumar A, Deckert M, Krzyzanowski PM, Scotter A, Gu S, Janmohamed S, Cong F, Simoncic PD, Ueki Y, La Rose J, Rottapel R. Cell. 147(6):1324-1339, 2011