

コレラ毒素 (Cholera toxin: CT) は強力な免疫アジュバントとして Th1、Th2、Th17 型免疫応答、免疫グロブリン産生を誘導することが知られている。しかし、その分子機構については不明な部分が多い。

我々は、マクロファージ細胞株を用いて、CT とリポ多糖 (Lipopolysaccharides: LPS) の共刺激により炎症性サイトカイン IL-1 β の産生が相乗的に誘導されることを見出した。また、CT の刺激によりアルギナーゼ-1 (Arginase 1: Arg1) を介したアルギニン代謝経路 (アルギナーゼ-1 経路) およびその下流のポリアミン代謝経路が活性化されることを明らかにした。そこで本研究では、これらの代謝経路が CT と LPS による IL-1 β 産生誘導に関与するかどうか、検討した。

アルギナーゼ-1 経路およびポリアミン代謝経路に関与する機能分子の阻害剤の添加や siRNA の添加により、CT と LPS による IL-1 β 産生誘導が有意に障害された。これらの知見から、CT は直接マクロファージ細胞株に作用して細胞内のアルギナーゼ-1 経路およびポリアミン代謝経路を活性化させ、これらの代謝経路が IL-1 β 産生誘導を制御していることが示唆された。現在、これらの機能分子の遺伝子欠損マウスを作製し、生体内においてもこれらの代謝経路が IL-1 β 産生誘導に関与するかどうか、解析を進めている。

コレラ毒素による細胞内代謝経路依存的な IL-1 β 産生誘導機構

