

2022 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	倉石 貴透
研究機関名	金沢大学
所属部署名	医薬保健研究域薬学系
役職名	准教授
研究課題名	非感染性自然免疫活性化機構の全貌解明
研究実施期間	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

研究成果の概要

炎症は、微生物により惹起される感染性炎症と微生物非依存の無菌炎症の 2 種類に大別され、いずれも自然免疫系の活性化によって開始される。感染性炎症は、感染防御や損傷組織の修復・再生に必須の役割を果たし、その自然免疫活性化機構については大枠が解明されている。微生物特有の分子構造パターン認識受容体が感知し、転写因子 NF- κ B が活性化して炎症性サイトカインの発現を誘導するという機構である。一方で、感染非依存的な自然免疫活性化による無菌炎症は、自己炎症性疾患や自己免疫疾患の原因となる。糖尿病などの生活習慣病も無菌炎症が原因であると最近報告されているが、その誘導機序に関する研究はまだ緒に就いたばかりである。そこで本プロジェクトでは、感染非依存的な自然免疫活性化の分子メカニズムを解明するために研究を進めている。

機械的刺激による自然免疫活性化は、ショウジョウバエ Toll 受容体とそのリガンドを介する経路と、未知因子を介する経路の二つが存在している。本年度は、Toll 受容体リガンドを介する経路について、変異体ライブラリーを用いて上流因子の探索を行った。Toll 受容体リガンドは、セリンプロテアーゼの連続的な活性化反応によって切断を受けて活性型となる。そこで、さまざまなセリンプロテアーゼの変異体について、機械的刺激による自然免疫活性化に関与するか検討した。その結果、微生物感染時の Toll 受容体リガンド切断に関わるセリンプロテアーゼの多くは機械的刺激による自然免疫活性化に関与せず、まだ機能解析が行われていないセリンプロテアーゼの一つが機械的刺激による自然免疫活性化に関与する可能性が示唆された。また、胚発生時に Toll 受容体リガンドの切断に関与するセリンプロテアーゼの二つは機械的刺激による自然免疫活性化に関与しないことがわかった。