



薬学部 薬学科 准教授

内田 友二 UCHIDA Yuji

SLRPファミリータンパク質による自然免疫調節機構の解明

～TNF- α 分泌抑制による慢性炎症性疾患の新規治療薬開発を目指して～

キーワード 🔍

SLRPファミリー、自然免疫、Toll様受容体(TLR)、リポ多糖(LPS)、慢性炎症

研究シーズ概要 📊

Small Leucine-rich Repeat Proteoglycan(SLRP)ファミリーは細胞外に分泌されるタンパク質群であり、細胞外マトリックスの構成成分として各種Growth factorや細胞膜受容体と相互作用することで細胞の分化や増殖に関与することが知られています。SLRPファミリータンパク質の1つであるTsukushi(TSK)は、胚の初期発生において重要な役割を果たすものの、成体期における詳しい働きは分かっていません。近年、TSKとは異なるSLRPファミリー分子が自然免疫受容体であるToll様受容体(TLR)2, 4シグナルを活性化することが報告されていますが、これまでの我々の研究で、TSKはリポ多糖(LPS)-TLR4シグナルを抑制することを明らかにしました。しかし、LPS以外の炎症性リガンド誘導性TNF- α 分泌に対して、TSKが抑制作用を示すか否かは明らかではありません。

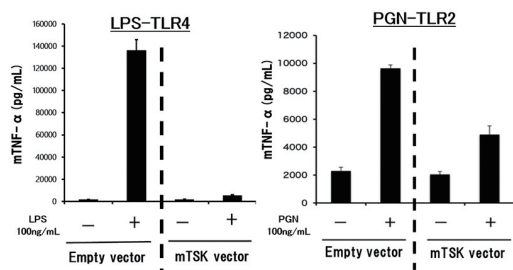
現在、我々は炎症性リガンド(TLR2:ペプチドグリカン(PGN)、TLR3:Poly(I:C))誘導性TNF- α 分泌に対するTSK過剰発現の影響とTSKによるTNF- α 分泌制御機構を明らかにするために研究を進めています。

利点・特長・成果 📄

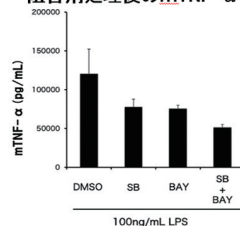
マクロファージ細胞株(RAW264)ではLPS刺激によりTNF- α 分泌が亢進しますが、この分泌増加はTSKの過剰発現により著しく減少します。これと同様にPGNやPoly(I:C)で刺激した細胞でもTSKの過剰発現によりTNF- α の分泌量は減少しました。このことからTSKの過剰発現によるTNF- α 分泌の抑制作用は、刺激となるTLRリガンドの特異性が低いことが分かりました。次に、LPS刺激によるTNF- α の分泌量は、p38阻害剤もしくはNF- κ B阻害剤を前処理しておくことで減少することを見出しました。また、併用することにより単剤時よりもさらに分泌量は減少しました。以上のことから、LPS誘導性TNF- α 分泌にはp38とNF- κ Bが関与していることが明らかとなりました。今後は、p38とNF- κ B以外の細胞内シグナル分子のTNF- α 分泌に対する影響について検討していく予定です。

TNF- α は、糖尿病やリウマチなど慢性炎症が病態に関与している疾患に深く関わっており、既存薬の標的分子にもなっています。TSKによるTNF- α 分泌の抑制機構を解明することは、慢性炎症性疾患の新規治療薬開発の一助になると考えます。

LPS・PGN・Poly(I:C)・CSEを処理後のmTNF- α 分泌量



阻害剤処理後のmTNF- α の分泌量



LPS誘導性mTNF- α 分泌量は
p38阻害剤とNF- κ B阻害剤処理により減少

→LPS誘導性mTNF- α 分泌にp38、NF- κ Bが関与する

E-mail
yuchida1@ph.sojo-u.ac.jp