

神戸薬科大学

ニューデシンが炎症抑制

新規メカニズムを発見

神戸薬科大学微生物化学研究室の中山喜明准教授、小西守周教授らの研究チームは、分泌蛋白質「ニューデシン」が、免疫細胞の一つであるマクロファージの活性化を抑制し、過剰な炎症反応を制御する新たなメカニズムを発見した。炎症関連疾患の新しい治療法開発につながると期待される。

マクロファージは、感染や炎症に応答して活性化し、サイトカインや一酸化窒素（NO）を産生することで免疫応答を制御する。特に、リポポリサッカライド（LPS）による刺激を受けた際には、誘導型一酸化窒素合成酵素（iNOS）の発現が促進されて大量のNOを生成するが、この過剰なNOの生成によって炎症の拡大や組織の損傷を引き起こされ、敗血症や

慢性炎症性疾患が進行する。そのため、iNOSの発現制御が炎症性疾患の治療法の開発につながると考えられている。

同研究チームは、iNOSの発現制御に向けて、神経栄養因子のニューデシンに着目。ニューデシンがマクロファージの炎症応答に与える影響を調べた。

まず、ニューデシンを持つ正常マウスと、ニューデ

シンを持たない遺伝子欠損マウスの2種類のマウスにLPSによる刺激を行い、投与後の生存率などを調査。ニューデシン欠損マウスでは、LPS投与後の生存率が低下し、心臓組織においてiNOS発現が増加していることが確認された。

さらに、2種類のマウスの骨髄中の造血幹細胞から作製した培養マクロファージの性質を比較。ニューデシン欠損マウスのマクロファージでは、iNOSの発現が有意に増加し、NOの生成量も増加していることが確認され、ニューデシンが炎症性マクロファージにおけるiNOS発現の調節に関与していることが示された。

さらに、ニューデシンの作用メカニズムについて解析を行うと、ニューデシンはJak/Stat1シグナル伝達経路を抑制することが判明。具体的には、ニューデシンがERK/MAPK経路を活性化し、それによりStat1蛋白質のプロテアソーム分解を促進することで、iNOSの発現を抑制していることが明らかになった。

これらの結果から、ニューデシンがマクロファージにおけるiNOS発現を抑制し、NOの過剰生成を防ぐことで、過剰な炎症反応を抑制する働きがあることが示唆された。

同研究結果は、1日に国際科学雑誌「Life Sciences」に掲載された。