

遺伝子改変マウスの解析から紐解く 病原体センサーを介したサイトカイン産生誘導機構

佐々木 泉

和歌山県立医科大学 先端医学研究所 生体調節機構研究部

樹状細胞やマクロファージは自然免疫担当細胞であり、病原体センサーを介して外来微生物の構成成分を認識し、サイトカインの産生を誘導する。この応答は、T細胞やB細胞の活性化すなわち獲得免疫応答の誘導に必要であり、感染微生物の排除や癌に対する防御免疫応答の誘導に必須の役割を果たす。一方で、病原体センサーは自己由来の成分にも応答し、過剰に産生されたサイトカインは、全身性エリテマトーデスに代表される自己免疫疾患や、糖尿病などの慢性炎症性疾患の病態に密接に関与する。さらに近年、病原体センサー自身の遺伝子変異（バリエーション）により、リガンドが無くても自発的にサイトカインが産生され炎症病態を呈する、いわゆる自己炎症性疾患が生じることもわかってきた。このように病原体センサーを介したサイトカイン産生誘導は功の側面と罪の側面があり、その誘導機構に関与する分子細胞基盤を明らかにすることは非常に重要であるが、依然として不明な部分が多い。本演者はこれまで、種々の遺伝子改変マウスを用いて、樹状細胞やマクロファージにおける病原体センサーを介したサイトカイン産生誘導機構を明らかにしてきた。本講演では、組織常在マクロファージからの炎症性サイトカインインターロイキン-1 β 産生誘導機構の研究成果について紹介する。

参考文献

1. Sasaki, I., Fukuda-Ohta, Y. *et al.* A stress sensor, IRE1 α , is required for bacterial-exotoxin-induced interleukin-1 β production in tissue-resident macrophages. *Cell Reports* 43, 113981 (2024).
2. Sasaki, I. & Kaisho, T. Preparation and Inflammasome Activation of Murine Bone Marrow-Derived and Resident Peritoneal Macrophages. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* 2427, 95-104 (2022).
3. Orimo, T., Sasaki, I (co-first authors). *et al.* Cholera toxin B induces interleukin-1 β production from resident peritoneal macrophages through the pyrin inflammasome as well as the NLRP3 inflammasome. *International Immunology* 31, 657-668 (2019).

***Selected as The 2019 *International Immunology* Outstanding Merit Award**