

SP1-3

感染病態における NO 誘導性小胞体ストレス -CHOP 経路の役割

¹熊本大・教育・養護教諭養成課程、²熊本大・医学系・分子遺伝

○後藤 知己^{1,2}、矢野 正人²、遠藤 元誉²、尾池 雄一²

小胞体は、細胞膜蛋白質や分泌蛋白質などの新規合成、成熟の場である。小胞体機能は、炎症誘導刺激を含む細胞内外からの様々なストレスにより障害され、その結果、小胞体内に構造異常蛋白質が蓄積し、細胞機能を障害する。これに対して、小胞体膜上に存在する3種類の小胞体ストレスセンサーが異常蛋白質蓄積を感知して活性化され、小胞体ストレス応答が誘導される。これにより小胞体機能を改善し細胞を保護する。ところが、小胞体ストレスが強い場合には、小胞体機能を維持できなくなり、障害細胞はアポトーシスにより処理される。このアポトーシス誘導経路には、小胞体、核、ミトコンドリアの3つのオルガネラ間の複雑なシグナル伝達系が関与している。我々は、炎症細胞における小胞体ストレス応答が、条件によって異なる影響を炎症病態に与えており、この違いはNO産生量の程度に大きく依存していることを明らかにした。

CHOP/GADD153はC/EBPファミリーに属する転写因子であり、小胞体ストレスにより誘導される。従来CHOPは、細胞にアポトーシスを誘導する因子と考えられていた。種々の炎症誘導刺激により小胞体ストレス-CHOP経路は誘導される。ところが同じく炎症関連刺激でも誘導刺激の違いにより、CHOP発現より下流において、そのシグナルがサイトカイン分泌活性化に向かう場合と、アポトーシス誘導に向かう場合があることが分かった。つまり、たとえ同じマクロファージ細胞であっても誘導刺激の違いによってCHOPより下流の応答経路は異なっていることが判明した。この違いの分子機構は小胞体膜上の小胞体ストレスセンサーの活性化の違いにより説明されたが、ここにNO産生量の違いが関与していると考えられた。過剰なNO産生は産生細胞自身にアポトーシスをもたらすが、このアポトーシスは小胞体ストレス-CHOP経路を介すると判断された。つまり炎症時のNO産生は、抗菌作用などの他に炎症反応そのものの調節に関与していると考えられる。



後藤 知己 (ごとう ともみ)

Tomomi Gotoh, M.D., Ph.D.

1962年生まれ

熊本大学教育学部養護教諭養成課程・主任教授

1987年 熊本大学医学部卒

1987年～1990年 熊本大学医学部附属病院にて内科臨床研修

1990年～1994年 熊本大学大学院医学研究科博士課程(分子遺伝学講座)

1994年 熊本大学医学部助手(分子遺伝学講座 森 正敬教授)

2002年 熊本大学医学部講師(分子遺伝学講座)

2002年 日本NO学会YIA最優秀賞受賞、日本生化学会奨励賞受賞

2010年 熊本大学教育学部養護教諭養成課程教授

2012年 同上課程 学科主任