

肺上皮細胞・マクロファージのエンドトキシン応答と β -defensinの発現制御

○石井(堤)裕子、長岡 功
順天堂大・医・生化二

肺は病原微生物やエンドトキシンなどの菌体成分に恒常的に曝露されており、生体防御の最前線として、種々の自然免疫関連分子が機能している。なかでも、菌体成分を認識するパターン認識受容体のToll-like Receptors (TLRs), CD14と殺菌作用を担う β -defensins (hBDs)の重要性が指摘されている。本研究では、肺におけるエンドトキシンに対する自然免疫応答の制御機構を明らかにするため、CD14およびTLR2, TLR4とhBD-2に焦点を絞り、肺上皮細胞株A549と単球/マクロファージ(M ϕ)系細胞株U937, Mono-Mac-6を用いて検討を加えた。まず、*E. coli* LPS刺激に対し、A549肺上皮細胞単独ではhBD-2 mRNAの発現誘導は見られなかったが、単球/M ϕ 系のMono-Mac-6との共培養により発現が誘導された。単球/M ϕ 系細胞はLPS刺激によりIL-1 β やTNF- α を産生したが、これらサイトカインでA549細胞を刺激するとhBD-2 mRNAの発現が誘導された。そして、IL-1 β はTNF- α よりも高いhBD-2プロモーターの転写活性化能を持つこと、また両サイトカインによるプロモーター活性化には転写開始点上流-200のNF κ B配列が必須であることがわかった。さらに、FACSで細胞表面のパターン認識受容体の発現を解析したところ、単球/M ϕ 系細胞はCD14, TLR2, TLR4を全て発現していた。一方、A549上皮細胞ではTLR2, TLR4の発現は見られなかったが、CD14を発現していた。興味深いことに、A549細胞で発現しているCD14はLPS結合能を保持していた。以上の結果より、肺上皮細胞は機能的なCD14分子を発現しているが、TLR4を欠くためLPSに応答しないこと、しかしLPS感受性の単球/M ϕ から産生されたIL-1 β やTNF- α などのサイトカインにより活性化され、NF κ B経路を介して殺菌ペプチドhBD-2の発現が誘導されることが示唆された。