

Biotechnological Research on Anti-inflammatory Activity of Siglec-9

名古屋大学大学院工学研究科化学生物工学専攻
庄司 徹

シアル酸は細胞表面の糖鎖末端に付加され、細胞の機能調節に関わる重要な分子である。このシアル酸を認識するレクチンとして Siglec (sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin) が知られている。本研究室ではマクロファージ様細胞株が LPS などの炎症誘導物質に応答して産生する炎症性サイトカインを Siglec-9 が負に調節することを明らかにしてきた。マクロファージは炎症を担う M1 型と炎症抑制や創傷治癒などを担う M2 型の 2 つのフェノタイプに大別でき、実験的には M1 型が IFN- γ + LPS により、M2 型は IL-4 により誘導される。本研究では、これらの刺激に対して Siglec-9 がどのような影響を持つのか検討した。

まず、M1 マクロファージのマーカーである iNos を解析したところ、IFN- γ + LPS で誘導される iNos mRNA が、Siglec-9 の発現により半分程度まで抑制された。この Siglec-9 による iNos mRNA の発現低下を反映して、iNos によって合成される NO 濃度も減少していた。一方、IL-4 による刺激で誘導される M2 マーカーのアルギナーゼ 1 については、その mRNA 発現、タンパクの活性いずれも Siglec-9 により顕著に増加していた。さらに別の M2 マーカーとして知られるマンノースレセプターの発現も同様に増加していた。

Siglec-9 が M2 マーカーの発現を増加させるメカニズムとして、アルギナーゼ 1 の転写調節に関わるとの報告がある C/EBP β や IRF8 の発現量を解析したが、Siglec-9 による増加は見られなかった。また、Siglec-9 発現細胞では IL-4 により誘導される STAT6 のリン酸化は抑制されていたが、Akt のリン酸化は増加していた。Akt の上流の PI3 キナーゼの活性化は M2 誘導を促進することが示唆されており、その関与について検討を進めている。

以上より、Siglec-9 は IFN- γ + LPS による M1 マクロファージの誘導を抑制するだけでなく、IL-4 による M2 マクロファージの誘導を促進するという 2 つの活性を持つことが明らかになった。

近年のマクロファージに対する研究から、マクロファージは多くの病気と関連があることが明らかになってきた。その例として、糖尿病や癌になるきっかけは M1 マクロファージの関わる持続的な弱い炎症、すなわち慢性炎症が関わっていること、組織修復を担う M2 マクロファージが癌に多く浸潤して、その成長をサポートしていることなどがある。本研究はこれらの病気に対して、Siglec の炎症抑制機能を利用することや、反対に Siglec の機能を阻害して炎症抑制や組

織修復を防ぐなど、新たな治療法を提案できる可能性がある。

本論文ではこの他にも **Siglec-9** による抗炎症性サイトカイン **IL-10** の産生メカニズムの解析や **Siglec-9** の細胞膜上での局在が **IL-10** 産生に与える影響、応用研究として **Siglec-9** 発現細胞によるレンチウイルスベクターの生産性向上などを報告している。