

Siglec-F とムチンの相互作用による 好酸球炎症制御

Regulation of eosinophilic inflammation by Siglec-F-mucin interaction

石川県立大学生物資源工学研究所応用微生物学研究室助教 **加藤 紀彦** *Toshihiko Katoh*
筑波大学医学医療系呼吸器内科講師 **際本 拓未** *Takumi Kiwamoto*

Key words : Siglec-F, Muc5b, Muc4, 糖鎖, 好酸球炎症

▶ 歴史的背景 ◀

気管支喘息は、気道過敏性および可逆性をもつ気流閉塞に特徴づけられる慢性炎症性疾患である¹⁾。コルチコステロイドなどの喘息治療薬はこれら気道炎症プロセスを標的としているものが多く、インターロイキン(interleukin; IL)-4, IL-5, IL-13などのサイトカインに対するアンタゴニストは直接的または間接的に、喘息の病態と関連深い好酸球の数を減少させる²⁾。これまでの多くの研究では、喘息におけるアレルギー性気道炎症の発生あるいは増悪メカニズムの解明に傾注されており、一方の好酸球炎症の解消メカニズムに着目したものは稀であった。好酸球を標的とした新規治療の検討においては、疾患動物モデル・臨床試験双方で数々の気道炎症性疾患において有望な成果を挙げつつある。したがって、喘息患者における好酸球性気道炎症を制御するプロセスの解明が新規の治療薬開発につながると期待されている。

われわれの研究グループでは、好酸球炎症の解消メカニズムの解明に向けて、その多くが自然免疫レセプター分子であるSiglecファミリーの機能に着目して研究を行ってきた。Siglec(Sialic acid-

binding immunoglobulin-like lectin)はシアル酸結合性の膜貫通型タンパク質であり、現在、ヒトにおいては14種、マウスにおいては9種の分子が同定されている³⁾。各Siglec分子種に共通して、N末端のシアル酸結合性V-setドメインおよび2~17個の免疫グロブリン(immunoglobulin; Ig)ドメインを細胞外に有する。さらにCD33(Siglec-3)関連Siglecでは、抑制シグナルに関与する免疫受容体抑制性チロシンモチーフ(immune receptor tyrosine-based inhibitory motifs; ITIMs)構造を細胞内にもつ⁴⁾。ヒトCD33(Siglec-3)関連Siglecはマクロファージ、好中球、リンパ球、好酸球といった気道炎症において重要な役割を果たす免疫担当細胞の細胞表面に特異的に発現している。したがって、Siglecのシアル酸を含む糖鎖リガンド分子との結合を介して細胞内にシグナルが伝達されることで炎症細胞による組織障害を制御している可能性が示唆されている³⁾⁵⁾。

ヒト好酸球細胞表面にはSiglec-8が、マウス好酸球においてはSiglec-8の機能的パラログであるSiglec-Fがそれぞれ発現している⁵⁾⁶⁾。糖鎖アレイ解析によってSiglec-8/-Fは両者ともに、ガラクトース残基の6位が硫酸化されたシアリルルイス