

140 自然免疫の作動原理に関する研究	宮下 惇嗣
---------------------	-------

【目的】 自然免疫システムは、無脊椎動物から脊椎動物まで広く保存され、感染防御の第一線を担っている。しかしながら、その駆動・調節原理については不明点が多く残されており、自然免疫システムの異常に起因すると考えられる疾患（炎症性ショックや自己免疫疾患等）の制御も達成できていない。自然免疫システムの研究は、1990年代にショウジョウバエの toll 受容体が、それまで知られていた発生における機能だけでなく感染防御における機能（免疫学的機能）を有していることが報告されたのち、哺乳動物の toll 様受容体も相同因子として同様の免疫学的機能を有していることが提唱されて以後急速に進展した。しかしながら、その過程で未解決となっている疑問も多く残されている。本研究では、1990年代に Lemaitre や Hoffmann（上記のショウジョウバエ toll 受容体の免疫機能の発見者）らによって提唱され、現在でも自然免疫領域における主流のパラダイムとなっている「抗菌ペプチドはエフェクター（＝病原体を攻撃する分子）である」という考え方を転換する根拠となる情報を取得することを試みた。

【方法】 本研究では、モデル動物としてカイコを用いた。カイコにはいくつかの抗菌ペプチドが存在するが、中でも大腸菌死菌などの免疫刺激によって体液中に誘導されるセクロピン B を用いて実験を始めた。本研究で用いた抗菌ペプチドはいずれも Fmoc 固相アミノ酸合成法によって取得された。まずセクロピン B をカイコに前投与し、緑膿菌に対する感染抵抗性の獲得を指標として、当該ペプチドの免疫調節機能を評価した。また、同様の実験を、異種性の抗菌ペプチドを用いて行った。また、FPLC システムを用いたゲル濾過カラムクロマトグラフィーにおいて、セクロピン B の挙動と当該活性（前投与によって、カイコに感染抵抗性を付与する活性）の挙動を比較した。

【結果】 セクロピン B を前投与（緑膿菌接種の 3 時間前）されたカイコは緑膿菌に対する感染抵抗性を示した。セクロピン B の溶解に用いた生理食塩水を前投与（3 時間前）されたカイコは緑膿菌に対する感染抵抗性を示さなかった。また、セクロピン B の投与と同時に緑膿菌を接種されたカイコも、緑膿菌に対する感染抵抗性を示さなかった。また、セクロピン B 以外の異種性の抗菌ペプチドも、カイコに対して同様の活性を示した。FPLC ゲル濾過カラムクロマトグラフィーにおいては、活性のピークとペプチドのピークは 1 フラクション分ずれて現れた。

抗菌ペプチドの生体内における新たな機能の提唱

