

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Caspase-11 contributes to site-1 protease cleavage and SREBP1 activation in the inflammatory response of macrophages

マクロファージの炎症活性化において、カスパーゼ 11 は S1P を切断することによって SREBP1 の活性化に寄与する

日本医科大学大学院医学研究科 代謝・栄養学分野
大学院生 成 英瀾
Frontiers in Immunology, volume 14 (2023 年) 掲載
DOI: 10.3389/fimmu.2023.1009973

ステロール調節配列結合蛋白 (Sterol regulatory-element binding proteins、SREBPs) は、脂質代謝を制御する転写因子である。マクロファージが炎症刺激を受けて活性化されると SREBP1a が誘導され、脂肪酸の不飽和化や貪食が亢進し、炎症を収束させるが、その活性化の分子メカニズムは十分に理解されていない。本研究では、SREBP1a 活性化における炎症性カスパーゼの役割を検討した。

マウス骨髄由来マクロファージ(BMDM)を LPS で刺激し炎症応答を誘導すると、カスパーゼ 11 が活性化された。野生型 BMDM では LPS 刺激 6 時間目に SREBP1 が活性化されたが、カスパーゼ 11 欠損(*Casp4^{-/-}*)BMDM ではその活性化が減弱した。このことより、カスパーゼ 11 は SREBP1 の活性化に必須であると考えられた。

SREBP1 は前駆体として合成され、ゴルジ体で site-1 protease (S1P)というプロテアーゼによって切断・活性化されることが知られている。アミノ酸配列を解析したところ、S1P にはカスパーゼ 11 によって認識される切断配列が存在した。細胞免疫染色法では LPS 刺激後にカスパーゼ 11 と S1P はゴルジ体で共局在した。また、*Casp4^{-/-}* BMDM では S1P の活性化が抑制されたことから、マクロファージの炎症応答においては、カスパーゼ 11 によって S1P が切断・活性化され、それに引き続く SREBP1 の活性化に寄与すると考えられた。また、免疫沈降法を用いた解析からカスパーゼ 11 は S1P と直接結合し、⁶⁹⁴LLVD⁶⁹⁷ 領域に含まれる認識部位で S1P を切断することにより、S1P の活性化を促すことを明らかにした。

最後に、今回見出したカスパーゼ 11 依存的な SREBP1 活性化メカニズムが、ヒトにもあてはまるかどうかを検証した。マウスのカスパーゼ 11 に対応する、ヒトのオルソログは CASP4 と CASP5 である。解析の結果、ヒト単球/マクロファージにおいては、CASP5 が SREBP1 の活性化に寄与すると考えられた。

二次審査においては、LPS によるカスパーゼ 11 活性化の機序と細胞内局在、mTOR 経路を介した SREBP1 活性化機序と本機序との関連、生体における本機序の病態生理学的意

義など幅広い質問がなされ、いずれも的確な回答を得た。本論文は、マクロファージの炎症における SREBP1 活性化の新たな機序を明らかにした、意義あるものと認められる。

以上より、本論文は学位論文として相応しいと認定した。