

## 横紋筋融解症による急性腎障害における治癒過程の新たな機序を解明

自治医科大学 分子病態治療研究センター 炎症・免疫研究部 Chintogtokh Baatarjav 博士研究員、駒田 敬則 講師、高橋 将文 教授らは、横紋筋融解症による急性腎障害の修復過程に、細胞外二本鎖 DNA が Absent in melanoma 2 (AIM2) インフラマソームによる炎症細胞死を誘導することで、炎症を沈静化させることを明らかにしました。この研究成果は、Cell Death & Differentiation 誌に掲載されました。

論文名：dsDNA-induced AIM2 pyroptosis halts aberrant inflammation during rhabdomyolysis-induced acute kidney injury.

著者名：Chintogtokh Baatarjav, Takanori Komada, Tadayoshi Karasawa, Naoya Yamada, Ariunaa Sampilvanjil, Takayoshi Matsumura, Masafumi Takahashi

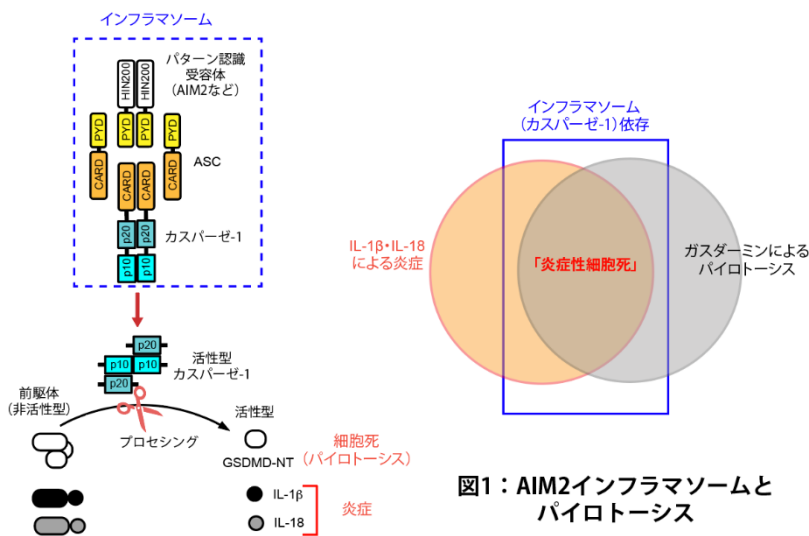
掲載誌：Cell Death Differ 1-16 (2022) doi:10.1038/s41418-022-01033-9.

### Q1. インフラマソームとパイロトーシスについて教えてください。

インフラマソームは、炎症性カスパーゼ（特にカスパーゼ-1）を活性化するタンパク質複合体です。一般的にマクロファージ系細胞に認められる自然炎症経路で、病原体や生体内危険信号を認識するパターン認識受容体と、アダプター分子の ASC、カスパーゼ-1 によって構成されます。インフラマソームによって活性化されたカスパーゼ-1 は、強力な炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$ ・IL-18 の成熟化と分泌、また、細胞死を誘導するガスダーミン D (GSDMD) のプロセッシングに働きます。

GSDMD を含むガスダーミンファミリーは、プロセッシングされることで細胞膜に大きな孔を形成し、破綻した膜から細胞成分を流出してネクローシス様の細胞死を起こします。この、ガスダーミン依存性に制御された細胞死が「パイロトーシス」です。

パイロトーシスがインフラマソーム活性化によって起きる場合、細胞成分流出と同時に IL-1 $\beta$ ・IL-18 の分泌を伴うことが多いため、「炎症性細胞死」として認識されています（図1）。



### Q2. AIM2 とは？

Absent in melanoma 2 (AIM2)は、インターフェロン誘導性PYHINファミリーのひとつであり、細胞増殖や自然炎症に関与するパターン認識受容体です。特に、二本鎖DNAに結合するHIN200ドメインを有していることから、細胞質内の二本鎖DNAを直接認識し、インフラマソームを形成します。塩基配列に関わらず80~300塩基の二本鎖DNAによって活性化され、これまでに病原体由来二本鎖DNAのみならず、自己ゲノムDNAやミトコンドリアDNAによっても活性化されることが示されています。

### Q3. 横紋筋融解症による急性腎障害とは？

横紋筋融解症は、外傷(地震などにおけるCrush症候群)、熱中症、過度の運動や薬物などによって骨格筋が破壊され、筋由来成分が血中に流出することで起きる症候群です。しばしば急性腎障害(AKI)を合併し、血液透析などの腎代替療法を要したり致命的になり得ます。AKIには特效薬はなく、しばしばAKIが完全に回復せずに慢性腎障害(CKD)に移行するため、大きな問題になっています。筋から流出した二本鎖DNAが腎障害に関与する可能性があります。AIM2を介したAKI発症メカニズムは知られていませんでした。そこで、二本鎖DNAによってAIM2が活性化され、腎障害に寄与するという仮説を検討しました。

### Q4. 今回の研究成果を教えてください。

横紋筋融解症によるAKI(RIAKI)の動物モデルで、細胞外二本鎖DNAを分解するDNase-Iの効果を検討したところ、投与群でAKIが軽減し、細胞外二本鎖DNAがAKI発症に働くことが示されました。また、RIAKIでは腎マクロファージでパイロトーシスが起っており、それがAIM2欠損マウスでは抑制されました(図2)。ところが、AIM2欠損下ではRIAKIの回復が遅れ、慢性炎症と線維化が悪化することが半明しました。解析の結果、腎マクロファージは、AIM2パイロトーシスによる細胞死で速やかに除去されないと、stimulator of interferon genes(STING)経路を介した異常な炎症を引き起こし、CKDに移行させることが半明しました(図3)。

RIAKI病態では、腎マクロファージはIL-1 $\beta$ を発現しておらず、二本鎖DNAによってパイロトーシスを起こすものの、炎症性サイトカインを分泌しません。AIM2欠損マクロファージが生存すると、他の二本鎖DNAセンサーを介してSTING経路を活性化し、I型インターフェロンやTNFを分泌して炎症を拡大します。従って、AIM2パイロトーシスは「炎症性細胞死」ではなく、むしろマクロファージの除去に機能することで、過剰な炎症を抑制していると考えられました。

### Q5. 今後、どのような展開が期待されますか？

本研究では、二本鎖DNAによって、RIAKIの腎マクロファージがAIM2依存的に除去されることが分かりました。病態によって、AIM2パイロトーシスは必ずしも「炎症性細胞死」ではなく、「非炎症性パイロトーシス」として過剰な炎症をコントロールする役割が考えられます。今後、この非炎症性パイロトーシスが寄与する疾患の解析を行っていきたいと思います。

また、DNase-IによってAKIが予防できたことで、今後、二本鎖DNAを標的としたAKI治療薬の可能性が期待されます。

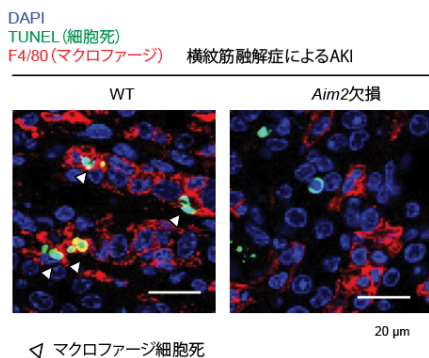


図2: RIAKIにおけるAIM2依存性マクロファージ細胞死

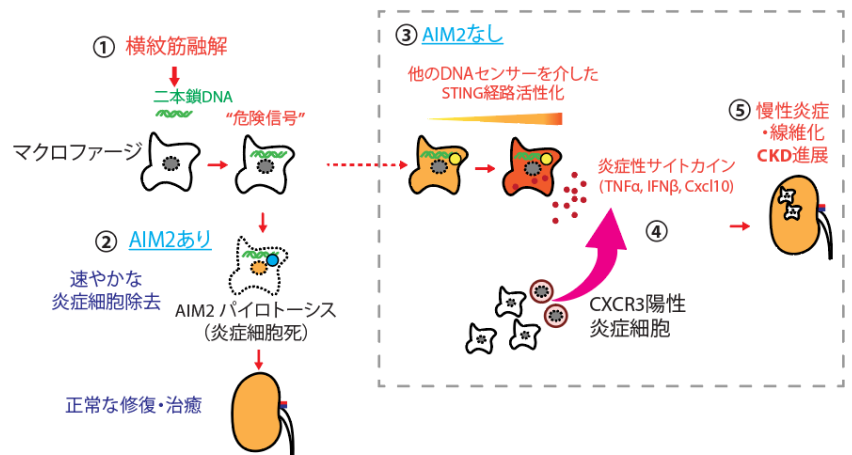


図3: RIAKIにおけるAIM2パイロトーシスによる炎症の沈静化

【発行】

自治医科大学大学院医学研究科広報委員会  
自治医科大学地域医療オープン・ラボ