



Newsletter

自治医科大学 地域医療オープンラボ

2015
Jun
特別号

高濃度酸素暴露による急性肺傷害におけるパターン認識受容体 NLRP3 の新たな役割を解明

分子病態治療研究センター 炎症・免疫研究部の大学院生 水品佳子氏、高橋将文教授らは、NLRP3 分子がインフラマソームとは独立してマウスの高濃度酸素暴露急性肺傷害に作用することを発見し、その研究成果が *Journal of Biological Chemistry* (290: 5065-77, 2015) 誌に掲載されましたので、水品氏、高橋教授に研究の意義と経緯を伺いました。

Q1. NLRP3 分子とは？

近年、病原体の関与しない炎症である無菌性炎症の惹起経路として NLRP3 インフラマソームが注目されています。NLRP3 インフラマソームは、パターン認識受容体である NLRP3 とアダプター分子 ASC、Caspase-1 から構成される細胞内分子複合体であり、Caspase-1 の活性化を誘導して強力な炎症性サイトカインである IL-1 β を分泌させ、炎症を惹起します。

Q2. 高濃度酸素暴露急性肺傷害とは？

急性肺傷害は、全身性炎症に伴う肺組織の炎症や血管透過性の亢進により発症し、しばしば重症呼吸不全を合併します。呼吸不全の治療において、酸素吸入は不可欠であり、特に重症呼吸不全では高濃度酸素吸入を要します。一方で高濃度酸素吸入はそれ自体が急性肺傷害を誘導することが知られていますが、その詳細は不明です。

そこで無菌性炎症の 1 つである高濃度酸素肺傷害の病因に NLRP3 インフラマソームが関与しているという仮説を立て、マウスを用いたモデルを作製して検証を行いました。

Q3. 今回の研究の成果を教えてください。

高濃度酸素チャンバー内でマウスを飼育したところ、当初は NLRP3 欠損マウスで生存期間が延長することを予測していたのですが、結果はそれに反して、野生型マウスと比較して NLRP3 欠損マウスで有意に生存期間が短縮していました。一方で、IL-1 β 欠損マウスと野生型マウスの生存期間には有意差を認めず、このことから NLRP3 欠損マウスの生存期間の短縮は、IL-1 β とは独立した NLRP3 分子独自の作用によるものと考え、NLRP3 欠損マウスで生存期間が短縮するメカニズムの解析を進めました。

NLRP3 欠損マウスでは生存期間が短縮するにも関わらず、驚いたことに高濃度酸素暴露後の肺組織への炎症細胞浸潤はむしろ抑制されていました。高濃度酸素暴露後の NLRP3 欠損マウスの肺組織では、抗アポトーシスに作用する Bcl-2 の発現が有意に抑制され、肺胞上皮のアポトーシス陽性細胞は有意に増加し、さらに高濃度酸素暴露肺傷害の増悪因子である MMP-9 の発現は有意に増加していました。そこで Bcl-2 と MMP-9 の共通の調節因子であるシグナル伝達兼転写活性化因子 Stat3 に着目し解析を進めたところ、高濃度酸素暴露後の NLRP3 欠損マウスの肺組織では、Stat3 の活性化が有意に抑制されていました。

さらに *in vitro* の解析により、マクロファージや好中球からの液性因子によって肺胞上皮の Stat3 の活性化が促進することを見出したことから、NLRP3 欠損マウスでは肺組織への炎症細胞浸潤が抑制されるために、Stat3 の活性化が抑制されていることが示唆されました。

NLRP3 欠損マウスの肺組織への炎症細胞浸潤抑制に関しては、NLRP3 欠損好中球では遊走能が低下していること、また NLRP3 欠損マクロファージでは高濃度酸素暴露後のケモカイン (CXCL1, CCL2) 発現増加が抑制されていることを明らかにしました。

以上の結果より、NLRP3 欠損マウスで観察された肺組織への炎症細胞浸潤の抑制が生存期間の短縮を引き起こしていると考え、これを確認するために細胞移入実験を行いました。野生型好中球を NLRP3 欠損マウスに移入したところ、NLRP3 欠損好中球を移入したマウスと比較して高濃度酸素下での生存期間が有意に改善し、この仮説を証明することができました。

Q4. 今回の研究の意義と今後期待されることは？

本研究では、高濃度酸素暴露急性肺傷害における NLRP3 の新たな機能を明らかにしました。さらに、これまで好中球の浸潤によって引き起こされる炎症は、この病態を増悪する方向に向かうと考えられていましたが、本研究では、好中球が炎症とは独立して組織傷害を軽減する作用を持っている可能性を示しました。炎症細胞浸潤は組織傷害を誘導する側面と組織傷害の修復や保護に働く側面の双方を兼ね備えており、その分子機構の詳細な解明が今後の新たな治療法開発に繋がることを期待されます。

