

2017
Dec.
特別号

NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

肝虚血再灌流障害におけるインフラマソーム非依存性 IL-1 β 産生機序の解明

分子病態治療研究センター 炎症・免疫研究部の大学院生 佐田友 藍氏（消化器・一般外科）、高橋将文教授らは、好中球プロテアーゼによるインフラマソーム非依存性のIL-1 β 産生が肝虚血再灌流障害の病態に重要であることを発見し、その研究成果がJournal of Immunology (199: 3306-3315, 2017)誌に報告されましたので、佐田友氏、高橋教授に研究の意義と経緯を伺いました。

Q1. 研究のきっかけは？

肝臓の虚血再灌流障害は肝切除・肝移植術後の肝不全を引き起こす要因の一つであり、その機序の解明や有効な治療法の確立は重要な課題となっています。近年、この病態に無菌性炎症が関与することがわかってきました。その炎症を引き起こす経路としてNLRP3インフラマソームと呼ばれる細胞内で形成されるタンパク質複合体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のNLRP3、アダプター分子ASC、インターロイキン-1 β (IL-1 β) 変換酵素であるカスパーゼ-1により構成されています。インフラマソームが形成されるとカスパーゼ-1の活性化が起こり、強力な炎症性サイトカインであるIL-1 β の前駆体が成熟型へとプロセッシング（切断）され、IL-1 β が放出されます。IL-1 β は炎症性サイトカインの代表格ですから、これが産生・放出されると炎症が惹起され組織の障害が引き起こされます。

このインフラマソームの構成分子それぞれを欠損させたマウスに手術をして70%肝虚血再灌流モデルを作ったところ、その肝障害を抑制する効果に違いがあることがわかりました。つまり、NLRP3とIL-1 β の欠損マウスでは肝障害が抑制されましたが、驚いたことにASCとカスパーゼ1の欠損マウスでは抑制されませんでした。この結果から、NLRP3とIL-1 β は肝障害の発生に重要な役割を果たしていること、これらはインフラマソームとは独立して働いていることが示唆されました。さらに、炎症反応で重要な好中球の浸潤もNLRP3欠損マウスでは抑制されましたが、ASCとカスパーゼ1の欠損マウスでは抑制されませんでした。そこで、肝臓に浸潤した好中球がインフラマソーム非依存性のIL-1 β 産生を制御するのではないかと仮説を立てて研究を行いました。

Q2. 今回の研究成果を教えてください。

IL-1 β 欠損マウスでは肝虚血再灌流による肝障害が抑制され、好中球だけでなくマクロファージの浸潤も減少したことから、好中球とマクロファージ、どちらも病態形成に重要であることが示唆されました。そこで、それぞれの役割を検証するため、好中球とマクロファージ各々を除去したマウスを作り、解析しました。予想した通り、それぞれのマウスで肝障害が軽減するとともにIL-1 β 産生も減少していました。これらの結果から、肝虚血再灌流障害においてIL-1 β が炎症惹起から組織傷害に至るキーとなる因子であり、その産生には好中球とマクロファージの両方が関与していることがわかりました。

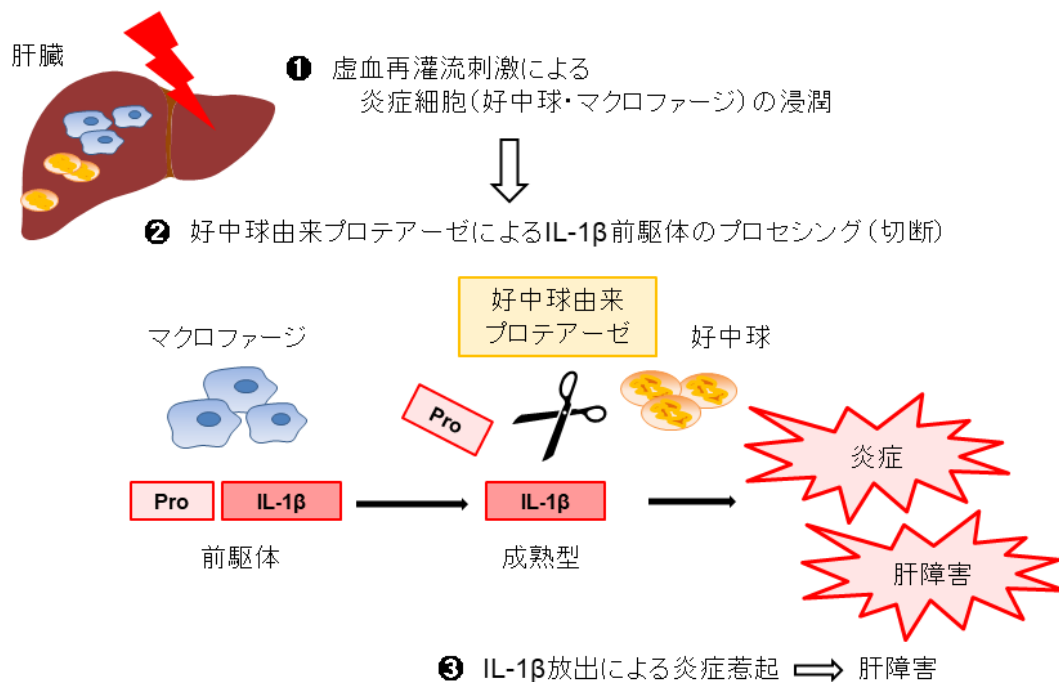
そこで、マウスから好中球とマクロファージをそれぞれ単離して培養し、細胞培養実験を行いました。好中球とマクロファージを共培養するとIL-1 β が産生されました。さらに、野生型マウス、IL-1 β 欠損マウスから細胞を単離して解析を行った結果、好中球由来のプロテアーゼ（カスパーゼ-1非依存性）がマクロファージ由来のIL-1 β 前駆体をプロセッシングすることでIL-1 β の産生・放出が起こることが明らかになりました。

た。また、このプロテアーゼによるIL-1 β の切断部位を同定するため、推定される切断アミノ酸部位に変異を入れた細胞で検討してみたところ、Val114とTyr113の両方が関わっていることがわかりました。つまり、この切断には複数の好中球プロテアーゼが関与していると考えられます。さらに、好中球プロテアーゼの阻害剤を投与したマウスでは、肝虚血再灌流障害が軽減するとともにIL-1 β 産生も減少することも確認できました。

以上の結果より、肝虚血再灌流障害ではインフラマソーム非依存性に好中球プロテアーゼがマクロファージ由来のIL-1 β 前駆体をプロセッシングし、これによって放出されたIL-1 β が炎症惹起と組織傷害に寄与していることを証明することができました。

Q3. 今後期待されることは？

本研究では、肝虚血再灌流障害における好中球由来プロテアーゼ、マクロファージ由来IL-1 β 、そしてこれら細胞での相互作用の重要性が明らかになりました。現在、IL-1 β の阻害薬として、抗IL-1 β 中和抗体であるカナキヌマブ（イラリス®）があり、NLRP3の遺伝子変異によって生じるクリオピリン周期熱症候群（CAPS）と呼ばれる自己炎症症候群の治療に使用されています。さらに最近、軽度の炎症を伴う心筋梗塞患者の2次予防にこの抗IL-1 β 抗体が有効であることも証明されました（NEJM 377:1119-31, 2017）。今後、IL-1 β を標的とした肝虚血再灌流障害に対する新たな治療に繋がることが期待されます。



肝虚血再灌流障害では、好中球由来プロテアーゼがマクロファージ由来のIL-1 β 前駆体をプロセッシングしてIL-1 β を放出し、炎症・組織傷害が引き起こされる

【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