

2019  
NOV  
特別号

# NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

## 誤嚥性肺臓炎における 新規IL-1 $\beta$ プロセシング機構の同定

自治医科大学内科学部門 呼吸器内科学講座・水品佳子助教、分子病態治療研究センター 炎症・免疫研究部・唐澤直義助教、高橋将文教授、薬理学講座臨床薬理学部門・相澤健一准教授らの研究チームは、マクロファージを強酸刺激することで誘導される、インフラマソーム非依存的なIL-1 $\beta$ プロセシングの新規メカニズムを発見し、その研究成果がThe Journal of Immunology誌 (203:236-246, 2019) に掲載されましたので、水品氏に研究の意義と経緯を伺いました。

論文著者：Mizushima Y, Karasawa T, Aizawa K, Kimura H, Watanabe S, Kamata R, Komada T, Mato N, Kasahara T, Koyama S, Bando M, Hagiwara K, Takahashi M.

論文題名：Inflammasome-Independent and Atypical Processing of IL-1 $\beta$  Contributes to Acid Aspiration-Induced Acute Lung Injury.

掲載雑誌：J Immunol. 203:236-246, 2019.

<http://www.jimmunol.org/content/early/2019/05/17/jimmunol.1900168.long>

### Q1. IL-1 $\beta$ のプロセシングとは？

近年、病原体が直接的には関与しない無菌性炎症が様々な疾患の病態において重要な役割を果たしており、この炎症反応の惹起に強力な炎症性サイトカインであるIL-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ ) が関与していることがわかってきました。IL-1 $\beta$ は前駆体 (pro-IL-1 $\beta$ ) として合成された後、蛋白分解酵素であるプロテアーゼによって切断 (プロセシング) されて、活性型IL-1 $\beta$ となり分泌されます。このプロセシングを行う代表的なプロテアーゼがカスパーゼ-1です。無菌性炎症におけるカスパーゼ-1の活性化は、自然免疫反応の受容体であるNod-like receptorの一つであるNLRP3とアダプター分子ASC、カスパーゼ-1で構成されるNLRP3インフラマソームと呼ばれる細胞質内蛋白質複合体によって主に制御されていることが知られています。私たちのグループは、NLRP3インフラマソームを介したカスパーゼ-1によるIL-1 $\beta$ のプロセシングと分泌が、様々な疾患の無菌性炎症を引き起こしていることを報告してきましたが、このプロセシングには、カスパーゼ-1以外のプロテアーゼも寄与する (インフラマソーム非依存性IL-1 $\beta$ プロセシング) ことも知られています。

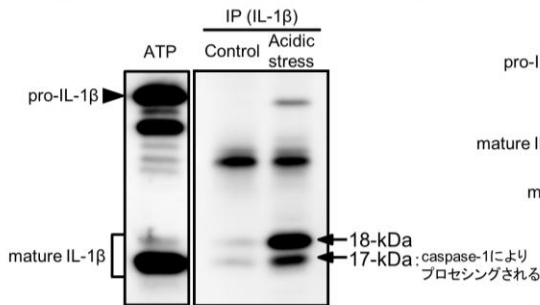
### Q2. 誤嚥性肺臓炎とは？

誤嚥性肺炎と誤嚥性肺臓炎は、誤嚥が関与する代表的な肺疾患です。口腔咽頭内容物を誤嚥することで発症する誤嚥性肺炎とは異なり、誤嚥性肺臓炎は、pH 2.5未満の胃内容物 (胃酸および食物残渣) の誤嚥により発症し、急性肺傷害を合併します。強酸の胃内容物を誤嚥することで、肺胞上皮細胞が直接傷害されて炎症細胞が浸潤し、炎症性サイトカインや活性酸素種が産生されることで急性肺傷害の病態が誘導されるとされていますが、その詳細は不明で、有効な治療方法も確立していません。

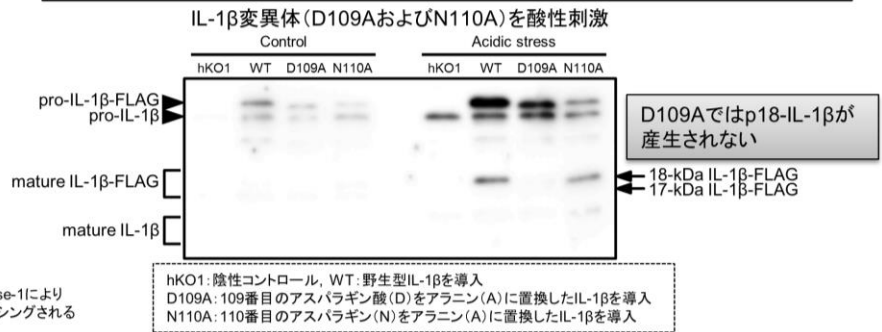
### Q3. 今回の研究の成果を教えてください

誤嚥性肺臓炎におけるNLRP3インフラマソームの役割を検討するため、マウスに塩酸を気管内投与することで急性肺傷害を発症する誤嚥性肺臓炎モデルを作成しました。このモデルにおける炎症反応は野生型マウスと比較してIL-1 $\beta$ 欠損マウスで有意に軽減しましたが、NLRP3欠損マウスでは有意差を認めず、NLRP3インフラマソーム非依存性に産生されるIL-1 $\beta$ の重要性が示唆されました。

強酸刺激によって  
18-kDa IL-1β (p-18-IL-1β) が  
プロセッシングされる



強酸刺激によるIL-1βプロセッシング部位が  
D109 (109番目のアスパラギン酸) であることを同定



胃酸を誤嚥した場合、肺胞内に常在するマクロファージが強酸に暴露されることから、*in vitro*で培養したマクロファージを強酸刺激したところ、カスパーゼ-1によるプロセッシング (分子量17-kDa, 図p17-IL-1β) とは異なる分子量の活性型IL-1βを検出しました。また、これまで知られていたカスパーゼ-1の切断部位 (D116) のアミノ酸を置換したIL-1β変異体を導入した細胞でも強酸刺激によるプロセッシングを受けたことから、カスパーゼ-1とは異なる部位でプロセッシングされることが示唆されました。

そこで、検出された活性型IL-1β蛋白を大量に回収してLC-MS/MS分析 (液体クロマトグラフィータンデム質量分析) により解析したところ、強酸刺激によるIL-1β産生は、これまで知られていない新規部位 (D109: 109番目のアスパラギン酸) でプロセッシングを受けて産生されること (分子量18.2-kDa, 図p18-IL-1β) が明らかになりました。

さらに、強酸刺激によって産生されるこの活性型p18-IL-1βが生理活性を有することを確

認し、誤嚥性肺臓炎において、マクロファージへの強酸刺激によりプロセッシングされて産生されるIL-1βが、肺傷害の発症に関与しているものと考えられました。

#### Q4. 今回の研究の意義と今後期待されることは？

本研究では誤嚥性肺臓炎におけるインフラマソーム非依存的なIL-1βプロセッシングの新規メカニズムを明らかにしました。今回の成果は、IL-1βの新たな産生機構を同定しただけでなく、誤嚥性肺臓炎や急性肺傷害の新規治療法開発への応用に繋がることを期待されます。

【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