

2020  
AUG  
特別号

# NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

## 腸管虚血再灌流障害に続発する肺障害における NLRP3インフラマソームの役割を解明

自治医科大学消化器一般移植外科・伊藤 誉助教、分子病態治療研究センター炎症・免疫研究部・高橋将文教授、呼吸器内科・鈴木拓児教授、消化器一般移植外科・佐田尚宏教授らの研究チームは島津製作所との共同研究により、腸管虚血再灌流に続発する肺障害において、肺血管内皮細胞のNLRP3インフラマソームが病態の本質に関わる重要な役割を果たすことを明らかにしました。その研究結果がThe Journal of Immunology誌に掲載されましたので、伊藤氏に研究の意義と経緯を伺いました。

論文タイトル:NLRP3 Inflammasome Activation in Lung Vascular Endothelial Cells Contributes to Intestinal Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Lung Injury

掲載雑誌: The Journal of Immunology

<https://www.jimmunol.org/content/early/2020/07/28/jimmunol.2000217>

### Q1. NLRP3インフラマソームとは？

NLRP3インフラマソームは、様々な炎症刺激（危険シグナル）によって細胞内に形成されるタンパク質の複合体で、危険シグナルのセンサー分子であるNLRP3とアダプター分子であるASC、そしてカスパーゼ-1と呼ばれる酵素によって形成されます。インフラマソームが形成されるとカスパーゼ-1が活性化し、IL-1 $\beta$ の前駆体（pro-IL-1 $\beta$ ）が切断されて成熟型になり放出されます。IL-1 $\beta$ は、炎症性サイトカインの代表格であり、これが細胞外に放出されると強い炎症を引き起こします。

### Q2. 研究のきっかけは？

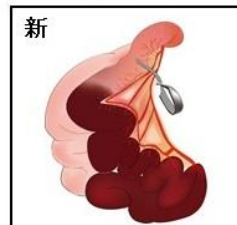
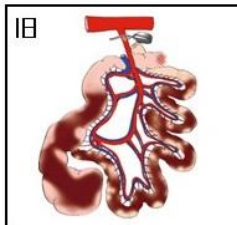
腸管虚血再灌流障害は、急性腸間膜虚血症や絞扼性腸閉塞、外傷、小腸移植など様々な原因によって引き起こされますが、その分子機序は不明であり、腸管切除以外の有効な治療法は確立されていません。また、腸管虚血症患者の手術において、再灌流後に呼吸状態が悪化することは多くの消化器外科医が経験することですが、その理由はこれまで不明でした。本研究は、腸管虚血再灌流によって引き起こされる炎症と、それに続発する遠隔臓器障害にNLRP3インフラマソームが関与しているという仮説を立て行いました。

### Q3. 最も苦労した点は？

腸管は血流が豊富であり、再現性のある腸管虚血再灌流モデルの作製が困難であることが知られていました。この問題点を克服するために、小児の腸回転異常症からヒントを得て、再現性・信頼性の高い新規の動物モデルを確立しました。

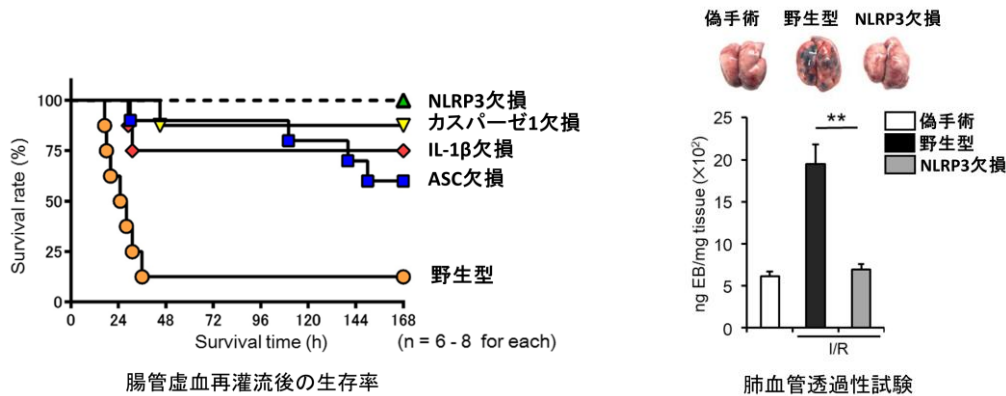
上腸間膜動脈のみを  
クリップ

腸間膜を折りたたみ  
基部をクリップ



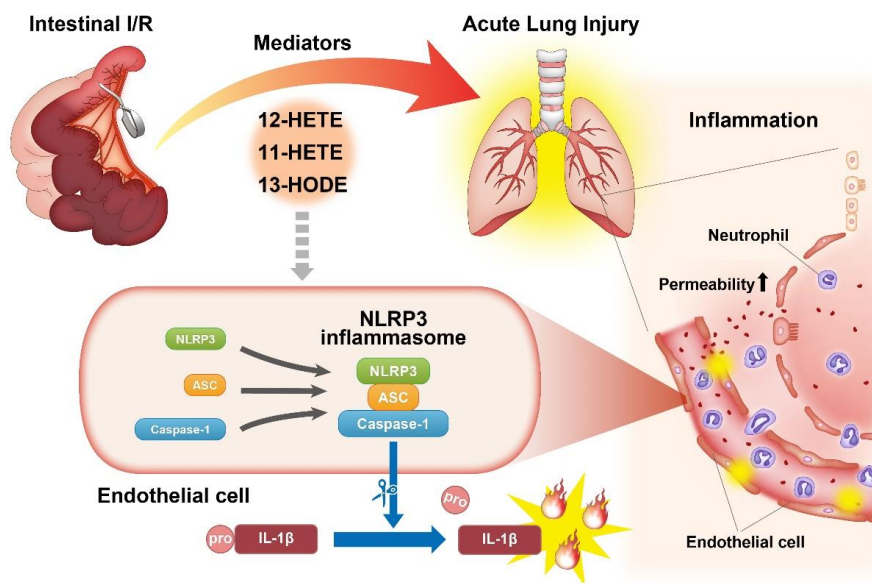
#### Q4. 今回の研究成果を教えてください

新規動物モデルを使った実験で、インフラマソームの構成分子であるNLRP3、ASC、カスパーゼ1、そしてIL-1 $\beta$ を欠損したマウスでは、野生型マウスに比べて腸管虚血再灌流後の生存期間が延長しました。しかし、驚くべきことに腸管障害や血清IL-1 $\beta$ 濃度には差を認めなかったことから、腸管虚血再灌流障害に続発する遠隔臓器障害が生存に寄与する可能性を考えました。解析の結果、NLRP3欠損マウスにおいて、肺の炎症や酸化ストレス、肺血透過性の亢進が抑制されていたことから、生存率の差は肺障害の差であることがわかりました。次に、病態における骨髄由来細胞の役割を検討するため好中球除去や骨髄移植を行い、それらの役割を確認したところ非骨髄由来細胞が重要な役割を果たしていることが示されました。続発性肺障害における血管透過性の亢進は、血管内皮細胞障害が主因であるため、肺血管内皮細胞に着目して解析を進め、虚血再灌流後に単離した肺血管内皮細胞においてNLRP3蛋白の発現が増加してIL-1 $\beta$ を産生することを明らかにしました。腸管-肺の臓器連関を繋ぐメディエーターを検索するために、再灌流直後の門脈血を用いてLCMS解析を行い、アラキドン酸およびリノール酸由来の脂質メディエーターを同定しました。これらの脂質メディエーターが肺血管内皮細胞においてインフラマソームの活性化を増強し、腸管虚血症患者の術前の血清においてもこれらの脂質メディエーターの血中濃度が上昇していることが確認されました。



#### Q5. 今回の研究の意義と今後期待されることは？

本研究では、腸管虚血再灌流に続発する肺障害において、肺血管内皮細胞のNLRP3インフラマソームが病態の本質に関わる重要な役割を果たすこと、虚血再灌流に由来する脂質メディエーターがインフラマソームの活性化を増強することを明らかにしました。今回の成果は、腸管虚血再灌流障害に続発する肺障害に対するIL-1 $\beta$ を標的とした新たな治療につな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