

平成 29 年 7 月 27 日

## 過剰な炎症性刺激により誘発される 血球貪食の発症メカニズムを解明！ ～治療法の開発に期待～

免疫細胞の一種であるマクロファージは通常、死んだ細胞のみを選別し貪食（細胞内に取り込むこと）しますが、血球貪食症候群を発症すると、赤血球、血小板、リンパ球などの血球を生きたまま貪食するようになります。今回、金沢大学医薬保健研究域医学系の華山力成教授らの研究グループは、マクロファージによる血球の貪食を誘発する炎症性刺激を明らかにしました。また、これらの炎症性刺激によって、マクロファージの細胞表面に発現が誘導され、血球の貪食を引き起こす受容体分子の同定にも成功しました。今後、この貪食機構の全容解明により、血球貪食症候群の新たな治療法の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、Cell Press と The Lancet が共同で発刊する総合医学誌「EBioMedicine」に掲載されました。

### 【発表論文】

雑誌名：EBioMedicine

論文名：Induction of Live Cell Phagocytosis by a Specific Combination of Inflammatory Stimuli（特定の炎症性刺激の組み合わせによる生細胞貪食の誘導）

著者名：Takamasa Ishidome, Takeshi Yoshida, Rikinari Hanayama（石止貴将，吉田孟史，華山力成）

掲載日時：日本時間 7 月 13 日木曜日

URL：[http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964\(17\)30284-0/fulltext](http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964(17)30284-0/fulltext)

## 【研究の背景】

私たちの体の中で死んだ細胞は、マクロファージという免疫細胞に貪食され除去されます。通常マクロファージは死んだ細胞のみを貪食し、生きている細胞を貪食することはありません。ところが、血球貪食症候群を発症すると、過度の炎症性刺激によりマクロファージが暴走し、赤血球、血小板、リンパ球、骨髄細胞などの自己血球を生きたまま貪食するようになります。この疾患は治療が難しく、重篤な経過をたどります。血球貪食症候群は、遺伝的要因で生じる一次性疾患とさまざまな病態に付随する炎症によって生じる二次性疾患が知られています。近年の研究で、一次性血球貪食症候群については原因遺伝子が複数同定され、細胞傷害性T細胞などによる分泌顆粒の放出に関与する遺伝子（Perforin や Munc13-4, Syntaxin11 など）の異常が原因であることが判明しています。この分泌顆粒の放出障害によりウイルスに感染した細胞を殺して排除することができないため、さまざまな炎症性サイトカイン（※1）の発現が持続することで、マクロファージが過剰に活性化されます。一方、二次性疾患は、自己免疫疾患や悪性腫瘍、慢性感染症などによって誘発される炎症性サイトカインの過剰産生が引き金となっており、急速に症状が進行し致死的な経過をたどります。ところが、一次性・二次性いずれの場合においても、過度の炎症性刺激がマクロファージをどのように活性化し、その性質を変化させることによって、生きた自己血球を貪食するようになるのか、その分子メカニズムの詳細はいまだに明らかになっていませんでした。故に、その発症機構を解明し、将来の治療法や治療薬の開発につなげることが現在の重要な課題といえます。

## 【研究成果】

血球貪食症候群の発症原因として炎症性サイトカインの異常上昇が重要であることが知られていますが、炎症性サイトカインのどのような作用により、マクロファージが生きた自己血球を貪食するようになるのか、その分子メカニズムはほとんど解明されていません。その理由の一つとして、これまでの血球貪食の研究では主に、マウスモデルを用いた解析が行われており、網羅的かつ効率的に分子機序の探索を行うことができなかったためであると考えられます。そこで研究グループは、この疾患の分子メカニズムの解明には、培養細胞を用いて血球貪食を再現する実験系の樹立が有用であると考え、マウスの骨髄由来マクロファージにさまざまな炎症性刺激を与えた後に、生きた血球と共培養することで、貪食が誘発される刺激の探索を行いました。その結果、インターフェロン-ガンマ、細菌のDNA、抗インターロイキン-10受容体抗体の三種混合刺激によって、マクロファージの細胞表面にさまざまな受容体分子の発現が誘導され、生きた血球の貪食を引き起こすことを見いだしました。中でも、ICAM1 や VCAM1 などの接着分子の発現によって、リンパ球や骨髄細胞がマクロファージにつなぎ止められ、血球貪食が引き起こされることが明らかとなりました。さらに、血球がマ

# News Release

クロファージに取り込まれるためには、Rac1 低分子量 G タンパク質の活性化が必須であることを見いだしました。

## 【意義と今後の展望】

今回、本研究グループは、血球貪食の培養細胞実験系を世界に先駆けて確立することに成功し、この実験系を用いて血球貪食の発症機序の一端を解明することに成功しました。今後、この実験系を用いることで、マクロファージに発現誘導される貪食受容体を網羅的に同定し、血球貪食の分子機構の全容を解明することを目指します。その結果、同定分子の阻害剤を用いた新たな治療法の開発が期待されます。また、血球貪食がなぜ生じるのか、その生理的意義は依然として不明です。この機序は、重篤な炎症性疾患の病態のみならず、血球の発生や選別機構、炎症の収束機構などにおいても重要である可能性があります。本研究を発展させることにより、その生理的意義の解明につながることを期待されます。

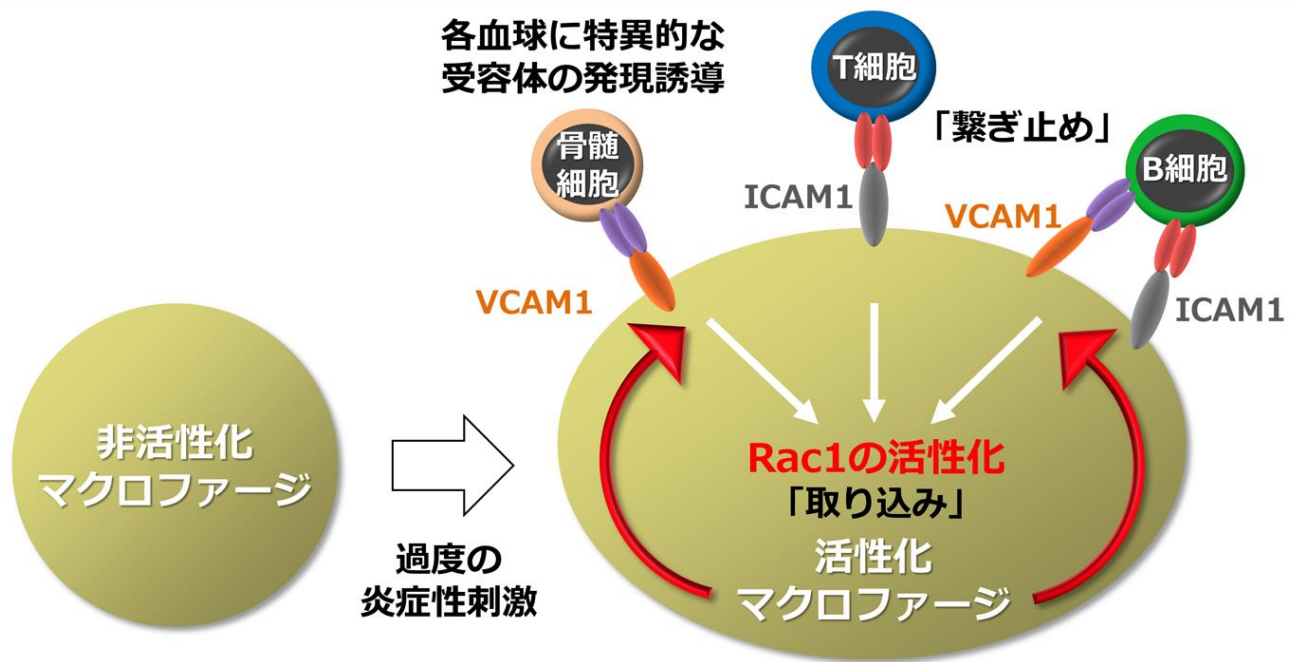


図 1. 血球貪食の発症機序モデル

過度の炎症性刺激によって、マクロファージの細胞表面に各血球に特異的な受容体の発現が誘導される。すなわち、骨髄細胞は VCAM1 を介して、T 細胞は ICAM1 を介して、B 細胞は VCAM1 と ICAM1 を介してマクロファージにつなぎ止められる。次に、マクロファージ内の Rac1 低分子量 G タンパク質が活性化によって、つなぎ止められた血球がマクロファージに取り込まれる。

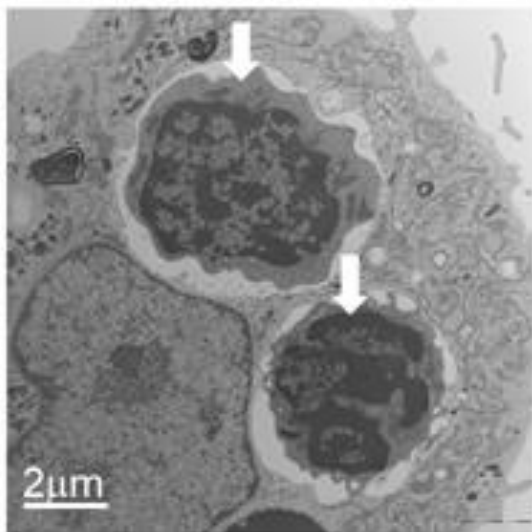


図2. 血球貪食の電子顕微鏡像

マクロファージに貪食された骨髄細胞（矢印）の図。細胞膜がきれいに保たれていて、マクロファージ内でも生きているのが確認できる。

本研究は、科学技術振興機構さきがけ「慢性炎症」による支援を受けて行われました。

## 【用語解説】

### ※1 サイトカイン

免疫細胞などから放出されるタンパク質で、標的細胞にシグナルを伝達することにより、細胞の増殖、分化、炎症応答など多様な細胞応答を引き起こす生理活性物質の総称。これまでに数十種類見つかっている。

## 【お問い合わせ先】

<本研究内容に関すること>

金沢大学医薬保健研究域医学系 免疫学 教授

華山 力成（はなやま りきなり）

TEL : 076-265-2727 FAX : 076-265-2734

E-mail : hanayama@med.kanazawa-u.ac.jp

[広報担当]

金沢大学医薬保健系事務部総務課医学総務係

上山 聡子（うえやま さとこ）

TEL : 076-265-2109