

慢性炎症を基盤とする病態と制御

Chronic inflammation induced- diseases and their targeted- therapy

就実大学薬学部

森 秀 治

豊 村 隆 男

Shuji Mori

Takao Toyomura

はじめに

生体内外からの有害な刺激に対する応答の一つに炎症反応が挙げられる。炎症は、体内に侵入してきた異物の排除や組織損傷の修復の過程で生じる自己防衛反応と長らく考えられてきたが、近年、それだけではなく炎症（特に慢性炎症）が生活習慣病をはじめとする様々な疾患病態の共通基盤になっていることも明らかとなってきた。

本稿では、自然免疫に関わる細胞群や機能性分子を中心に、これまでに解明されている慢性炎症の病態生理学的意義とその制御における最近の知見について論じる。

我々は、常に体外・体内からの様々な侵襲刺激に曝されており、炎症反応はそれらの侵襲に対する自己防御機構として位置付けることができる。

近年、糖尿病合併症、動脈硬化や肥満をはじめとする生活習慣病、あるいは癌や神経変性疾患などの様々な病態の基盤に、「慢性炎症」が深く関わっているとの知見が蓄積しつつある (1-3)。炎症は急性炎症と慢性炎症の2つに大別されるが、慢性炎症は単に急性炎症が遅延化したものと捉えるのではなく、両者には大きな相違点が存在していることも認識されるようになってきた (図1) (4)。

これまでの研究によって、慢性炎症は、病巣で持続的に存在してしまう抗原分子、マクロファージ等の生体処理系によって貪食・分解を充分に行うことが困難な分子、尿酸結晶などのように内因性に生成する結晶分子、後述のように障害を受けた組織や細胞から放出される生体分子 (Danger-associated molecular patterns, Damps 分子) などが原因となって引き起こされることが言われている (5)。これらの発症要因の産生に応じて、通常、生体は炎症性サイトカインの産生などを亢進するなどして生体全体の免疫炎症応答を高める

ことによって、これらの様々な発症要因・負荷の排除に向かおうとするが、その応答が不十分・不完全であったり、逆に過剰過ぎたりする場合には、結果的に組織の不可逆的な機能不全と欠損、すなわち組織リモデリング病態に陥ってしまうこととなる。リモデリングとは一般的には再構築という意味に訳されるが、炎症病理学的には不可逆的な形態変化をともなった機能欠損と意味付けられ、喘息による気道リモデリング、心筋梗塞後の心室リモデリング、骨粗しょう症による骨リモデリングなどが例として挙げられる。このような炎症反応に引き続いて起こる組織リモデリングは、その他の様々な病態でも生じていると考えられ、実際に、我々も脳梗塞・虚血性脳障害 (6,7)、脳外傷 (8)、動脈硬化 (9) などの発症時に Damps 分子の出現と組織リモデリングの増悪化が生じていることを見出し、Damps 分子に対する特異抗体を用いた分子標的治療が極めて高い治療効果を発揮することも明らかにしている。

一般に、急性炎症反応は外部からの侵襲刺激に対して、発赤・発熱・腫脹・疼痛という4つの徴候で表される (10)。急性炎症の初期相では血管透過性の亢進にともなって様々な血漿成分の血管外への溢出と炎症局所への白血球遊走 (炎症初期では主として好中球が優位であり、後期には単球やリンパ球も加わる) が生じ (11,12)、結果としてキニン・ヒスタミン・サイトカイン・ケモカインなどの様々な炎症性因子の産生・遊離が起こる。炎症の原因物質や感染が無くなり、障害を受けた組織・細胞が元通りに修復すれば急性炎症は収束の方向に向かうことになる。炎症の後期で、炎症を収束し組織恒常性の維持に向かわせるメカニズムについては未だ不明な点が多いが、一例を挙げるとすれば炎症性プロスタグランジンから抗炎症性リポキシンへの産生転換などが知られている (13)。最終的には、複数の機構が働いて、炎症初期での局所への好中球の集積は終了し、その後、好中球はアポトーシスを起こして死んでいく。代わりに、好中球等の死骸を消失させるためにマクロファージが集積し、組織修復に関わっていくことになる (14)。この一連の急性炎症反応の過程で、炎症惹起物質が好中球で処理しきれずに炎症損傷が存在すると、好中球等による自然免疫応答が持続したままで、新たなリンパ球応答の活性化が加わることとなり、炎症反応は極めて複雑な様相を呈し、結果として慢性化へと導かれることとなる。

免疫炎症応答には、自然免疫と獲得免疫が存在することが知られ、中でも自然免疫には好中球、マクロファージ、樹状細胞、NK細胞などが主として関係し、これらの細胞は細胞表面上に存在する Toll-like receptors (TLRs) などのパターン認識受容体を介して細菌などの異物を認識し、これによってサイトカイン・ケモカイン産生系や活性酸素産生系が活性化し、異物排除に向かうことになる。TLRs 分子は、これまでにヒトでは10種類存在することが明らかとなっており、それぞれが認識する物質 (リガンド) は異なっている (15)。例えば、TLR4は細胞表面に局在し、グラム陰性菌の外膜表層を構成するリポポリサッカライド (LPS) の膜アンカー部位であるリピッド A を特異的に認識し、また TLR9 は小胞体エンドソーム膜上で細菌やウイルス由来の非メチル化 CpG-DNA を認識すること

が知られている (図2)。この他にも、細菌細胞壁を構成するペプチドグリカン由来のムラミルジペプチド、ウイルス特異的な2本鎖 RNA などがTLRs 受容体によって認識される。このような異物に対するパターン認識機構は、幅広く様々な生物種で観察され、進化の過程で高い保存性を持った現象であり、本機構の重要性を物語っている。TLRsは、当初はショウジョウバエの Toll 遺伝子産物のホモログとして同定された分子である(16)。Toll はショウジョウバエの背腹軸の形成に関わる形態形成遺伝子として同定されたが、後になって本遺伝子が真菌に対する防御反応を担っていることが明らかになったことを契機として、Toll のホモログである TLRs は、ヒトをはじめとする哺乳類においても自然免疫機能を担う重要な受容体分子であることが明らかにされた (17, 18)。その構造は、複数個 (19~25 個) のロイシンリッチリピートが連続する細胞外領域、1回膜貫通領域、細胞内シグナル伝達領域から構成されることも明らかとなっており、上記で示した異物成分が TLRs に結合すると、TLRs は2量体を形成し (19)、活性化シグナルを細胞内に伝達する。

また、生体の自然免疫機構が異物として認識する物質には、細菌やウイルス由来成分以外に、感染や組織障害にともなう細胞死によって細胞外へと放出される内因性物質が存在することが知られており、これらは総称して「ダメージ関連分子パターン (Damps 分子, damage-associated molecular patterns)」と呼ばれている (20) (図3)。これまでに報告されている Damps 分子はタンパク質から核酸や尿酸結晶まで極めて多岐にわたっており、何れもが細胞死や細胞負荷によって細胞外に放出されるという共通性を持っている。現在、細胞死の様式には、ネクローシス、アポトーシスの他にオートファジー細胞死、パイロプトーシスなど多岐にわたっており (21, 22) (図4)、これらの細胞死様式の違いがその後の Damps 分子の放出や炎症応答にどのように影響するかどうかについては、ほとんど明らかにされていないのが現状である。また、Damps 分子に対する受容体も前述の TLRs 受容体の他に、NOD 様受容体 (NLRs)、RIG-I 様受容体 (RLRs)、C 型レクチン受容体 (CLRs) が知られている (図5)。これらの受容体は、マクロファージや樹状細胞に発現し、Damps 分子の結合にともなって活性化し、炎症性サイトカインの産生、好中球の遊走、獲得免疫応答の誘導を引き起こす (23) (図6)。

我々は、これまでに動物疾患モデルを用いて、脳梗塞・虚血性脳障害 (6,7)、脳外傷 (8) やアテローム性動脈硬化 (9) の発症の過程で、Damps 分子の一員である HMGB1 分子 (high mobility group box-1 分子) が増悪化因子として機能していることを明らかにしてきた。一見、炎症とは無関係と思われる疾患においても Damps 分子は増悪化に重要な役割を果たすということは極めて興味深い知見であり、これまで難治性として考えられてきた数多くの疾患を軽減しうるポテンシャルを持つことが予想され、現に抗 HMGB1 特異抗体を用いた分子標的治療が、これらの疾患に対して著効性を示すことも明らかとなっている。

これまで述べてきたように、自然免疫に関わる重要な分子群が明らかになりつつあるものの、現時点で慢性炎症を包括的に理解することは難しい。臨床現場では、細胞や組織破壊

をともなった重症の急性炎症病態が必ずしも慢性化するわけではなく、その一方で組織破壊がほとんどなく軽症に見える炎症が慢性化を起こすことも、少なからず経験される。このことは、感染などの組織破壊をともなう異物による侵襲、組織破壊後の Damps 分子の放出のみならず、今後は炎症時の Damps 分子のターンオーバーや受容体シグナル伝達の異常の有無、シグナルクロストークの可能性についても広く解析していく必要があることを示唆している。

おわりに

慢性炎症について、反応過程に重要な役割を担う免疫担当細胞や自然免疫に関わる新たな分子群を中心に最新の知見を交えて概説した。生体の恒常性の観点から、炎症は善か悪かと言った議論は古くからなされてきたが、炎症を亢進・抑制する機構は炎症惹起にともなって同時進行していると考えるのが現時点での一般的考えであり、慢性化に関与するとされる細胞や機能分子群の働きについて、時間経過を追って今一度整理することは極めて重要であると思われる。継続して様々な視点から分子的理解を試みるのが、慢性炎症とその制御法開発のための大きな契機になっていくものと期待される

急性炎症	慢性炎症
<p style="text-align: center;">急性炎症 (発熱・発赤・腫脹・疼痛)</p> <p style="text-align: center;">感染・外傷 ↓ ↑ 収束・消退</p> <p style="text-align: center;">↓ ↑</p> <p style="text-align: center;">生体の恒常性</p>	<p style="text-align: center;">病的炎症 (組織の構造変化と機能欠損)</p> <p style="text-align: center;">↑</p> <p style="text-align: center;">組織リモデリング</p> <p style="text-align: center;">(生理的炎症)</p> <p style="text-align: center;">(生体の恒常性)</p>
<p style="text-align: center;">外来性の異物に対する 防衛反応</p> <p style="text-align: center;">可逆的</p>	<p style="text-align: center;">外来性・内因性負荷への応答 組織リモデリング</p> <p style="text-align: center;">不可逆的</p>

図1 急性炎症と慢性炎症の違い (参考文献4を改変)

TLRs受容体	細胞内局在	認識する特異的リガンド
TLR1	細胞質膜	トリアシルリポペプチド
TLR2	細胞質膜	リポタンパク質
TLR3	エンドソーム膜	二本鎖RNA
TLR4	細胞質膜	リポポリサッカライド
TLR5	細胞質膜	フラジェリン
TLR6	細胞質膜	ジアシルリポタンパク質
TLR8	エンドソーム膜	一本鎖RNA
TLR9	エンドソーム膜	CpG-DNA
TLR10	エンドソーム膜	不明
TLR11	細胞質膜	profilin様分子

図2 TLRs 受容体と認識する特異的リガンド

Damps分子	受容体
HMGB1 S100タンパク質 SAP130 熱ショックタンパク質 ガレクチン	RAGE, TLR4 RAGE Mincle CD14, CD40, TLR4 CD2
尿酸結晶	TLR4, CD14
DNA RNA	TLR9 RLR

図3 主な Damps 分子 と 受容体

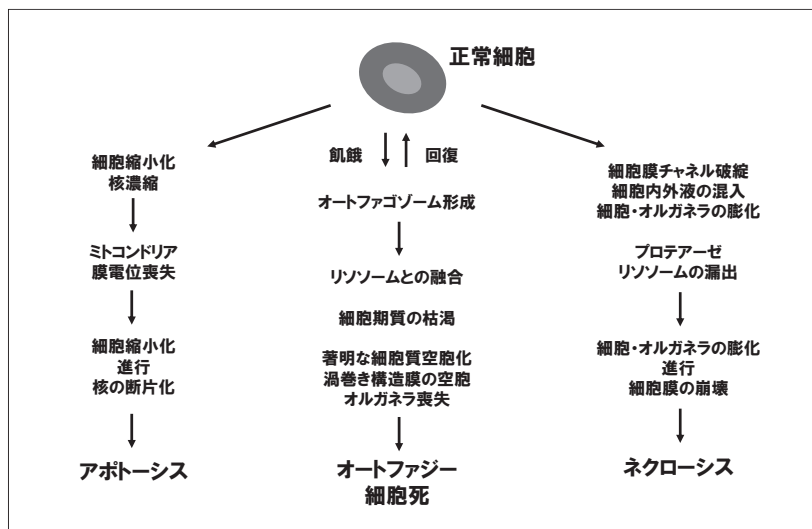


図4 様々な細胞死の様式

パターン認識受容体	認識する特異的リガンド	
NOD様受容体(NLRs)	IPAF Nalp1b Nalp3 Nod1 Nod2	フラジェリン Anthrax 細菌RNA, 尿酸結晶 ペプチドグリカン ペプチドグリカン
RIG-I様受容体(RLRs)	MDA5 Lgp2 RIG-I	ピコナウイルス インフルエンザウイルス パラミキソウイルス
C型レクチン(CLRs)	Dectin1 Dectin2 Langerin Mincle	β -グリカン α -マンナン HIV-1, M. leprae マイコバクテリウム,

図5 TLRs 以外のパターン認識受容体

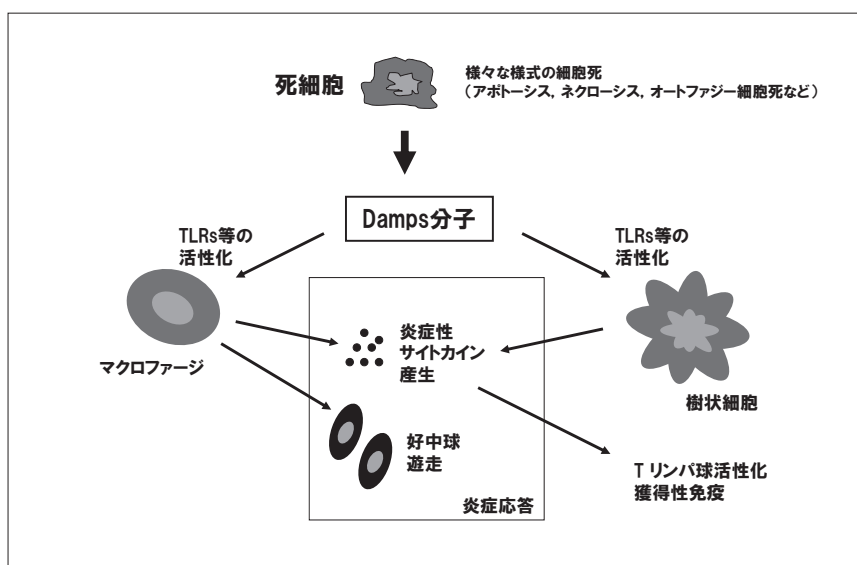


図6 Damps 分子による細胞活性化

参考文献

- 1) Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK : Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? Science 339: 286-291 (2013)
- 2) Couzin-Frankel J : Inflammation bares a dark side. Science 330: 1621 (2010)
- 3) Manabe I : Chronic inflammation links cardiovascular, metabolic and renal diseases. Circ J 75: 2739-2748 (2011)

- 4) 小川佳宏, 真鍋一郎, 大島正伸, 竹田潔 : 慢性炎症から生命の根幹を解き明かす . 実験医学 29: 1498-1507 (2011)
- 5) Medzhitov R, Janeway CA Jr : Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science* 296: 298-300 (2002)
- 6) Liu K, Mori S, Takahashi HK, Tomono Y, Wake H, Kanke T, Sato Y, Hiraga N, Adachi N, Yoshino T, Nishibori M : Anti-high mobility group box 1 monoclonal antibody ameliorates brain infarction induced by transient ischemia in rats. *FASEB J* 21: 3904-3916 (2007)
- 7) Shichida T, Hasegawa E, Kimura A, Morita R, Sakaguchi R, Takada I, Sekiya T, Ooboshi H, Kitazono T, Yanagawa T, Ishii T, Takahashi H, Mori S, Nishibori M, Kuroda K, Akira S, Miyake K, Yoshimura A : Peroxiredoxin family proteins are key initiators of post-ischemic inflammation in the brain. *Nature Med* 18: 911-917 (2012)
- 8) Okuma Y, Mori S, Takahashi HK, Nishibori M : Anti-high mobility group box-1 antibody therapy for traumatic brain injury. *Annal Neurol* 72: 373-384 (2012)
- 9) Kanellakis P, Agrotis A, Kyaw TS, Koulis C, Ahrens I, Mori S, Takahashi HK, Liu K, Peter K, Nishibori M, Bobik A : High-mobility group box protein 1 neutralization reduces development of diet-induced atherosclerosis in apolipoprotein E- deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31: 313-319 (2011)
- 10) Medzhitov R : Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell* 140: 771-776 (2010)
- 11) Caielli S, Banchereau J, Pascual V : Neutrophils come of age in chronic inflammation. *Curr Opin Immunol* 24: 671-677 (2012)
- 12) Kolaczowska E, Kubes P : Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol* 13: 159-175 (2013)
- 13) Serhan CN and Savill J : Resolution of inflammation: the beginning programs the end *Nat Immunol* 6: 1191-1197 (2005)
- 14) Ingersoll MA, Platt AM, Potteaux S, Randolph GJ : Monocyte trafficking in acute and chronic inflammation. *Trends Immunol* 32: 470-477 (2011)
- 15) Kawai T, Akira S : The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol* 11: 373-384 (2010)
- 16) Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA : The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 86: 973-983 (1996)
- 17) Akira S, Uematsu S, Takeuchi O : Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124: 783-801 (2006)
- 18) Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr : A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 388: 394-397 (1997)

- 19) Choe J, Kelker MS, Wilson IA : Crystal structure of human toll-like receptor 3 (TLR3) ectodomain. *Science* 309: 581-585 (2005)
- 20) Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT : PAMPs and DAMPs: signals that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev.* 249: 158-175 (2012)
- 21) Fink SL, Cookson BT : Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infect Immun* 73: 1907-1916 (2005)
- 22) Shen S, Kepp O, Kroemer G : The end of autophagic cell death ? *Autophagy* 8: 1-3 (2012)
- 23) Chen GY, Nuñez G : Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol* 10: 826-837 (2010)