

インフラマソームを介した感染症の悪化とその応用

Inflammasome-mediated aggravation of infectious diseases and its application

旭川医科大学微生物学講座 原 英樹

新型コロナウイルスなどの新興感染症が世界規模で流行している。また、結核や黄色ブドウ球菌など様々な病原体の薬剤耐性化が蔓延しており、再興感染症として感染拡大している。日本においても肺炎球菌や黄色ブドウ球菌などの臨床分離株の半数以上が薬剤耐性化しており、アメリカでは10分に1人が薬剤耐性菌で死亡している。このような現状から、感染症の基礎研究および治療に向けた応用研究は社会的重要性を増している。

病原体が感染すると、マクロファージや好中球が貪食する。これらの免疫細胞は Toll-like receptor (TLR) や Nod-like receptor (NLR) をはじめとする受容体を発現しており、微生物成分を異物として認識することで細胞内シグナル伝達経路を活性化し炎症応答を惹起する。これらのシグナル伝達経路の多くは転写因子を活性化することで、nuclear factor-kappa B (NF- κ B) を介した tumor necrosis factor- α (TNF α) や interleukin-6 (IL-6) などの炎症性サイトカインの産生、もしくは interferon regulatory factor 3 (IRF3) を介した interferon- α (IFN- α) や IFN- β などの I 型 IFN の産生を促す。一方で、NLR や AIM2-like receptor (ALR) の一部の下流では、インフラマソームと呼ばれるタンパク複合体が形成される。インフラマソームが形成されると、カスパーゼ 1 を含むタンパク分解酵素が活性化することで炎症関連分子のプロセッシングが起こる。その結果、不活型で発現しているガスダーミン D を介した炎症性細胞死パイロトーシスが誘導され、炎症性サイトカインである IL-1 β や IL-18 が分泌される。

われわれは、黄色ブドウ球菌やリステリアなどの病原微生物が病原因子を産生することでインフラマソーム応答を亢進していることを見出した。そこで、感染症におけるインフラマソーム応答の意義について解析を行ったところ、インフラマソーム関連分子を欠損したマウスでは臓器内菌数が減少しマウスの生存率が改善することから、感染抵抗性が増強していることが判明した。そこで、インフラマソーム依存的に産生される IL-1 β および IL-18 の影響を検討したところ、特に IL-18 が産生されることで感染病態が重症化していることを突き止めた。これらの知見をもとに、インフラマソーム応答を阻害する化合物をマウスに投与したところ、黄色ブドウ球菌やリステリアの生体内増殖を抑制できることが判明した。さらに、臨床現場で問題となっているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対しても病態改善効果が認められた。以上の結果から、われわれの知見などをもとにインフラマソーム阻害薬を開発することで、薬剤耐性菌や新型コロナウイルスなど難治性感染症に対する革新的な医療シーズの開発に繋がることが期待される。

【参考文献】

- Hara H, Tsuchiya K, Kawamura I, Fang R, Hernandez-Cuellar E, Shen Y, Mizuguchi J, Schweighoffer E, Tybulewicz V and Mitsuyama M. Phosphorylation of the adaptor ASC acts as a molecular switch that controls the formation of speck-like aggregates and inflammasome activity. *Nat. Immunol.* 14: 1247-1255, 2013.
- Hara H, Seregin SS, Yang D, Fukase K, Chamaillard M, Alnemri ES, Inohara N, Chen GY and Núñez G: The NLRP6 inflammasome recognizes lipoteichoic acid and regulates Gram-positive pathogen infection. *Cell* 175: 1651-1664, 2018.