

「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」
平成 23 年度採択研究代表者

H26 年度 実績報告書

山本雅之

東北大学大学院医学系研究科 教授

環境応答破綻がもたらす炎症の慢性化機構と治療戦略

§ 1. 研究実施体制

(1)「山本」グループ(東北大学)

① 研究代表者:山本 雅之 (東北大学 大学院医学系研究科、教授)

② 研究項目:

経時的・非侵襲的な炎症反応の個体モニタリングシステムの構築

・HDC-GFP マウスの作成

・IL-6-Luc マウスの作成

環境異物・酸化ストレス応答の破綻と炎症の遷延化

・ダイオキシン受容体の機能亢進により惹起される慢性皮膚炎の解析

・慢性炎症病態下でのマクロファージにおけるストレス応答系の解析

・KEAP1-NRF2 ストレス応答系の機能破綻がもたらす炎症病態の解析

(2)「田中」グループ(宮城県がんセンター)

① 主たる共同研究者:田中 伸幸

(宮城県立がんセンター研究所 がん先進治療開発研究部・部長)

② 研究項目

細胞質ストレスによる生体防御系の活性化と炎症

・KEAP1-NRF2 系による感染応答と炎症制御

(3)「本橋」グループ(東北大学)

① 主たる共同研究者:本橋 ほづみ (東北大学 加齢医学研究所、教授)

② 研究項目

慢性炎症における骨髄応答とその記憶の解析

・KEAP1-NRF2 経路の造血幹細胞における機能の解析

・慢性炎症モデルマウスを用いた造血細胞での炎症ストレス応答の解析

§ 2. 研究実施の概要

(1) 経時的・非侵襲的な炎症反応の個体モニタリングシステムの構築

IL-6 遺伝子の持つ炎症性刺激への高い反応性を利用して、非侵襲的に動物個体内での炎症状態をモニターできるレポーターマウスラインの開発に取り組んでいます。前年度までに、炎症反応に応じてルシフェラーゼ活性が誘導されるトランスジェニックマウスの作成に成功しました。本年度は、このレポーターマウスを利用し、中枢神経系の慢性炎症性疾患の病態評価を行いました。その結果、神経症状と関連した炎症病態を、動物個体レベルで経時的にモニターする評価系として有用であることが明らかとなりました。

(2) 環境異物・酸化ストレス応答の破綻と炎症の遷延化

環境汚染物質や酸化ストレスが炎症の慢性化に寄与することが広く知られています。そこで、環境異物・酸化ストレス応答に関わる転写因子 AhR と NRF2 に注目し、その機能亢進もしくは機能不全が慢性炎症病態を引き起こすメカニズムの解明を目指しています。

前年度までに、表皮において AhR が恒常的に活性化する K14-AhR CA マウスは、アトピー性皮膚炎と良く似た慢性皮膚炎症状を呈すること、アトピー性皮膚炎患者が喘息や食物アレルギーを発症しやすいのと同様に、K14-AhR CA マウスでは全身性の過剰な免疫応答が起こることを明らかにしました。今年度は、K14-AhR CA マウスは掻きむしり行動の増加によって皮膚からより多くの抗原が侵入するために過剰な免疫応答を起こすこと、掻きむしり行動の増加に先立って神経伸長因子の発現上昇と、皮膚への神経侵入が見られることを明らかにしました。これらの結果から、環境汚染物質によって活性化した AhR が表皮内へ感覚神経を侵入させ、その結果かゆみを感じやすくなることで掻きむしり行動が増加し、皮膚からより多くの抗原が侵入するために全身性の免疫応答を悪化させるという、アトピー性皮膚炎の病態形成メカニズムを明らかにしました。

転写因子 NRF2 が *IL-6*、*IL-1β*、*IL-1α*などの炎症性サイトカイン遺伝子の発現を抑制することを前年度までに明らかにしました。今年度は、NRF2 による炎症性サイトカイン遺伝子の抑制がマクロファージ特異的であることを明らかにしました。また、これまで NRF2 による炎症抑制は NRF2 が活性酸素種を消去するために起こる現象と考えられてきましたが、私達が発見した炎症性サイトカイン遺伝子の発現抑制は、活性酸素種の消去とは別々に行われていることを明らかにしました。この知見は NRF2 を活性化する薬を炎症性疾患の治療に応用する際の重要な情報になると考えています。

(3) 感染ストレス応答による生体防御系の活性化と炎症制御

病原体感染による炎症の惹起と消退の過程における KEAP1-NRF2 制御系の役割を明らかにすることを目指しています。本年度は、*Nrf2* 欠損マウスに対して黄色ブドウ球菌を皮下接種し、惹起される炎症の性状と経過を調べました。*Nrf2* 欠損マウスでは、接種後早期から炎症性サイトカインである *IL-1β*、*IL-6* および *IL-17A* の分泌が有意に高く、炎症部位に集まる好中球数も多いことが確認されました。また、*Nrf2* 欠損マウスの樹状細胞では、活性化能や貪食能が変化している可能性も示唆されました。以上のことから、黄色ブドウ球菌感染の初期応答において、NRF2 が炎症

のみならず病原体認識および感染免疫賦活能を制御しているものと考えられます。

(4) 慢性炎症における骨髄応答とその記憶の解析

慢性炎症に対する造血系の応答とその変化を解析し、KEAP1-NRF2 制御系がその過程に及ぼす影響を明らかにすることを目的としています。本年度は、NRF2 機能を増強させると、自己免疫疾患モデルマウスにおける T 細胞の活性化が抑制され、炎症が緩和されることを見いだしました。また、造血幹細胞において、NRF2 はその細胞周期エントリーを促進すること、そして、恒常的に NRF2 を活性化させてしまうと、造血幹細胞は老化し枯渇に至ることを見いだしました。NRF2 の過剰な働きが、慢性炎症のもたらす幹細胞老化の一因である可能性が示唆されます。