

マクロファージによる心血管炎症の発症機構

華山力成

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫ネットワーク研究室

【研究の背景】

リソソームは小胞膜の内側に加水分解酵素を保有する細胞内小器官である。リソソームは細胞内消化の場として広く研究されているが、リソソームの一部は分泌型リソソームとして細胞膜と融合し、内容物を細胞外へと開口放出する。最近、動脈硬化などの慢性炎症性疾患や心筋梗塞など虚血後の再灌流障害を引き起こす主要原因としてリソソームの開口放出が注目されており、放出されたプロテアーゼが臓器・組織の障害を引き起こす要因として考えられつつある。私達は炎症性マクロファージが発達したリソソームを多く保有していることに着目し、炎症部位に集積したマクロファージがプロテアーゼを放出し周囲の細胞を壊死させると考えた。しかし、リソソームの開口放出を制御する分子機構はこれまで明らかではなく、生体内でどのような生理的・病理的現象に関与するのかは不明である。最近私達は、リソソームの開口放出を制御する分子として *myoferlin* を同定した。*myoferlin* はマクロファージのリソソームと細胞膜に特異的に局在しており、6つのC2ドメインを介してカルシウム依存的に膜のリン脂質ホスファチジルセリンと結合し、リソソームと細胞膜の融合によるプロテアーゼの放出を促進する。そこで現在私達は *myoferlin* 欠損マウスを樹立し生体内におけるプロテアーゼ放出の生理的意義と異常による病態の解明を目指している。

【目 的】

本研究では、我々が最近樹立した *myoferlin* 欠損マウスにおいて、炎症性マクロファージによるプロテアーゼの放出が強く阻害されていることを利用して、マクロファージによるプロテアーゼの放出を介した心血管炎症の発症機構を明らかにする。すなわち、このマウスに、動脈硬化や虚血再灌流障害、動脈瘤など心血管炎症を誘発する刺激を与え、コントロールマウスと比較することにより、プロテアーゼの放出が病態発症に及ぼす影響を調べる。

【方 法】

myoferlin 欠損マウスに心血管炎症を誘発する刺激を与え、野生型マウスと比較することにより、プロテアーゼの放出が病態発症に及ぼす影響を調べることにした。特に大動脈解離の発症における *myoferlin* を介したリソソーム酵素放出の寄与を調べるため、マウスにコラーゲン架橋酵素阻害剤 BAPN(β アミノプロピオニトリル)を投与した後、angiotensin II による高血圧負荷を行い、24時間後に、大動脈を単離し、EVG 染色を行った。

【結 果】

野生型マウスでは、大動脈解離が効率よく引き起こされるのに対し、*myoferlin* 欠損マウスでは、大動脈解離の発症頻度が顕著に減少していることが明らかになった。更に、解離部位に集積してくるマクロファージや好中球を調べたところ、実際に *myoferlin* 欠損マウスで、プロテアーゼの放出が障害されていることが明らかとなった。

【考 察】

本研究により、*myoferlin* を介したプロテアーゼの放出機構が、大動脈解離の一因となっていることが明らかとなった。現在、

アポトーシスやオートファジーの異常により、癌や自己免疫疾患、虚血性疾患、神経変性疾患など様々な疾患が引き起こされることが明らかになっており、その分子機構を標的にした創薬研究が盛んに行われている。同様に、炎症性マクロファージによるプロテアーゼの放出が、心血管炎症の引き金になることを明らかにし、この過程に関わる主要分子を制御することにより、動脈硬化や虚血再灌流障害、動脈瘤など様々な心血管炎症疾患の治療が可能になると期待される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

今後、ヒトにおいても myoferlin がこれらの病態を制御することを示せた場合、myoferlin を標的にした心血管炎症の治療法を開発することが可能となる。例えば、myoferlin の活性は最初の C2 ドメインにより制御されているが、C2 ドメインを特異的に阻害するペプチドや低分子化合物は広く研究されており、これらをマクロファージに選択的に取り込ませる試薬を開発することによって、心血管炎症におけるプロテアーゼの放出を抑制できると考えられる。myoferlin 阻害薬を用いることにより、心血管炎症を制御し、動脈硬化や虚血再灌流障害、大動脈解離など様々な心血管系傷害の治療することが可能となり、現在世界中で多くの方が罹患している虚血性心疾患や脳梗塞の治療などにも大きなインパクトを与えることができると期待している。

【参考・引用文献】

Song & Hanayama, Myoferlin-mediated lysosomal exocytosis regulates cytokine response and cytotoxicity by phagocytes.
(論文投稿中)