78 感染症を重症化させる特異的な炎症誘導機序の解明

旭川医科大学 医学部 感染症学講座 微生物学分野　　原　英樹

【背景】薬剤耐性菌のサイレント・パンデミックが深刻化しており、2050 年には薬剤耐性菌による死者数が悪性腫瘍の死者数を追い越すと試算されている。薬剤耐性菌に対する有効な治療法は確立されておらず、抗生物質やファージ療法のような微生物自身に直接作用する治療法は新たな耐性株の出現を誘発することが懸念されている。そのため、既存法とは作用点の異なる新規感染治療法の立案が危急の課題となっている。そこで、新たな治療標的を探索するために、本研究では細菌感染で誘導される炎症応答と病態形成の関連性を調査した。

【目的】病原細菌が感染すると宿主細胞は異物として認識し、自然免疫であるインフラマソーム応答を活性化する。本研究では、世界的に多剤耐性化が問題視されているアシネトバクターがインフラマソームを活性化する分子機序とその感染病態への影響を解明することを目的とした。

【方法】アシネトバクターをマウスの骨髄細胞から分化したマクロファージに感染させた。インフラマソーム応答の指標として、培養上清中の IL-1β 濃度を ELISA で測定し、細胞膜の傷害を評価するために培養上清中の LDH を測定した。また、カスパーゼの活性化はウエスタンブロット法で活性型タンパク質を検出することで評価した。さらに、個体レベルでの感染病態を調べるために、アシネトバクターに感染したマウスの臓器内菌数をカウントし、血清中のサイトカイン濃度を測定した。

【結果】アシネトバクターをマクロファージに感染させると、細胞内 LPS センサーであるカスパーゼ 11 依存的に細胞死が誘導された。また、細胞膜傷害依存的に二次的な IL-1β 産生が検出された。一方で、新たな LPS センサーとして報告された NR4a1 の関与も検討したが、野生型マクロファージとの有意な差は認められなかった。興味深いことに、カスパーゼ 11 欠損マウスにアシネトバクターを感染させたところ、野生型マウスと比較して臓器内菌数が減少し、マウスの生存率が改善した。カスパーゼ 11 は Gsdmd を活性化することで細胞膜に孔を形成することから、近年新たな Gsdmd 阻害剤として報告されたジスルフィラムをマウスに前投与したところ、アシネトバクターの臓器内菌数が低下し感染病態が改善した。

【考察】これまでに細胞内 LPS 受容体としてカスパーゼ 11 と NR4a1 が報告されているが、アシネトバクターの LPS はカスパーゼ 11 依存的に Gsdmd を活性化し、細胞膜を傷害していることが判明した。これによって二次的に NLRP3 を介してインフラマソームが活性化し、IL-1β がマクロファージから分泌される。この一連の炎症応答がアシネトバクターの感染病態に与える影響を検討したところ、カスパーゼ 11 の活性化がアシネトバクターの臓器内菌数を増加させ感染病態を悪化させていることが明らかとなった。一方で、IL-1β を欠損してもアシネトバクターの臓器内菌数は低下しなかったことから、IL-1β 非依存的な炎症応答が感染病態を形成していると考えられる。IL-1β とは異なる炎症誘導因子を特定し阻害剤を開発することで、国際的に多剤耐性化が懸念されているアシネトバクターに対する革新的な治療法が確立できると期待される。

【謝辞】以上のような研究の進展に大いなる援助をいただいた公益財団法人上原記念生命科学財団に心より感謝申し上げます。

【発表】

1)　2024 年 11 月　日本生化学学会、口頭発表
2)　2024 年 12 月　日本免疫学会、ポスター発表