

らとの共同研究により、炎症が長引く新たな仕組みを明らかにした。Cell Death Discovery オンライン版に掲載された。

東海大学医学部医学科基礎医学系の八幡崇教授を中心とする研究グループは、東北大学大学院医学系研究科の宮田敏男教授

免疫を制御 死んだ細胞の片づけを阻害

研究グループは、マウスの骨

格筋に一時的な損傷を起こし、炎症部位でPAI-1がどのように働くかを調べた。その結果、損傷を受けた筋組織ではPAI-1の発現が大きく増加していることが確認された。特に、炎症部位に集まるCCR2陽性Ly6C陽性の炎症性マクロファージが、PAI-1を多く産生していることがわかった。

次に、PAI-1を持たないマウスを用いて調べたところ、通常のマウスと比べて炎症が弱まり、損傷した筋肉の再生が速く進むことが確認された。炎症を引き起こすサイトカインの発現は低下し、炎症を抑える働きを持つIL-10の発現は増加していた。これにより、PAI-1が炎症を長引かせ、組織再生を妨げる因子であることが示された。

さらに、炎症性マクロファージだけでPAI-1を作れないようにしたマウスでも、炎症の抑制と筋組織の再生促進が認められた。この結果から、炎症を長引かせる主な要因は血液の中のPAI-1ではなく、炎症部位のマクロファージが局所的に作り出すPAI-1である

ことがわかった。今回の中心的な発見は、PAI-1がマクロファージの「死んだ細胞を片づける力」を直接妨げる仕組みを明らかにした点にある。通常、死んだ細胞は表面にCRTという「eat me (食べて)」シグナルを出す。マクロファージは、自身の表面にあるLRP1という受け皿を通じてCRTを認識し、死んだ細胞を取り込んで処理する(エフェロサイトーシス)。

しかし、PAI-1はCRTよりも強くLRP1に結合し、CRTの認識を競合的に妨げることがわかった。つまり、死んだ細胞が「食べてください」というサインを出していても、PAI-1が先に受け皿をふさいでしまうため、マクロファージは死んだ細胞をうまく片づけられなくなる。その結果、死細胞が炎症部位に残り、炎症が長引き、組織修復が遅れると考えられる。

また、PAI-1阻害薬TM5614を投与したマウスでは、マクロファージの死細胞除去機能が改善し、炎症の収束と筋組織の再生が促進された。このことから、PAI-1を標的とする治療が、炎症性疾患や組織修復障害に対して有効となる可能性が示された。

PAI-1が炎症を悪化させる新たな仕組みとして、マクロファージのエフェロサイトーシス阻害を明らかにした。PAI-1はこれまで、血液凝固や線維化に関わる因子として知られてきたが、この研究により、炎症の現場で免疫細胞の働きを制御し、炎症の長期化に関与する重要な因子であることが示された。

東海大と東北大が共同

今回の研究は骨格筋損傷モデルを用いた基礎研究だが、マクロファージは多くの炎症性疾患に深く関与している。そのため、マクロファージ由来PAI-1によるエフェロサイトーシス阻害は、関節炎、大腸炎、動脈硬化、がんなど、慢性炎症を伴うさまざまな疾患にも共通する仕組みである可能性がある。また、PAI-1阻害薬TM5614は経口投与が可能であり、従来はステロイド薬やサイトカイン阻害薬とは異なる作用機序を持つ新たな抗炎症治療薬候補として期待される。今後、ヒトの炎症性疾患における有効性や安全性の検証を進め、慢性炎症や組織修復障害に対する新たな治療法の開発につなげることが期待される。

また、PAI-1阻害薬TM5614を投与したマウスでは、マクロファージの死細胞除去機能が改善し、炎症の収束と筋組織の再生が促進された。このことから、PAI-1を標的とする治療が、炎症性疾患や組織修復障害に対して有効となる可能性が示された。