

気道上皮炎症応答の小動物モデルの開発とその制御法の開発

医学医療系 准教授 川口 淳史

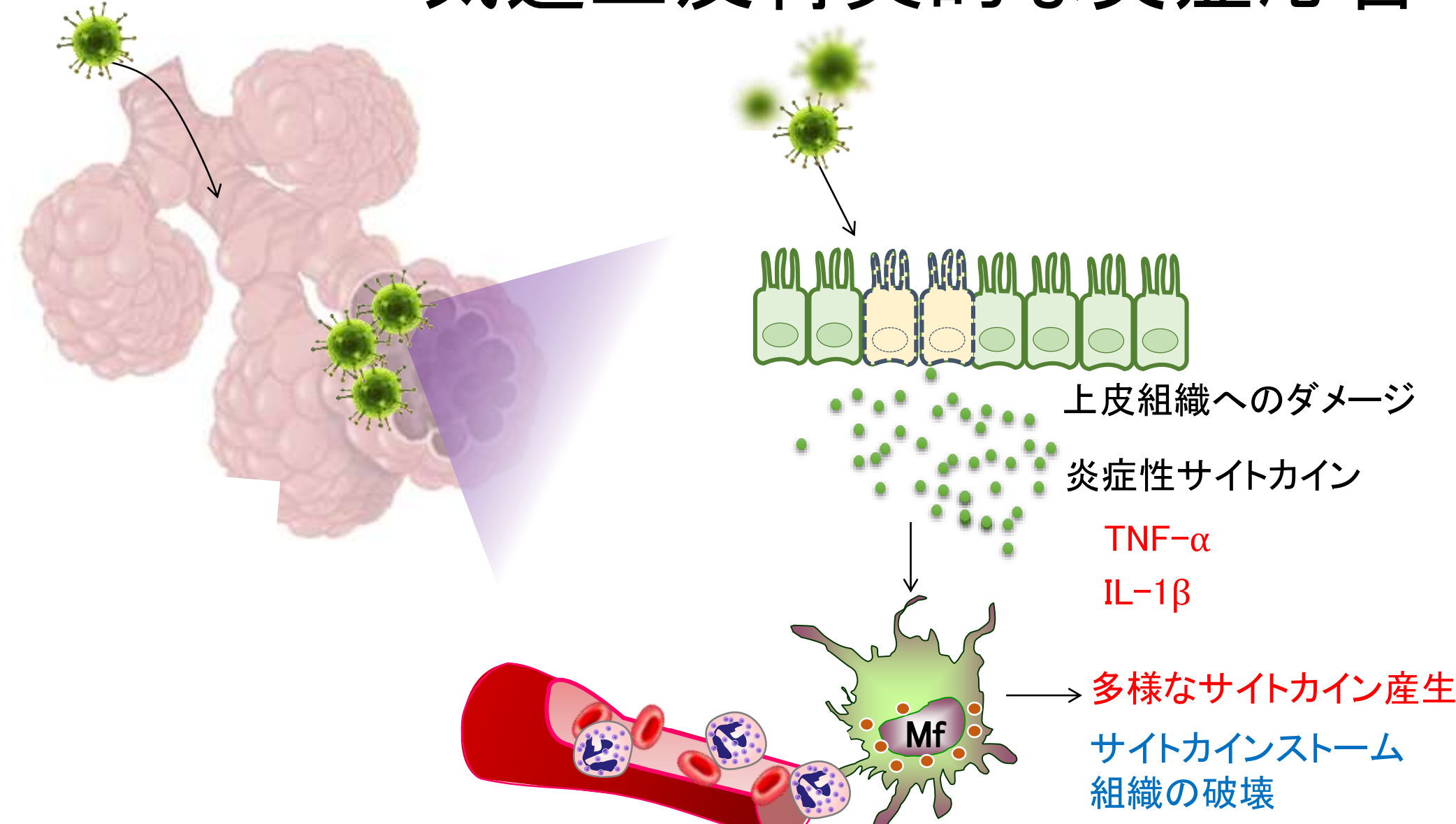
要旨

ウイルスや細菌など、病原体の感染に応答して、気道上皮細胞は物理的なバリアとして機能するだけでなく、炎症性サイトカインを産生することでマクロファージや好中球を遊走させ、感染早期での生体防御を惹起する。一方、遊走したマクロファージから連鎖的に炎症性サイトカインが産生され、気管支炎や肺炎の誘導、および発熱といった全身性の症状につながり、病態は増悪する。また、これらの過剰な炎症応答は、喘息など慢性呼吸器炎症性疾患を増悪させることも知られている。よって、感染病態を理解するには、気道上皮組織における感染初期の炎症応答と、マクロファージによって二次的に増幅された過剰な炎症応答（サイトカインストーム）を区別し、サイトカインストームのみを標的とした制御法を開発することが必要である。

これまでに、マウスを用いたウイルス感染モデル系では、気道上皮炎症応答を再現することができず、マクロファージからの炎症応答機構のみが明らかにされてきた。そこで我々は、ヒト気道上皮初代培養細胞などから、ウイルス感染を認識する上皮細胞特異的な新規病原体センサー分子の同定をめざした。その結果、新規遺伝子としてESIRを同定することに成功し、近交系マウスでは、エキソンの大規模欠失により、ESIRは発現していないことを明らかにした。また、ヒトESIRを発現するトランスジェニックマウスでは、ウイルス感染に対する気道上皮組織からの炎症応答を再構成することができ、この感染モデルは炎症に起因する病態を理解するのに有用であることが示唆された。現在、このマウスモデルをもとに、生体防御に必須な炎症応答は維持しつつも、サイトカインストームのみを抑制する手法の開発にも着手している。

目的

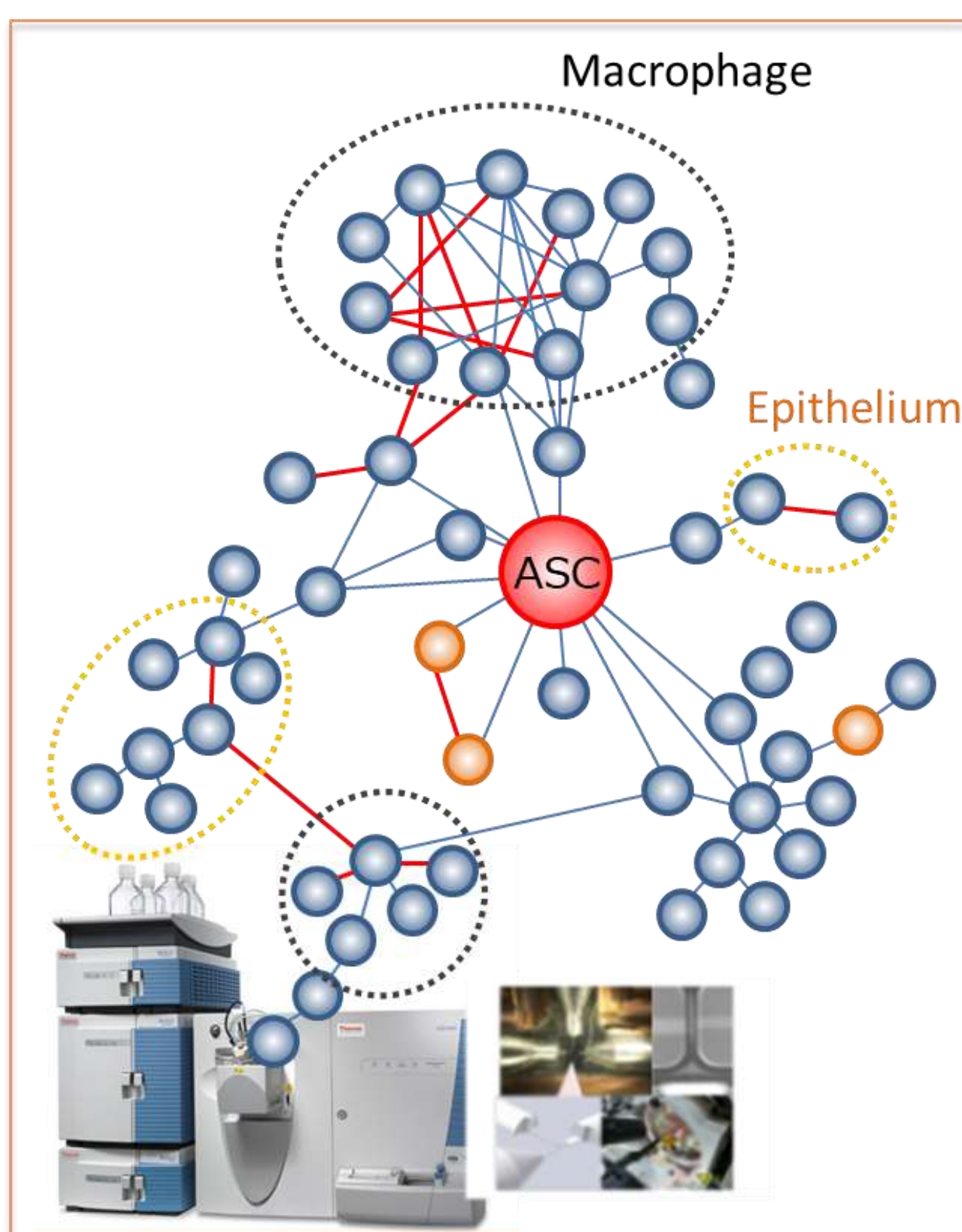
気道上皮特異的な炎症応答



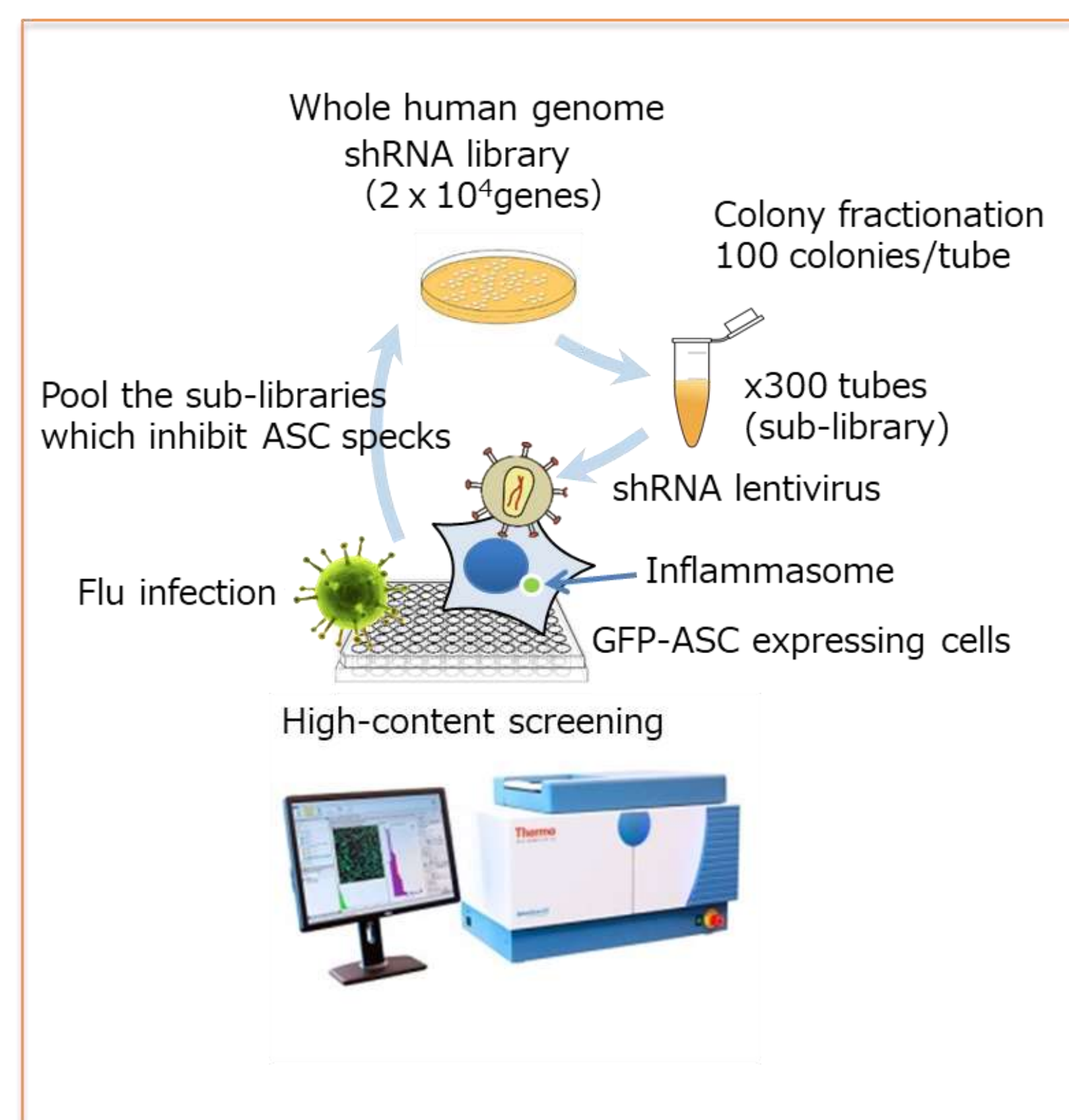
呼吸器上皮細胞は、インフルエンザウイルス感染に応答して、炎症性サイトカインを産生し、貪食細胞の遊走により感染体を排除します。一方、炎症が進行すると肺炎を誘導し、病態の悪化へと繋がります。我々は、気道上皮細胞における感染体の認識機構と、それによる炎症応答機構の解析を進め、ウイルス感染病態の理解をめざしています。

方法

Inflammasome Interactome

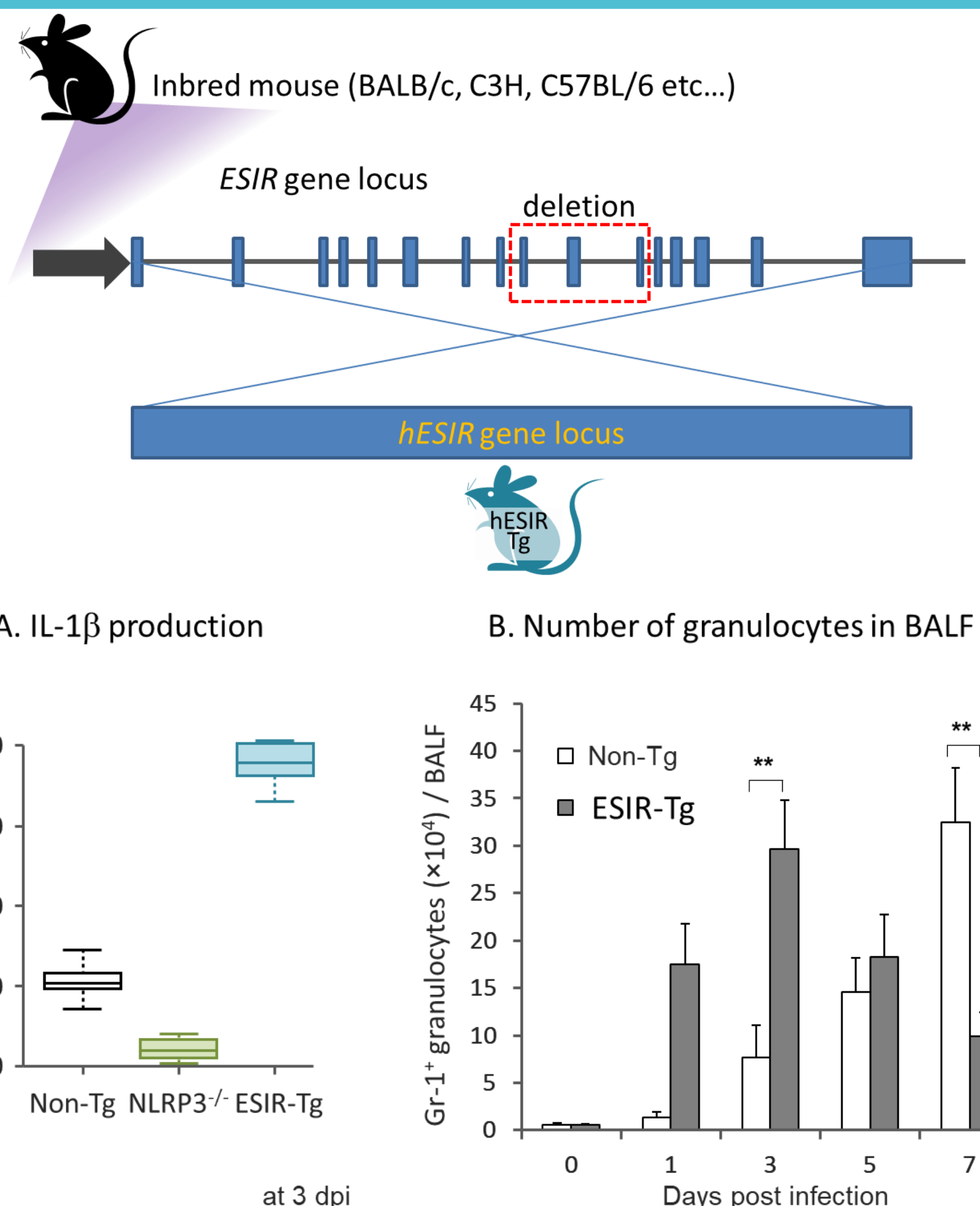


Human shRNA library screening



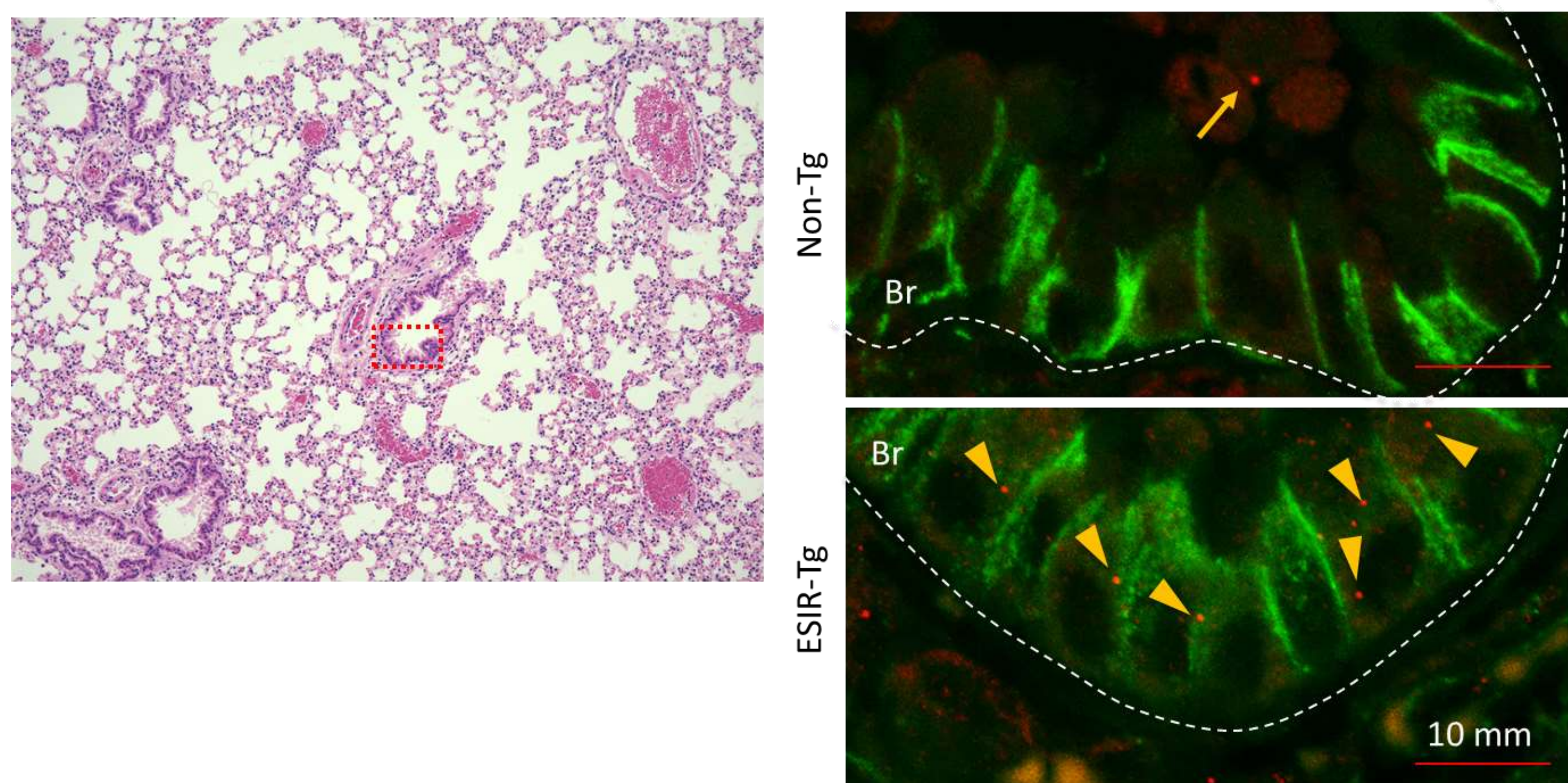
IP-LCMS解析によるインタラクトーム解析とshRNAライブラリーによる遺伝学的スクリーニングにより、上皮組織特異的な炎症応答制御分子を探索した。

結果1



スクリーニングの結果、近交系マウスではエキソンの欠損により、遺伝子が破壊されているESIR遺伝子が上皮特異的な炎症応答に必須であることが明らかになり、欠損した遺伝子を再導入したESIR-Tgマウスでは、インフルエンザウイルス感染に応答した上皮からの炎症応答を再構成することができた。

結果2



感染初期に上皮で炎症応答が惹起されることで感染拡大を抑制することができる

※ASCは炎症応答のマーカー
β-cateninは上皮のマーカー

今後の展開

