

肺炎球菌感染時に好中球から漏出するエラスターゼは免疫分子HLAクラスⅡを分解する

微生物感染症学分野 土 門 久 哲

はじめに

誤嚥性肺炎という病気をご存じですか？ 唾液などと一緒に口の中の細菌が肺に流入（誤嚥）して起きる肺炎の事で、歯科に関連の深い病気です。厚生労働省発表の2021年人口動態統計によると、誤嚥性肺炎はわが国における死因の6位であり、年間約5万人がこの病気で亡くなっています。食べ物を飲み込む嚥下機能の低下した高齢者に発症しやすく、高齢者における肺炎の70%以上が誤嚥性肺炎であると報告されています。したがって、超高齢社会を迎えた今日において、誤嚥性肺炎に関する基礎研究を遂行することは重要であると考えます。本稿では、肺炎の重症化に関する最新知見について紹介いたします。

研究の背景

誤嚥性肺炎の原因菌の一つとして、肺炎球菌が挙げられます。肺炎球菌に感染すると、免疫細胞である好中球が肺に大量に集まり、菌を取り込

で分解・殺菌します。一方、肺炎球菌は毒素を放出することで好中球を破壊し、好中球内部からエラスターゼと呼ばれる酵素を漏れ出させます。通常、エラスターゼは、細菌の分解に関与する防御因子ですが、本酵素が過剰に漏れ出ると、ヒトのタンパク質をも分解し、肺組織を傷害してしまうことを以前の研究で明らかにしました（図1）。本研究では、エラスターゼが肺炎患者の免疫能に及ぼす影響について解析しました。

研究成果

免疫細胞であるマクロファージは、細菌を取り込んで分解した後、分解産物をHLAクラスⅡと呼ばれる分子の上に提示します。その結果、別の免疫細胞であるTリンパ球が活性化して免疫が誘導されます。しかしながら、マクロファージにエラスターゼを添加すると、同細胞のHLAクラスⅡ分子が分解されることを明らかにしました（図2）。

さらに、肺炎球菌性肺炎を誘導したマウスにお

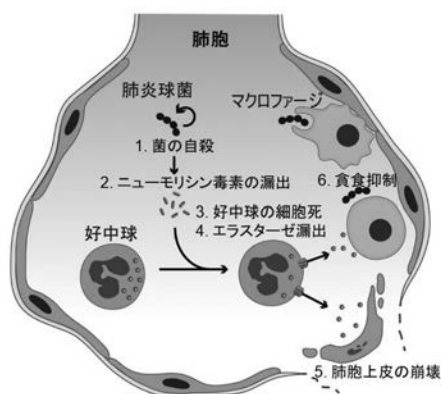


図1 エラスターゼの漏出と肺傷害
(Domon *et al.*, Sci Rep. 6 : 38013, 2016. を改変)

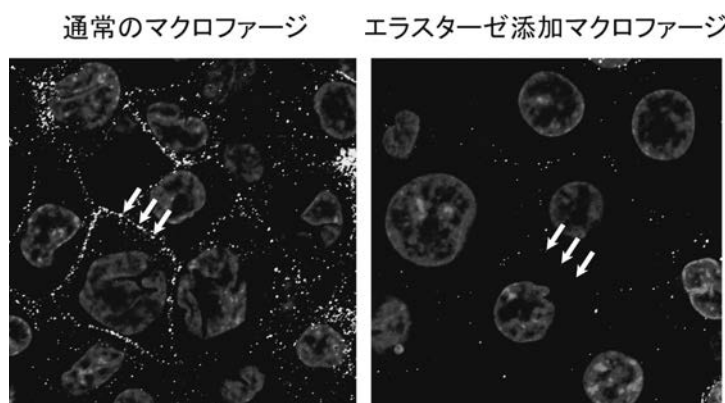


図2 マクロファージにエラスターゼを添加した際のHLAクラスⅡ発現（矢印；白点部）

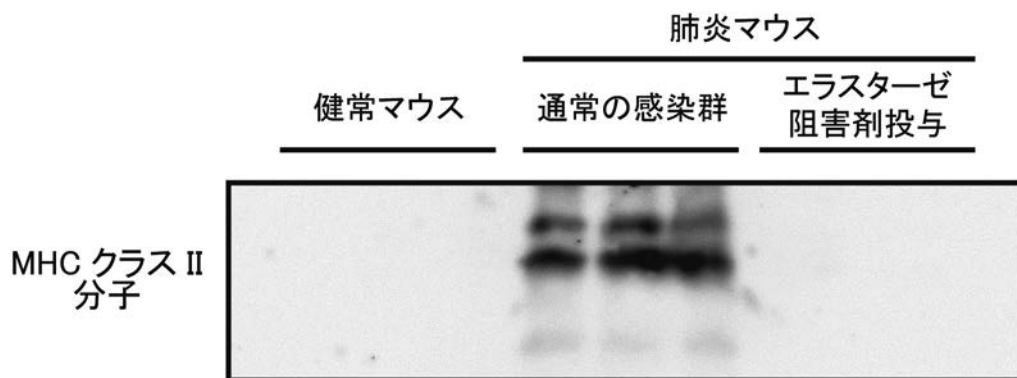


図3 肺炎マウス肺胞洗浄液中へのMHCクラスII分子の流出（黒バンド）

いて、MHCクラスII分子（マウスにおけるHLAクラスII分子の名称）がエラスターゼにより分解され、肺胞中に流れ出すことを明らかにしました（図3）。また、肺炎マウスにエラスターゼ阻害剤を投与することにより、MHCクラスIIの分解は抑制されました。

おわりに

肺炎球菌は、① 毒素を放出することで、② 好中球の細胞死とエラスターゼの漏出を誘導し、③ HLAクラスIIなどの免疫分子を分解する結果、肺炎患者さんの免疫能を低下させる可能性が示唆されました。現在、当研究室ではこれら各ステップに対する阻害物質を探索しながら、肺炎の新たな治療法の開発に向けて研究を行っています。興味を持たれた学生さんは是非見学にいらしてください。

本論文の執筆にあたり、寺尾教授をはじめとす

る共著者の先生方にご指導・ご協力いただきました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。本研究はJSPS科研費（JP20K21671、JP19H03828、JP19K22706、JP20K09903、JP20H03858）、小林財団研究助成および武田科学振興財団研究助成の支援により実施されました。

紹介論文情報

タイトル：

Proteolytic cleavage of HLA class II by human neutrophil elastase in pneumococcal pneumonia.

著者：

Domon H, Maekawa T, Isono T, Furuta K, Kaito C, Terao Y.

掲載誌：

Scientific Reports

doi：10.1038/s41598-021-82212-5.