

報道関係者各位

兵庫医科大学

肺胞マクロファージに選択的に作用する

新たな「ネクロトーシス誘導物質（カスパーーセ阻害剤）」を発見

- 呼吸器の免疫を高める新しいアジュバント開発へ期待 -

兵庫医科大学（兵庫県西宮市、学長：鈴木 敬一郎）医学部 免疫学 主任教授 黒田 悅史および助教 足立 匠は、肺胞マクロファージに特異的にネクロトーシス（necroptosis）を誘導する物質（カスパーーセ阻害剤）を発見し、呼吸器（気道・肺）における獲得免疫を効率的に誘導する、アジュバント効果を持つことを明らかにしました。

この成果は、肺胞マクロファージを標的とした新しいタイプのワクチンアジュバントの開発につながることが期待され、「Cell Death & Disease」に掲載されました。

本研究のポイント

1. ネクロトーシス（necroptosis）は数ある細胞死の中でも、特定の細胞や刺激により選択的に誘導されることが知られており、本研究ではこの細胞死に着目。
2. 本研究では肺胞マクロファージに特異的にネクロトーシスを誘導する物質（カスパーーセ阻害剤）を発見。
3. この物質は、呼吸器（気道や肺）において効率的に獲得免疫を誘導するアジュバント効果を示し、抗原特異的 IgA を誘導するとともに、インフルエンザ抗原（ヘマグルチニン：HA）に対しても有効性を確認。
4. ライブイメージングにより、アジュバント活性に必要不可欠な肺胞マクロファージのネクロトーシスに伴う IL-1 α 放出の様子を捉えることに成功。

研究手法と成果

現在、多様なタイプの細胞死が報告されている中、本研究では炎症性細胞死であるネクロトーシスに注目しました。アポトーシスやパイトローシスと異なり、すべての細胞が一斉にネクロトーシスを起こす現象はあまり知られておらず、多くはアポトーシスなど他の細胞死の過程で一部の細胞がネクロトーシスを併発する程度であることが知られています。そのため、ネクロトーシスのみを特異的に誘導する細胞や刺激を明らかにする研究が各分野で進められています。

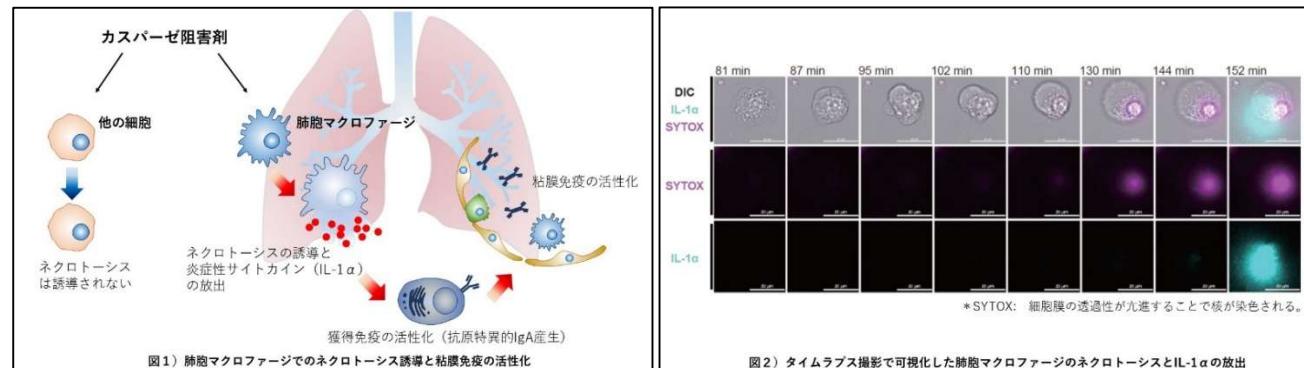
今回、肺胞マクロファージに特異的にネクロトーシスを誘導する物質（カスパーーセ阻害剤）を発見し、この物質が呼吸器（気道や肺）において効率的に獲得免疫を誘導する、いわゆるアジュバント効果を有することを見出しました。特に、粘膜免疫において重要な抗原特異的 IgA を誘導する性質を示し、インフルエンザの抗原（ヘマグルチニン：HA）に対しても HA 特異的 IgA を誘導することを確認しました。

また兵庫医科大学 医学部 遺伝学 主任教授 大村谷 昌樹らの協力のもと、ネクロトーシス誘導に関する遺伝子欠損マウスを用いて解析した結果、ネクロトーシス誘導物質による肺胞マクロファージの細胞死とアジュバント活性がともに完全消失することを確認しました。これにより、この物質が肺胞マクロファージに対してのみ、ネクロトーシスを選択的に誘導するというユニークな特性を持つことが示されました。

さらにライブイメージング※により、アジュバント活性の鍵となるサイトカインであるインターロイキン-1 α (IL-1 α) が、肺胞マクロファージのネクロトーシスに伴って放出される様子を、直接捉えることに成功しました。

これらの研究は、肺胞マクロファージをターゲットとした新しいタイプのアジュバント開発やネクロトーシス研究の進展に大きく貢献するものだと考えます。

※細胞や組織をタイムラプス撮影で動きや変化を経時に可視化し、生きたまま観察する顕微鏡技術のこと



今後の展望

肺胞マクロファージは、肺に吸入された異物や病原体を貪食し排除する免疫細胞です。近年では、肺胞マクロファージの細胞死そのものが生体防御に重要な役割を果たすことが示唆されています。このような「Dying to protect (守るために死ぬ)」という現象は、新しい生体防御機構として注目されています。本研究では肺胞マクロファージに選択的にネクロトーシスを誘導する現象を見出しましたが、なぜ肺胞マクロファージにおいてのみ誘導されるのか、その分子メカニズムは明らかになっていません。今後、この仕組みを詳細に解析することで、肺の免疫を増強する新しいタイプのアジュバントやワクチンの開発につながることが期待されます。

掲載情報

・論題

Resident alveolar macrophages are highly susceptible to the induction of RIPK1/RIPK3-mediated necroptosis which promote efficient pulmonary immune response.

・著者

黒田 悅史 兵庫医科大学 医学部 免疫学 主任教授

足立 匠 兵庫医科大学 医学部 免疫学 助教

安田 好文 兵庫医科大学 医学部 免疫学 准教授

中平 雅青 兵庫医科大学 医学部 免疫学 講師

松下 一史 兵庫医科大学 医学部 免疫学 講師

大村谷 昌樹 兵庫医科大学 医学部 遺伝学 主任教授

杉本 道彦 兵庫医科大学 医学部 遺伝学 准教授

今坂 舞 兵庫医科大学 医学部 遺伝学 助教

楊 倖皓 東京大学 先端科学技術研究センター 特任研究員
白崎 善隆 東京大学 先端科学技術研究センター 准教授
小檜山 康司 東京大学医科学研究所 微生物・免疫部門 ワクチン科学分野 准教授
林 智哉 東京大学医科学研究所 微生物・免疫部門 ワクチン科学分野 助教
石井 健 東京大学医科学研究所 微生物・免疫部門 ワクチン科学分野 教授
吉岡 靖雄 大阪大学微生物病研究所ワクチン創製グループ、大阪大学微生物病研究会 教授

・掲載誌

Cell Death & Disease (IF: 9.6)

研究費の出処

本研究は、次の助成を受けて実施されました。

- ・JSPS 科研費 JP23K27844
- ・科学技術振興機構（JST）さきがけ（JPMJPR17H4）
- ・科学技術振興機構（JST）CREST（JPMJCR19H3）
- ・国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）SCARDA ワクチン・新規モダリティ研究開発事業（243fa727001h0003）
- ・兵庫医科大学若手研究者研究助成（2020）

本件に関するお問い合わせ

兵庫医科大学 広報課

電話番号 0798-45-6655 ／ E-mail kouhou@hyo-med.ac.jp