

NEWS RELEASE

急性肺障害を引き起こす新たなメカニズムを解明

- 急性肺障害(acute lung injury;ALI)は、病態に肺胞上皮細胞のアポトーシスが関与するが、詳細なメカニズムは不明である。
- 研究グループが以前に同定した細菌由来のアポトーシス促進由来ペプチドである corisin と corisin に類似したペプチドが様々な菌種のトランスグリコシラーゼの配列中に存在しており、切断されることにより産生される。
- corisin および corisin 類似ペプチドの活性を抑えるモノクローナル抗体を作製し、本抗体が複数の急性肺障害マウスモデルで病態を改善した。
- 現在有効な治療法が存在しない急性肺障害の新たな治療法の可能性を示すものである。

【概要】

急性肺障害(acute lung injury;ALI)は、重症肺炎、敗血症や外傷などの様々な疾患が原因で引き起こされる重度の呼吸不全の総称で、有効な治療方法が確立されていません。急性肺障害は、肺胞上皮細胞の過剰な細胞死(アポトーシス)が病気の悪化と関連していることが知られていますが、詳細な発症機構は明らかにされていませんでした。

このたび、三重大学大学院医学系研究科免疫学講座の研究グループは、同グループが発見した細菌由来のペプチドである corisin および類似構造のペプチドが肺胞上皮細胞の細胞死を誘発し、急性肺障害を引き起こすことを明らかにしました。さらに corisin および類似構造のペプチドを抑制することにより、急性肺障害の病態を改善することを明らかにしました。

今回の研究成果は、細菌が産生するペプチドが急性肺障害の原因物質となりうることを示し、細菌由来のペプチドを標的にした新しい治療方法の可能性を示す世界で初めての報告となります。

なお、今回の研究結果については、国際雑誌「Nature Communications」に令和4年3月23日に掲載されました。

【背景】

急性肺障害(acute lung injury;ALI)は、重症肺炎、敗血症や外傷などの様々な疾患が原因で起こる重度の呼吸不全の総称で、致死率が約40%と非常に高い重篤な疾患ですが、有効な治療方法が確立されていません。ALIは、肺胞上皮細胞の過剰な細胞死(アポトーシス)が病気の悪化に関連すると考えられていますが、詳細な発症機構は分かっていませんでした。

研究グループは以前に、マウスの線維化した肺組織からブドウ球菌 *Staphylococcus nepalensis* (*S. nepalensis*)が産生するアポトーシスを促進するペプチドである corisin を発見し、corisin が特発性肺線維症の急性増悪を引き起こすことを報告しました。この度の研究で、corisin と corisin に類似したペプチドを多くの様々な細菌が保持し、細菌が産生するトランスグリコシラーゼが切断されることにより発生することが明らかになりました。また corisin および corisin 類似ペプチドを気道内に投与したマウスでは肺胞上皮細胞のアポトーシスが増加し急性肺障害が誘発されること、さらにこれらの細菌由来ペプチ

ドの働きを抑制するモノクローナル抗体を投与することにより、複数の急性肺傷害マウスモデルで、肺胞上皮細胞のアポトーシスが抑制され急性肺障害の病態が改善することが明らかになりました。

今回の研究成果は、細菌が産生するペプチドが急性肺障害の発症メカニズムとして重要であり、細菌由来ペプチドを標的にしたモノクローナル抗体が急性肺障害の病態を改善しうることを示す世界初の報告であり、新しい急性肺障害の治療法につながることを期待されます。

【研究内容】

①corisin および corisin に類似した構造のペプチドを様々な細菌が保有する

肺線維症マウスの肺組織から細菌を純培養し、全ゲノムシーケンスを行ったところ、corisin 保有菌である *S. nepalensis* と、corisin に極めて類似したアミノ酸配列のペプチドを有する *Staphylococcus haemolyticus* (*S. haemolyticus*)であることが分かった。また明らかになった corisin 類似ペプチドのアミノ酸配列を Genbank のデータベースに入力し解析を行ったところ、複数の菌種のトランスグリコシラーゼ内に同様のアミノ配列が含まれていることが分かった。

②細菌由来ペプチドが肺胞上皮細胞株のアポトーシスを誘発する

肺胞上皮細胞株(A549 細胞)を corisin 保有菌 *S. nepalensis* および corisin 類似ペプチド保有菌 *S. haemolyticus* の培養上清により処置したところアポトーシスが誘発され、合成して作った corisin および corisin 類似ペプチドで処置しても、同様にアポトーシスが誘発されることが分かった。

次に、corisin に結合し活性を阻害するモノクローナル抗体を作製し、抗体の有無で肺胞上皮細胞株(A549 細胞)を corisin、corisin 類似ペプチド、*S. nepalensis* および *S. haemolyticus* の培養上清により処置したところ、抗 corisin モノクローナル抗体の存在下ではアポトーシスが抑制されることが分かった。

③細菌由来ペプチドが急性肺障害を誘発する。

マウスの気道内に corisin を投与したところ、肺胞上皮細胞のアポトーシスの増加、血液中・肺組織中の肺障害マーカーの上昇、肺 CT (computed tomography)画像の悪化を認め、急性肺障害が起こることが分かった。またブレオマイシン投与による肺障害のマウスにおいて、急性期に血液中の corisin 濃度が上昇していることが分かった。

④細菌由来ペプチドを抑制することにより急性肺障害の病態が改善する

corisin の気道内投与、LPS(リポポリサッカライド)の気道内投与、およびブレオマイシン皮下投与による複数の急性肺障害マウスモデルを用いて、モノクローナル抗 corisin 抗体の治療効果を検討したところ、いずれの急性肺障害モデルにおいても、モノクローナル抗 corisin 抗体により治療したマウスで急性肺障害が改善することが分かった。

【研究の成果】

急性肺障害は治療法が確立されておらず、致死率の高い重篤な疾患です。本研究は細菌叢由来のペプチドが急性肺障害の病態に関わり、それを標的にしたモノクローナル抗体が急性肺障害の病態を改善することを明らかにしました。近年、細菌叢の違いが様々な病気関連することが報告されていますが、細菌叢が病態に関与する詳細なメカニズムを明らかにしたものはありませんでした。本研究は細菌叢の違いが単なる現象にとどまらず、直接的に急性肺障害の病態を引き起こす機序となりえることを証明したという意味で、意義のある研究成果と考えられます。本研究が、急性肺障害の根本的な治療方法の開発につながることを期待されます。

【用語解説】

アポトーシス: プログラム細胞死とも呼ばれる細胞死の一種である。

線維化: 臓器にコラーゲンなどの物質が沈着し、臓器の硬化とともにその機能が失われた状態。

特発性肺線維症: 原因不明の肺に高度な線維化をきたす致死的な疾患。経過中に急激な呼吸状態の悪化をきたすことがあり、急性増悪と呼ばれる。

トランスグリコシラーゼ: 細菌が持つ酵素の一種。

ペプチド: アミノ酸が数個～数十個、短い鎖状に結合したもので、生理活性作用を持つ。

モノクローナル抗体: 単一の抗体産生細胞に由来するクローンから作られている抗体のこと。抗原上の特定のエピトープに特異的に結合することができるため、様々な治療薬として使用されている。

【論文情報】

題目: Inhibition of Lung Microbiota-derived Proapoptotic Peptides Ameliorate Acute Exacerbation of Pulmonary Fibrosis

三重大学大学院医学系研究科 免疫学講座

著者 Corina N. D' Alessandro-Gabazza, Taro Yasuma, Tetsu Kobayashi, Masaaki Toda, Ahmed M. Abdel-Hamid, Hajime Fujimoto, Osamu Hataji, Hiroki Nakahara, Atsuro Takeshita, Kota Nishihama, Tomohito Okano, Haruko Saiki, Yuko Okano, Atsushi Tomaru, Valeria Fridman D' Alessandro, 1 Miyako Shiraishi, 3 Akira Mizoguchi, 8 Ryoichi Ono, 9 Junpei Ohtsuka, Masayuki Fukumura, Tetsuya Nosaka, Xuenan Mi, Diwakar Shukla, Kensuke Kataoka, Yasuhiro Kondoh, Masaki Hirose, Toru Arai, Yoshikazu Inoue, Yutaka Yano, Roderick I. Mackie, Isaac Cann, and Esteban C. Gabazza.

雑誌: Nature communications

<本件に関するお問合せ>

三重大学大学院 医学系研究科 免疫学講座 安間 太郎

E-mail : t-yasuma0630@med.mie-u.ac.jp

TEL : 059-231-5225 / 070-2248-2787

三重大学 企画総務部総務チーム広報室

E-mail : koho@ab.mie-u.ac.jp

TEL : 059-231-9789

