



TOHOKU
UNIVERSITY

平成29年2月8日

報道機関 各位

東北大学学際科学フロンティア研究所

免疫細胞がシリカ粒子を認識する機構を発見 シリカ粉じん暴露による肺炎発症機構の一端を解明

【概要】

東北大学学際科学フロンティア研究所の中山勝文准教授の研究グループは、同大学院工学研究科の森本展行准教授、同大学院情報科学研究科の木下賢吾教授、およびサイクロトロン・ラジオアイソトープセンターの田代学教授の研究グループとの異分野融合共同研究により、シリカ（二酸化ケイ素）粒子を認識する受容体を発見しました。

シリカは地殻の6割を占める地球上で最も多い化合物の一つであり、その粉塵微小粒子を大量に吸い込むと数年に渡って肺の慢性的な炎症が起き、塵肺と呼ばれる重篤な肺疾患が発症します。その炎症機構として、シリカ粒子が体内に入るとマクロファージ^{*1}という免疫細胞がそれを捕食しIL-1 β などの炎症性サイトカイン^{*2}を放出することが引き金となることが判っていました。しかしながら、どのようにマクロファージがシリカ粒子を取り込むのかは不明でした。

今回の成果により、マクロファージ上に発現するスカベンジャー受容体クラスBメンバー1（SR-B1）がシリカ粒子を認識することが明らかとなりました。本研究は粉塵微小粒子が引き起こす炎症性疾患の病態解明に貢献することが期待されます。

この成果は2017年1月31日（日本時間2月1日午前2時）に米国科学雑誌「Cell Reports」の電子版に掲載されました。本研究は、文部科学省研究費補助金、日本医療研究開発機構（AMED）創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業、公益財団法人 内藤記念科学振興財団、公益財団法人 住友財団の支援を受けて行われました。

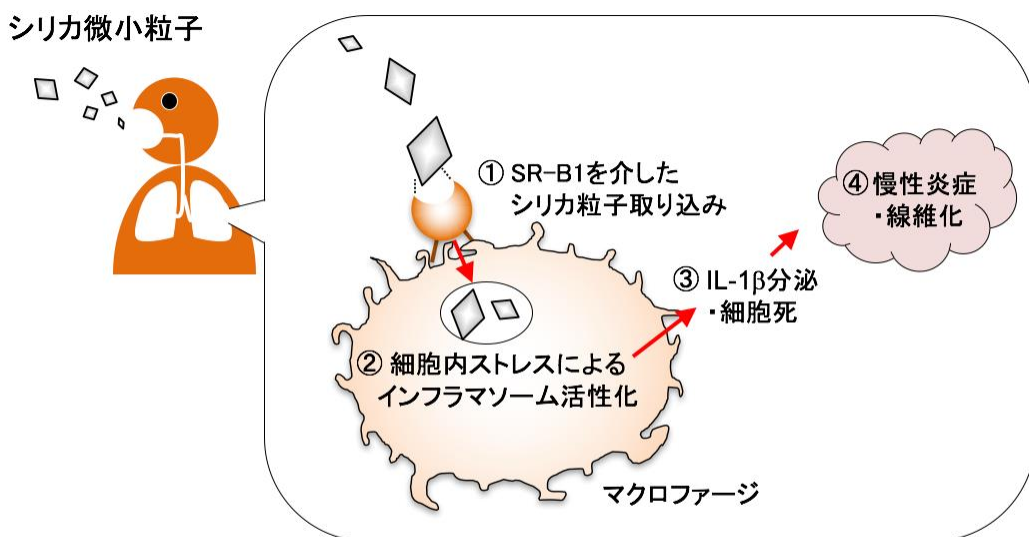
【研究内容】

シリカの構造は結晶（クリスタル）と非晶質（アモルファス）に大きく2つに分類され、結晶シリカの微小粒子はアスベストと同様に塵肺を引き起こす危険物質ですが、非晶質シリカ粒子は安全であり化粧品や医薬品にも含まれています。しかしながら非晶質シリカであってもその粒子径が100ナノメートル以下のナノ粒子^{*3}は炎症を引き起こすことが最近の動物実験から明らかになっています。シリカ微小粒子は体内に入るとマクロファージという免疫細胞が認識して細胞内に取り込みます。本来マクロファージは体内に侵入した細菌を捕食するなどして生体防御に重要な役割を担っています。しかし結晶シリカ粒子や非晶

質シリカナノ粒子を取り込んだマクロファージはストレスを感じ、NLRP3 インフラマソーム^{*4}の活性化を介して IL-1 β などの炎症性サイトカインを分泌し炎症を引き起こすことが判っていました。

しかしながらマクロファージがどのようにシリカ粒子を取り込むのかよく判っていなかったため、本研究ではシリカ粒子と結合するマクロファージ受容体を発現クローニング法^{*5}により探索しました。その結果、スカベンジャー受容体クラス B メンバー1 (SR-B1) が結晶と非晶質の両シリカ粒子に結合することが判りました。この結合様式を詳細に調べるためにホモロジーモデリング法^{*6}により SR-B1 タンパク質の予測立体構造を作り、シリカ粒子との結合部位を決定しました。また SR-B1 とシリカ粒子の結合を阻害するモノクローナル抗体^{*7}を作り、その抗体を用いて SR-B1 の機能を調べたところ、実際にマクロファージによるシリカ粒子の取り込みに SR-B1 の関与していることが判りました。抗体によってシリカ粒子取り込み量を抑えるとマクロファージのストレス (インフラマソームの活性化) も低減され、IL-1 β の分泌も抑制されました。マウスを使った実験で、シリカ粒子を気管内に投与すると肺炎が発症しますが、このとき抗体を投与することによってその肺炎を軽減することが出来ました。

塵肺などの慢性炎症による線維化が起きる病態については未だに不明な点が多く残されており、効果的な治療法もありません。本研究結果から、塵肺が起きる初期において、マクロファージが SR-B1 を使ってシリカ粒子を認識し、それを細胞内に取り込むことによって炎症を惹起する可能性があることが示唆されました。しかしながら解析を進めていくと SR-B1 以外の未知のシリカ受容体が存在することも判ってきました。またシリカだけでなく PM2.5 といった大気汚染微小粒子やアスベストを吸い込んだ場合においても同様にマクロファージがそれら粒子を捕食し、炎症を引き起こすと考えられます。しかしながら、それらの取り込み機構は依然不明であり、これらの全容解明に向けてさらなる研究が必要です。



体内に入ったシリカ粒子はマクロファージによって取り込まれ、マクロファージからのIL-1 β 分泌などにより炎症を引き起こす。スカベンジャー受容体クラスBメンバー1 (SR-B1) はマクロファージ細胞表面上に発現しシリカ粒子の認識に関わる。

【用語解説】

^{*1} マクロファージ

免疫細胞の一つで、体内に侵入した細菌や体内で発生した変性物を捕食するなどして生体防御に重要な役割を担う。一方、過剰な炎症を引き起こし病気の発症に関わることもある。

*2 炎症性サイトカイン

免疫細胞から産生される液性因子で炎症を誘発する。

*3 ナノ粒子

直径が1~100 ナノメートル（髪の毛の太さのおよそ10万分の1程度の大きさ）の極小粒子であり、工学や医学など様々な分野で研究・利用が進められている。

*4 NLRP3 インフラマソーム

さまざまな細胞内ストレスによって形成される炎症惹起タンパク質複合体であり、これによってIL-1 β が分泌される。

*5 発現クローニング法

遺伝子を細胞に発現させ、細胞機能などを指標に遺伝子を選別する方法

*6 ホモロジーモデリング法

既に判っている類似のタンパク質の立体構造を鋳型として、構造の判らないタンパク質の立体構造をコンピューターで予測する方法

*7 モノクローナル抗体

単一の抗体産生細胞が作る種類の抗体

【論文題目】

Title: SR-B1 is a Silica Receptor that Mediates Canonical Inflammasome Activation.

Authors: Misato Tsugita, Nobuyuki Morimoto, Manabu Tashiro, Kengo Kinoshita, and Masafumi Nakayama

「SR-B1 はインフラマソームの活性化に関与するシリカ受容体である」

掲載誌: *Cell Reports*

【著者】

東北大学学際科学フロンティア研究所

継田美里（技術補佐員）、中山勝文（准教授）

東北大学大学院工学研究科

森本展行（准教授）

東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター

田代学（教授）

東北大学大学院情報科学研究科・東北メディカル・メガバンク機構

木下賢吾（教授）

【お問い合わせ先】

(研究に関して)

東北大学学際科学フロンティア研究所

新領域創成研究部

准教授 中山 勝文 (なかやま まさふみ)

電話 : 022-795-5259

E-mail : mnakayama@fris.tohoku.ac.jp

(報道に関して)

東北大学学際科学フロンティア研究所

企画部 URA

特任准教授 鈴木 一行 (すずき かずゆき)

電話 : 022-795-4353

E-mail : suzukik@fris.tohoku.ac.jp