

# 炎症の収束に関わる細胞と脂質性メディエーターの機能解析

東京大学大学院 薬学系研究科 衛生化学教室

有田 誠

## 1. はじめに

生体にとって一度誘発された炎症反応は適切に収束されなければならず、この制御機構が破綻すると慢性炎症や組織傷害を伴う病態（関節炎、動脈硬化、喘息、癌など）へと発展してしまう。収束過程においては、炎症部位でアポトーシス細胞や組織屑がマクロファージによって取り込まれクリアランスされる。さらに、異物を貪食した細胞および浮腫は、リンパ管を介したドレナージによって炎症組織から除去される。これまで炎症の収束過程は単に起炎反応の減弱化と考えられていたため、その分子機構はほとんど解析されてこなかった。そこで本研究では、炎症の収束過程においてどのような制御機構が存在するのかを明らかにする目的で、収束期の炎症部位にどのような細胞や脂質メディエーターが存在するのかについて包括的な解析を行った。

## 2. 方法

マウスはC57BL/6系統を用い、急性炎症モデルとしてザイモザン誘導型腹膜炎モデルを用いた。脂質メディエーターの解析は、三連四重極型質量分析計4000QTrap(Applied Biosystems)とUPLC(Waters)の組み合わせで、高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー(LC-MS/MS)を用いて行った。経時的に炎症巣に集積する細胞については、FACSCalibur(BD Biosciences)を用いて解析を行った。

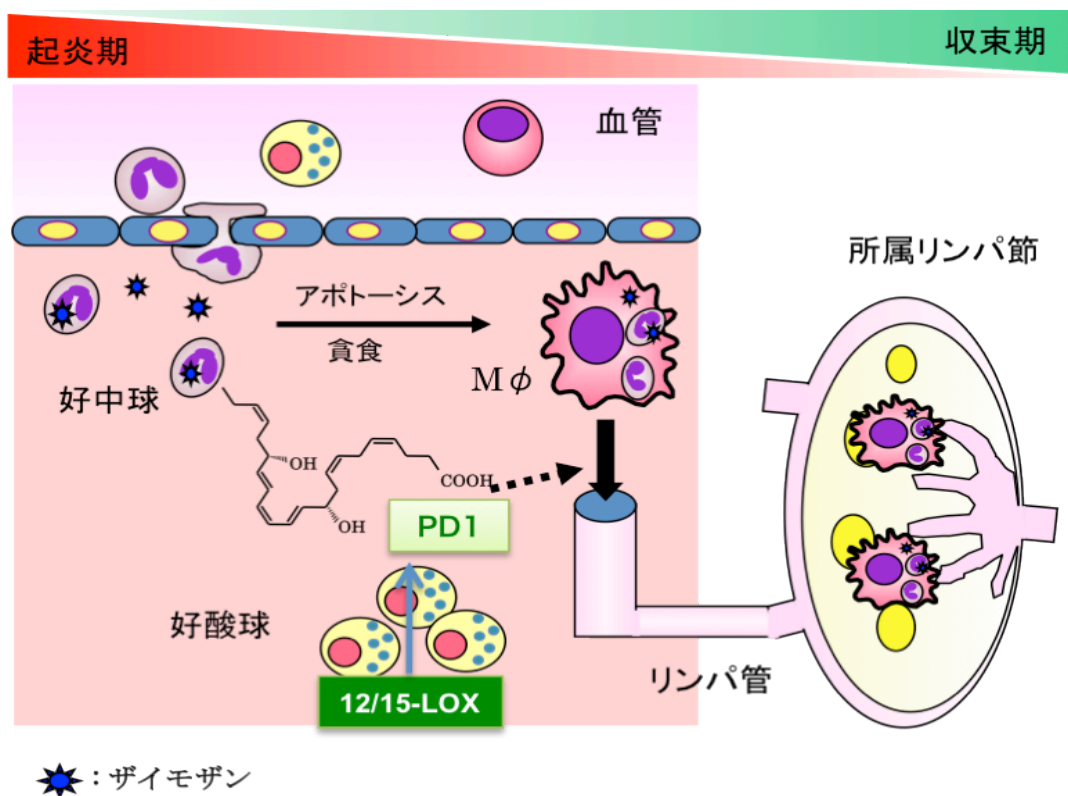
## 3. 結果 研究成果

### 3-1. 急性腹膜炎における脂質メディエーターのクラススイッチ

酵母ザイモザンで惹起したマウス急性腹膜炎の炎症局所から経時的に炎症浸出液を採取し、脂肪酸フラクションを固相抽出で調製し、高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー(LC-MS/MS)によるメタボローム解析を行った。その結果、シクロオキシゲナーゼ、リポキシゲナーゼなどの脂肪酸代謝酵素の産物が、急性炎症の進行に伴いそれぞれ特徴的な挙動を示すことが明らかになった。とくに12/15-リポキシゲナーゼ(12/15-LOX)によって産生される一連の代謝物が炎症の開始とともに減少し、収束期にかけて再び増加するといったユニークなパターンを示し、その中にはドコサヘキサエン酸(DHA)由来の抗炎症性メディエーター、プロテクチンD1(PD1)が含まれていた。この結果から、12/15-LOXを発現してPD1を産生する何らかの細胞が、収束期に炎症部位に集積している可能性が考えられ、次にそのような細胞の探索を行った。

### 3-2. 炎症の収束期に出現する細胞の同定と機能解析

ザイモザンを投与後、経時的に炎症巣に集積する細胞をフローサイトメトリーで解析した。その結果、腹膜炎の収束期に特徴的に現れるPD1産生細胞 (F4/80<sup>+</sup>R123<sup>lo</sup>細胞) を特定し、これが好酸球であることを明らかにした (FASEB J. in press)。すなわち、好酸球が抗炎症性メディエーターPD1の産生を介して炎症の収束に関わる可能性が浮上した。そこで、抗インターロイキン5 (IL-5) モノクローナル抗体を用いて好酸球を除去すると、炎症の収束の明らかな遅延が認められた。なお、炎症の収束は、(1) 炎症巣に残存する好中球の数、(2) 異物を取り込んだ貪食細胞の所属リンパ節への移行、を指標に評価した。さらにこの炎症収束の遅延は、外から好酸球を補うことで回復したが、この効果はPD1を産生できない好酸球 (12/15-LOX欠損) では認められなかった。さらにPD1の直接投与でも炎症の収束はほぼ完全に回復した。以上の結果から、炎症の収束期に現れる好酸球は、PD1など12/15-LOX由来の抗炎症性メディエーターの産生を介して周囲の細胞に作用し、炎症が速やかに収束する環境を整えていると考えられた (下図)。



### 4. 考察 まとめ

本研究で明らかになった炎症収束期の好酸球を起点として、今後さらに炎症収束のメカニズムが分子レベルで解明されることが期待される。また、本研究で開発された基盤技術であるLC-MS/MSを用いた脂肪酸代謝物の包括的メタボローム解析システムは、生体内に微量かつ一過性にしか存在しない脂肪酸代謝物を高感度に測定するための方法として、今後広く病態代謝研究に適用されることが期待される。

5. 発表論文、参考文献

1. Yamada, T., Tani, Y., Nakanishi, H., Taguchi, R., \*Arita, M., Arai, H.  
Eosinophils promote resolution of acute peritonitis by producing pro-resolving mediators in mice. *FASEB J.* in press (\*corresponding author)