

2021年1月29日

新潟大学

## 肺炎球菌感染時に、免疫分子 HLA クラス II が 分解されることを明らかにしました － 新たな肺炎治療法の開発につながる可能性 －

新潟大学大学院医歯学総合研究科微生物感染症学分野の土門久哲准教授と寺尾豊教授らを中心とした研究チームは、細菌性肺炎において感染者の免疫能が低下するメカニズムを明らかにしました。本研究を基盤とし、肺炎治療法の開発につながる可能性が考えられます。

本研究成果は、英国科学誌「Scientific Reports」に2021年1月28日19時(日本時間)に電子公開されました。

### 【本研究成果のポイント】

- 肺炎球菌に感染すると、肺組織に好中球（免疫細胞）が大量に集積する。
- 次いで、肺炎球菌が好中球を破壊し、内部のエラスターゼ酵素を細胞外へ漏れ出させる。
- そして、エラスターゼが、免疫のキーとなる HLA クラス II 分子を分解する。
- エラスターゼが HLA クラス II 分解することで免疫を減弱させ、肺炎を重症化させる可能性が示唆された。

### 1. 研究の背景

肺炎および誤嚥性肺炎は、わが国の死因のそれぞれ5位と6位を占め、合計すると年間約14万人がこれらの疾患で亡くなっています(2019年)。肺炎による死亡率は高齢者ほど高く、死亡者の95%を65歳以上が占めます。超高齢社会を迎えた今日において、肺炎を予防・治療することは重要な課題です。

主な肺炎の原因菌である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、菌を取り込んで分解処理をします。一方、肺炎球菌は毒素を放出することで、好中球の細胞膜を融解し、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、細菌など異物の分解・消化に関与する生体防御因子ですが、本酵素が過剰に分泌されると、肺組織さえも傷害されてしまうことを明らかにしてきました。一方で、エラスターゼが肺炎患者の免疫能に及ぼす影響は明らかになっていませんでした。

## II. 研究の概要

免疫細胞の 1 つであるマクロファージは、細菌など異物を取り込んで分解処理した後、分解産物(ペプチド)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応答が起きます。本研究では、好中球から漏れ出たエラスターゼが、マクロファージの HLA クラス II に及ぼす作用について解析しました。その結果、エラスターゼは HLA クラス II 分子を分解し、マクロファージにおける同分子の発現量を低下させることが判明しました(図 1)。

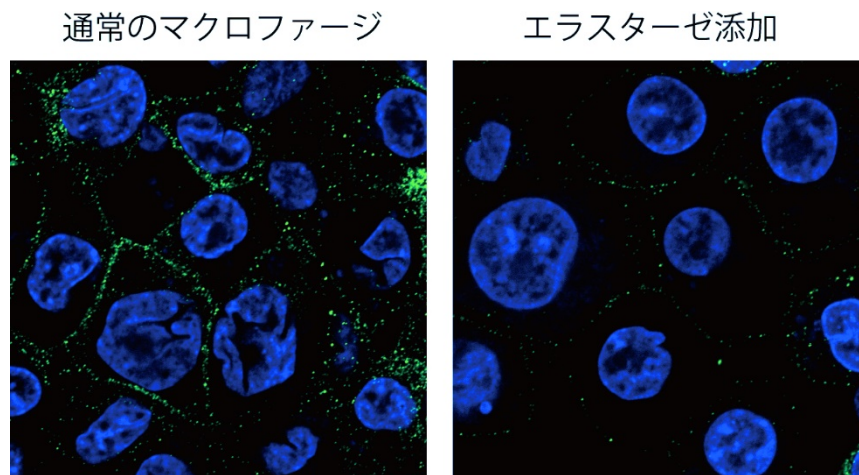


図 1. マクロファージにエラスターゼを添加した際の HLA クラス II 発現 (緑)

さらに、肺炎を誘導したマウスにおいて、分解された MHC クラス II 分子(注マウスにおける HLA クラス II 分子の名称)が肺胞中に流れ出すことを明らかにしました(図 2)。また、この現象はエラスターゼ阻害剤を投与することにより、抑制されました。

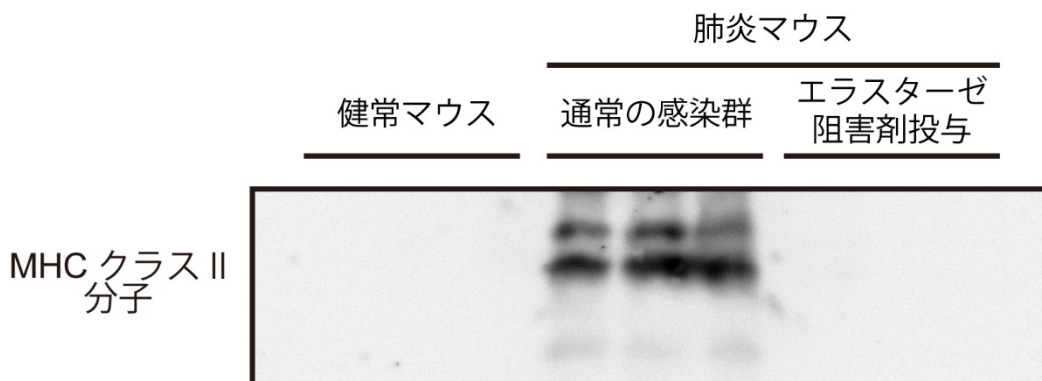


図 2. 肺胞洗浄液中の MHC クラス II 発現 (黒バンド)

## III. 今後の展開

肺炎球菌は、好中球の細胞死とエラスターゼの漏出を経て免疫能を抑制し感染拡大をします。今後は、これら各ステップに対する阻害薬を探索し、肺炎の新たな治療法の発見に向けて研究を行っていきます。肺炎に対する年間の国民医療費は 3,000 億円以上と試算されています。肺炎研究により将来的な医療費の削減はもちろん、患者さんの症状軽減にも寄与し、社会的な貢献を果たすことを目標としています。

#### IV. 研究成果の公表

本研究は、新潟大学大学院医歯学総合研究科微生物感染症学分野の寺尾豊教授研究室および岡山大学大学院医歯薬学総合研究科分子生物学分野の垣内力教授研究室による共同研究として行われました。本研究成果は、英国科学誌「Scientific Reports」に2021年1月28日19時(日本時間)に電子公開されました。

論文タイトル: Proteolytic cleavage of HLA class II by human neutrophil elastase in pneumococcal pneumonia

著者: Hisanori Domon, Tomoki Maekawa, Toshihito Isono, Kazuyuki Furuta, Chikara Kaito, Yutaka Terao

doi: 10.1038/s41598-021-82212-5

#### 本件に関するお問い合わせ先

新潟大学 大学院医歯学総合研究科 (歯学系)  
微生物感染症学分野  
准教授 土門 久哲 (どもん ひさのり)  
E-mail: [hisa-domon@dent.niigata-u.ac.jp](mailto:hisa-domon@dent.niigata-u.ac.jp)