

# カルジオリピンは悪い脂質？新しい肺炎発症機構の発見

東北大学大学院薬学研究科博士課程後期2年 可野 邦行

## Dynamic regulation of cardiolipin by the lipid pump Atp8b1 determines the severity of lung injury in experimental pneumonia

Nancy B Ray, Lakshmi Durairaj, Bill B Chen *et al.*,

*Nature Medicine*, 16 (10), 1120-1127 (2010)

肺炎は肺の急性炎症であり、感染症における主要な死亡原因である。なかでも細菌性肺炎は肺炎球菌などの細菌感染によって引き起こされ、高齢者や術後患者が感染した場合に高い致死率を示す。これまでに細菌性肺炎において様々なサイトカインや炎症性メディエーターの関与が報告されてきたが、どのようなメカニズムで肺が損傷を受けるのかについての理解は十分ではなかった。その結果、肺炎治療は原因菌に対する抗生物質に大きく依存している現状である。しかし安易な抗生剤の使用は耐性菌の発生といった問題点を孕んでいる。本論文で Ray らは、細菌性肺炎の病態形成メカニズムにおけるカルジオリピンの関与を新たに提唱した。

カルジオリピンはリン脂質の一種であり、主にミトコンドリア膜や細菌の細胞膜に豊富に含まれる。Ray らは細菌性肺炎患者の気管吸引物の性状解析を行う過程で、このカルジオリピンが顕著に増加していることを見出し、この現象がマウス肺炎モデルでも再現されることを明らかにした。カルジオリピンをマウスに気管内投与すると肺サーファクタントの障害によって著しい呼吸機能の低下が生じるほか、上皮細胞のアポトーシス・サイトカイン産生が誘導されることから、肺炎患者の肺胞中で増加したカルジオリピンが病態悪化に寄与する可能性が示唆された。

通常、健常人の肺胞中にカルジオリピンはごくわずかにしか存在しないため、上記のような有害な作用は示さない。それではカルジオリピンの存在量はどのようにコントロールされているのだろうか？Ray らはこの疑問を解く手がかりとして、肺炎が重症化しやすい患者においてリン脂質ポンプの一種である ATP8b1 に変異を持つ者が多い点に着目した。ATP8b1 は Type4 P-type ATPase であり、これまでにいくつかのリン脂質を脂質二重膜の外側から内側へ転移することが報告されていることから、筆者らはこの ATP8b1 がカルジオリピンを細胞外から細胞内へ輸送することで、その細胞外量の調節を担う分子であろうという仮説をたてて解析を行った。その結果、培養細胞に対して ATP8b1 の発現レベルを変動させるとカルジオリピンの細胞内取り込み量が増加することが明らかとなった。また、肺や気管で ATP8b1 を過剰発現させたマウスは、肺胞液中のカルジオリピン量が減少しており、これによって肺炎モデ

ルにおける肺機能と生存率が有意に改善された。一方、ヒトと同様の変異型 ATP8b1 を持つマウスはカルジオリピン量が増加し、細菌性肺炎の症状が悪化しやすかった。

更に筆者らは ATP8b1 のアミノ酸欠損変異体を用いた解析から、カルジオリピン結合ドメインのリコンビナント蛋白 (CBD 蛋白) を作製する事に成功している。重要な点は、この CBD 蛋白をマウスに投与することで、肺炎の各症状が緩和されることであるが、そのメカニズムについては若干疑問が残った。特に CBD 蛋白と結合したカルジオリピンのサーファクタント障害活性は評価されるべきであろう。また CBD 蛋白は、カルジオリピンだけでなく他のいくつかのリン脂質とも結合能を有するため、念のためこれらの作用に対するコントロール実験も必要と感じた。

本研究によって、肺炎の病態形成に対するカルジオリピンの関与が新たに明らかとなった。またカルジオリピンは肺炎のみならず、ARDS 等の肺障害疾患でも増加することが報告されており、こういった疾患に対しても病理的寄与があるのかもしれない。一方で、健康人の肺サーファクタント中にもカルジオリピンが少ないながら数%の割合で存在しているため、何らかの生理的意義を有している可能性も留意しなければならないだろう。この点については、肺胞特異的 Atp8b1 過剰発現マウスや健康マウスに対する CBD 蛋白の長期投与による解析がヒントとなるのではないだろうか。本研究におけるもう一つの重要な発見はカルジオリピンの調節機構である。通常肺胞中では上皮細胞上の Atp8b1 がカルジオリピンと結合し、積極的に細胞内へ取り込んでいるらしい。筆者らは補足データとして、インフルエンザ菌感染によって Atp8b1 のユビキチン化・分解が起こることを示しており、その結果、肺胞中のカルジオリピンバランスが崩れると考えられる。なぜ Atp8b1 が分解されるのかについては考察されていなかったが、細菌が自身の利益のために積極的に起こしている現象なのかを含め、そのメカニズムは非常に興味深い点であった。以上の知見を臨床の場で応用する場合は、抗カルジオリピン抗体やカルジオリピン結合能を有する低分子化合物の経口吸入が考えられるであろう。これによって従来の抗生物質に依存する治療の問題点が改善される可能性があり、こういった化合物の探索が望まれる。

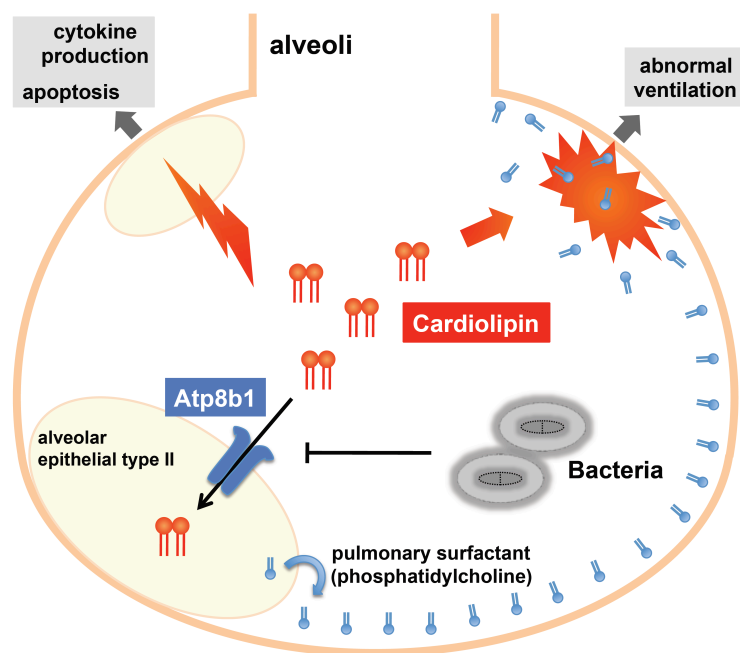


Figure. 本論文で明らかになったことのまとめ