

本当はコワイ慢性炎症

巻頭インタビュー

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学（第三内科）教授

小川佳宏

構成●飯塚りえ *composition by Rie Iizuka*

イラストレーション●小湊好治 *illustration by Koji Kominato*

病気のきっかけとなる 慢性化した脂肪細胞の炎症

慢性炎症があらゆる病態の元となっていることが言われつつあるが、炎症はそもそも恒常性維持のために重要な生体反応であるため、概念が漠然としていて確かな定義がなされずにいた。しかし各分野での研究が進み、メカニズムが徐々に解き明かされつつある。脂肪細胞の慢性炎症が引き金となる生活習慣病の効果的な予防法など、期待は大きい。

慢性炎症という状態が、生活習慣病はじめ多くの疾病の基盤になっているのではないかと注目されています。しかし「慢性」の炎症がいったいどのような状態なのか、実はまだ明確ではありません。

というのも、慢性炎症は、ひとつの現象であって、「ホルモン」や「インスリン」といった単体の分子を指すものではありません。あるいは、「がん」などの具体的な病気を指すものでもありません。組織における形態学的な側面もあり、時間の経過に伴う変化もあります。一口に炎症と言っても、その現象のどこを切り取るかによって、状態も、そのときに関連する細胞も、サイトカインなど関連する物質も変わってきます。結果的に、慢性炎症に対して共通のイメージを持つことが難しい

のです。慢性炎症が、とらえどころがないと言われる所以です。

炎症は恒常性維持のメカニズム

慢性炎症というからには「炎症が慢性化したもの」ととらえられると思いますが、では、そもそも炎症とは何か、まずそれを理解しなくてはなりません。

炎症は、たとえば細菌やウイルスが体内に侵入したときに、免疫系が作動して起こります。急性がほとんどですが、自然免疫系のToll様受容体(TLR)やC型レクチンなどの病原体センサーが活性化されると炎症性のサイトカインが産生されます。これに引き続き細胞死が誘導され、線維芽細胞による組織のリモデリングやマクロファージによる貪食などが起こります。

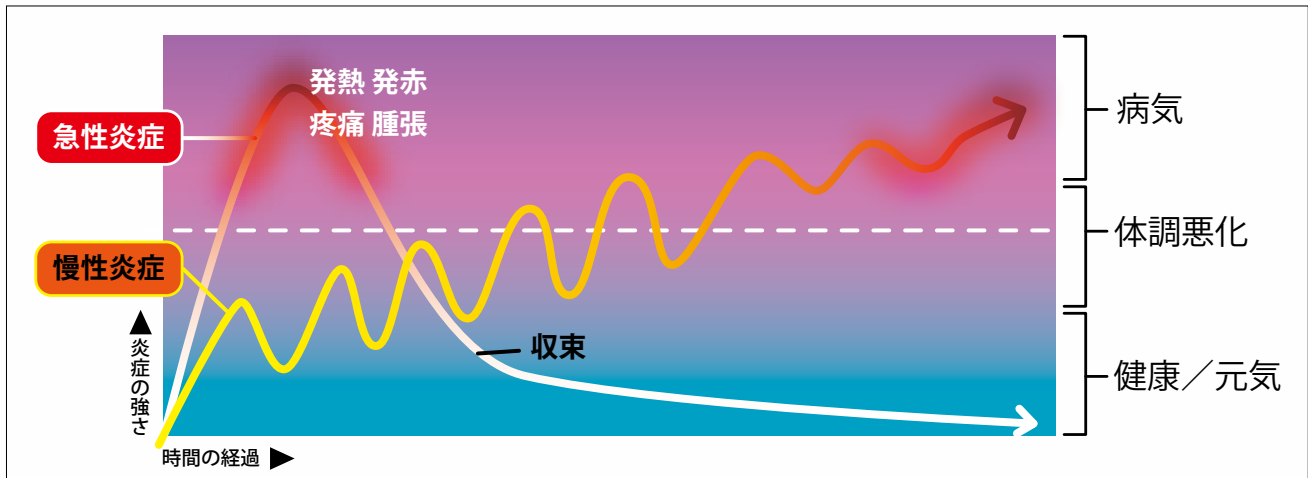
つまり、炎症は急性のものも含めて身体の適応反応であり、生体の恒常性維持のために最も大切なメカニズムの一つなのです。

実際、古代ローマの時代にすでに、セルサスという医者が、炎症反応に注目していました。それだけ、生体における非常に基本的な反応だということができません。彼は、炎症に関して発赤、発熱、腫脹、疼痛という4徴候を挙げています。その後、ガレンという医学者が組織の機能不全を追加して、炎症の5徴候としました。これは、現在でも急性炎症の最も典型的な状態

小川佳宏(おがわ・よしひろ)
1987年京都大学医学部卒業。
93年同大学院医学研究科修了(内科系)。2003年東京医科歯科大学難治疾患研究所分子代謝学分野教授(～12年3月)。11年東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子内分分泌代謝学分野教授(～17年3月)。科学技術振興機構(JST)CREST研究代表者(兼任)、日本医療研究開発機構(AMED)CREST研究代表者(兼任)。16年より現職。17年東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子細胞代謝学分野教授(兼任)。第16回杉田玄白賞など受賞歴多数。



図1 炎症の概念



炎症は、生命現象として常に体内で起こっている。急性では、閾値を超えたときに熱や痛みを伴う炎症となり、細胞の修復などを経て収束に向かう。閾値を出ない程度の弱い炎症が体内で続いている、いわば炎がくすぶっているような状態が持続することを慢性炎症という。慢性炎症が続くことで、将来的に生活習慣病が起きる。炎症として閾値を超えるかどうかは(図の点線)、年齢、喫煙、疲労、肥満等、さまざまなファクターが関係し、閾値自体も変動するため、数値化して慢性炎症を定義するのは難しい。

として挙げられています。

そして炎症には急性だけでなく、慢性のものもあるのです。そうした概念が登場したのは、さまざまな疾病の背景に慢性炎症が関連することが見えてきたからです。

「炎症はつかみどころがない」

たとえば、先に触れた自然免疫系の病原体センサーは、以前は外因性の病原体などにより活性化されるものと考えられてきました。しかし、その後の研究からストレスを受けた細胞から放出される細胞構成成分(内因性リガンド)によりセンサーが活性化されることによって炎症を生じることがわかっています。その結果として細胞に損傷、浸潤が起こってやがて細胞死、機能不全に至ります。

また、活性酸素やフリーラジカルによって変性した酸化LDLやアミロイドβがToll様受容体を刺激して動脈硬化、アルツハイマーといった疾病につながるということも言われています。

慢性炎症にも、結核菌のような外因性のものもあります。しかし、内因性のリガンドでもすぐに処理できないと炎症が慢性化することになるでしょう。

慢性、急性にかかわらず、炎症はどの臓器でも起こりうるのですが、そのプロセスにおいて白血球やマクロファージが作用するタイミングも、産生されるサ

イトカインも臓器ごとに異なっています。考えてみれば、脳には神経細胞があり、肝臓には肝実質細胞(肝細胞)があり、脂肪組織には脂肪細胞という実質細胞があり、臓器によって細胞が異なるのですから、同じ刺激、同じウイルス、同じストレスに対しても、反応が異なるのは、当然のことと言えます。さらに言えば、同じヒトの肝臓でも、異なるストレスの場合、ホスト側の性別、年齢、喫煙の有無など、あらゆる要素で反応が変わります。しかも、炎症は発生から進行して収束する方向に時々刻々と変化していますが、観察できるのはある地点のスナップショットになり、どのフェーズを見るかによっても炎症の見え方が変わってしまいます。こうした側面からも「炎症はつかみどころがない」のです。

慢性炎症は、文字通り「慢性的な」炎症ですが、炎症が持続していることが表面化しないことが多く、急性炎症以上に理解が難しいのです。

本来、炎症は、何らかの理由で細胞が傷ついたときに起き、その細胞が除去され、置換されて、何事もなかったかのように収束していきます。しかし、生体の状態によっては、このような形で炎症が収束せず、同じ刺激を受けてもうまく処理できないという事態が起こるのです(図1)。

発熱を例に取りましょう。子どもが風邪を引くと、一気に高い熱を出すことがあります。外から入ってき

たウイルスに対応するため、一時的に大きなエネルギーが使われるので、それに伴って熱が起きるのです。そしてウイルスが除去されれば、それ以前の状態に戻ります。ところが、加齢などによっていわゆる「免疫力が落ちている」状態では、ウイルスに侵入されても免疫系の機能が十分に機能せず、そのため激しい炎症が起きず、ウイルスを完全に除去することもできません。臓器の局所では、ストレスに対して完璧に適応し終わっていないような状況がずらずと続いています。本人は熱や痛みを感じることがないという、くすぶっているような状態です。

炎症の鍵をにぎる間質細胞

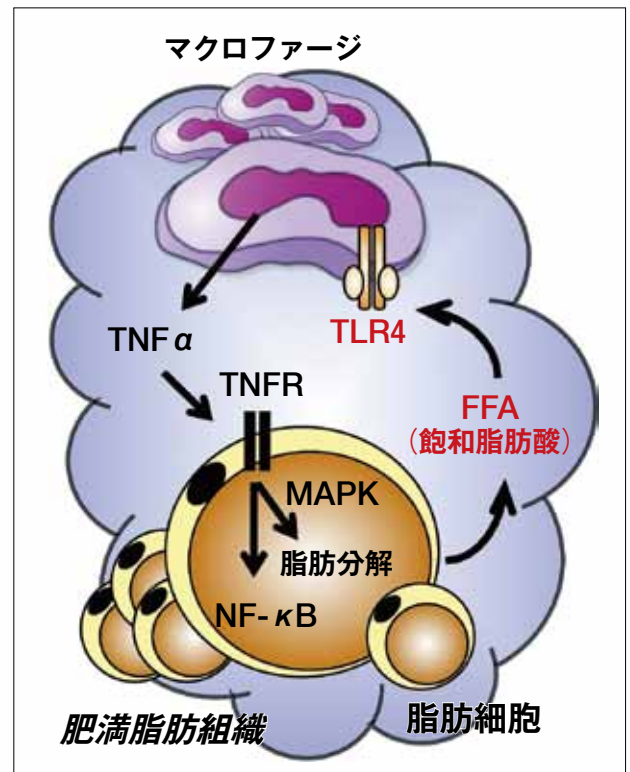
では、どのように慢性炎症に至るのでしょうか。

実質細胞はたとえば、臓器の機能を担う細胞です。脂肪組織には、脂肪を蓄えるという機能があり、それを担うのが実質細胞である脂肪細胞です。同様に糖や脂質の代謝をするのが肝臓の働きだとしたら、それを実質的に担うのは肝細胞です。それに対して実質細胞の周囲にあって、臓器の機能を担わない、間質細胞があります。間質細胞には、好中球や樹状細胞、マクロファージなどいわゆる白血球といった免疫系の働きをする細胞や毛細血管を構成する血管内皮細胞、組織の修復をする線維芽細胞などがあります。

これら間質細胞は、炎症を考える上で鍵となります。これまで、ヒトの疾病を論じるとき、臓器ごとに見る、つまりは実質細胞のみに着目する傾向がありました。しかし炎症、特に慢性炎症においては、新たな血管が形成される現象(血管新生)があり、その際、多くの免疫細胞が出入りして臓器の機能不全が起きることから、間質細胞の存在を無視することはできません。実質細胞と間質細胞はお互いにやりとりをしていて、複雑な相互作用があるのです。しかも間質細胞でも、たとえばマクロファージには、脂肪組織のマクロファージや肝臓のクッパー細胞、脳のマイクログリアがあるなど、臓器ごとの特性があります。さらにマクロファージには炎症を促進するM1型、炎症を抑制するM2型があり、リンパ球ではTやBといった型があります。

実質細胞と間質細胞の相互作用における炎症メディエーターは、サイトカイン、ケモカイン、エイコサノ

図2 脂肪組織のリモデリング



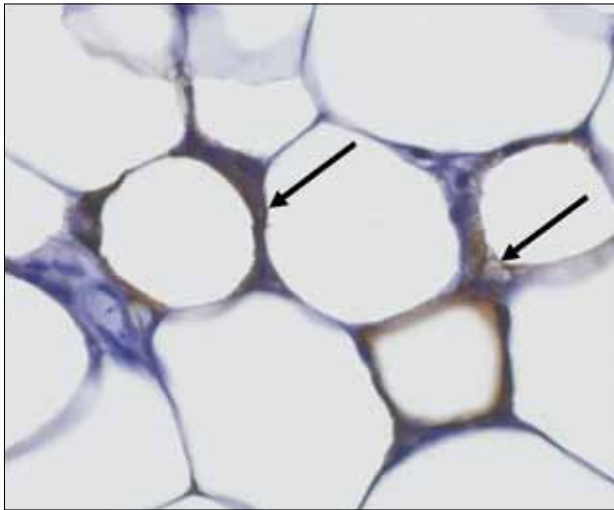
肥満の脂肪組織では、マクロファージに由来するTNF α が主にNF- κ B経路を介して脂肪細胞の炎症性サイトカイン産生を誘導。同時にMAPK経路を介して脂肪分解を促進する。その結果、脂肪組織局所に飽和脂肪酸が過剰に放出され、それがTLR4を介してマクロファージを活性化し炎症を増幅するという悪循環が生じている。

イド、タンパク質分解酵素など、いくつか同定されていますが、特に最近、損傷した細胞や老化細胞からさまざまなサイトカインが放出される現象があり、これをSASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype、細胞老化関連分泌現象)と呼んでいます。実質細胞だけでなく、マクロファージやリンパ球、あるいは線維芽細胞などの間質細胞も炎症刺激を受け、細胞老化のような状態になるとSASP因子を産生することがわかっています。

図1のように、急性炎症は、発生後、一定期間を経て収束し、それ以前の状態に戻る現象です。しかし慢性炎症は、加齢であったり、喫煙であったりといった何らかのファクターが重なって炎症が収束せず、老化細胞が産生するSASP因子のような内的なリガンドに細胞が常にさらされている状態となります。これらが炎症、免疫などの細胞内シグナルに作用するだけでなく、小胞体ストレス、低酸素ストレス、酸化ストレスなど、多くのストレスを細胞に起こすこととなります。

本当はコワイ慢性炎症

肥満脂肪組織におけるCLS



肥満になった脂肪細胞をマクロファージが囲み、CLSが形成される。

慢性炎症下では、炎症が収束しないため、実質細胞と間質細胞間で、炎症を収束させるやりとりが常にあるような状態が続きます。臓器で実質細胞死が起きた場合、間質細胞が死んだ細胞を排除し、新しい細胞が再生するまでに、線維芽細胞などによって線維化、さらに言えば細胞外基質(細胞外マトリックス)が形成されます。炎症が収束するには、ここで細胞が再生して、細胞外基質は溶けるという過程を経なくてはなりません。このプロセスが正常に終わらず細胞の再生が間に合わないとなれば、細胞外マトリックスができて、その部位が線維化して広がり固まって肝硬変になったり、脂肪組織でも、ある種のリモデリングが起きるといわけです。

しかも、いったん線維化した組織は、しばしば元通りにはなりません。つまり不可逆的な慢性炎症の状態が続いてしまうのです。

炎症は避けるべき現象なのか

では、炎症は避けるべき現象なのでしょうか？

私たちは、炎症を抑えるものという認識を強く持っています。しかし、先に発熱の例を示したように、炎症はウイルスに対する適応反応や組織の修復のプロセスでもあり、一概にすべて抑えるべき現象ではないのです。

心筋梗塞では、大量の細胞死により細胞内物質が出ることによって強い炎症が起きます。好中球やマクロ

ファージは、この炎症に遊走され、壊死した細胞を貪食・処理し、線維芽細胞によって線維化が生じます。もし炎症がなければ線維芽細胞によるリモデリングも誘導されず、心臓は途端に破裂してしまいます。炎症は適応反応、恒常性維持機構の一つなのです。慢性炎症が問題なのは、炎症が適切に収束せず、がんや生活習慣病を招くということです。

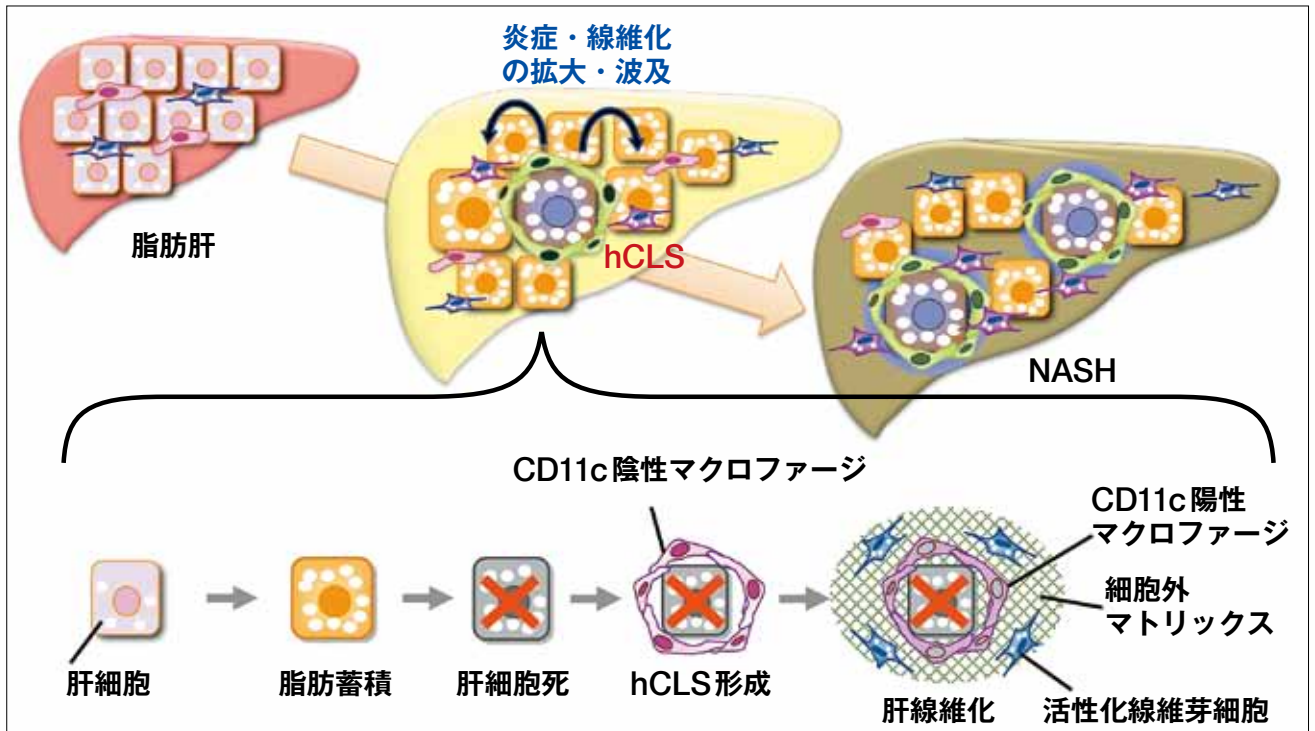
慢性炎症が、さまざまな生活習慣病の基本的な病態だという指摘は正しいのですが、そもそも生きるということ自体、外部からの刺激に対応しなくてはならないということです。食べ物を摂取しても、糖を取り過ぎる、脂質を取り過ぎる、細菌に触れる、ウイルスが入ってくる。あるいは、遺伝子に変化が起きて細胞が機能不全に陥ることがあれば、微小環境のホメオスタシスを維持するために、体の内外からの刺激に対応することが必要です。つまり炎症は、ほとんどすべての生命現象に伴って起きるとも言えるのです。逆に言えば、慢性炎症について理解を深めることは、生命の仕組みの解明に近づくこととも言えるでしょう。

慢性炎症の大まかなイメージをつかむには、さまざまな疾患と慢性炎症との関連を個々に調べ、共通点を概念化するという積み重ねが必要ですが、先にも触れたように、臓器ごとに細胞の性質が異なり、結果的に慢性炎症の状態にも特異性があります。

慢性炎症は、発がんの主要因子として知られていますが、マウスを用いた観察では、がん細胞の微小環境では炎症が常態化して組織の恒常性維持に破綻を来していること、また、がん組織とその組織の間質に浸潤したマクロファージの両方で、炎症性シグナルが活性化されていることもわかっています。

また自己免疫疾患においては、TLR3、7、9による抗原の識別が鍵となっています。代表的な自己抗原の一つである核酸は、基本構造に違いがないため、非自己由来のものと自己のものとを識別するのが難しいのですが、TLR3、7、9の細胞内局在が破綻することで、この識別に支障を来すのではないかとされています。このような核酸に対する炎症のコントロールについて研究が進めば、自己免疫疾患への治療の可能性が広がるのはもちろん、健常時と、病態時に活性化する慢性炎症を量的、質的に見ることができ、慢性炎症の概念

図3 hCLSを起点とする肝線維化発症のメカニズム



肝細胞に脂肪が蓄積し、機能不全となって壊死が起こるとマクロファージが集まってhCLSが形成される。これに肝細胞の線維化が続き、NASHへとつながる。この過程は、同程度の肝障害を来すウイルス性の肝炎では見られない。



も理解が進むと考えられます。

肥満と肝臓の炎症の関連性

このように、慢性炎症という概念は、各疾病との関係では多数論じられています。現在、私自身が特に注目しているのは、肝臓関連の疾病です。

肝臓がんは、治療薬の進歩によりウイルス感染関連のものが減ってきましたが、取って代わるように、NASH (non-alcoholic steatohepatitis、非アルコール性脂肪肝炎)に関連する肝臓がんが増加傾向にあります。他方、日本の糖尿病患者とその予備軍は、1000万人程度ですが、糖尿病患者の死因には肝臓がんなど、肝疾患が少なくありません。ですから、代謝疾患や肥満と肝臓疾患との関連について関心を持っているところです。肝臓で起こる炎症性的変化と、肥満の脂肪組織のそれとは共通点が見られるのです。

肥満状態では、全身に軽度な慢性炎症があることが知られていますが、これは増大した脂肪組織そのものに炎症が起きていることがわかってきました。

肥満の脂肪組織では、脂肪を過剰に溜めることによ

り脂肪細胞が肥大化しているだけでなく、さまざまな変化が起きているのです。

増大した脂肪組織では、TNF α やIL-6といった炎症性サイトカインやMCP-1などのケモカインの産生が増える一方、アディポネクチンなどの抗炎症性サイトカインの産生が減少します(図2)。マクロファージなどの免疫担当細胞の浸潤、血管新生、間質の線維化が観察されます。マクロファージが脂肪細胞の炎症性サイトカインを刺激すると同時に、脂肪細胞においては脂肪分解が促進され、脂肪組織に過剰に放出された遊離脂肪酸、特に飽和脂肪酸がTLR4を介してマクロファージを活性化するという悪循環が起き、アディポサイトカイン産生の調節に破綻を来して、炎症を促進、慢性化させるのです。この機序は、私たちが世界で最初に報告しました。この一連の変化は、動脈硬化における血管壁リモデリングと酷似しており、「脂肪組織リモデリング」と呼ばれています。

本当はコワイ慢性炎症

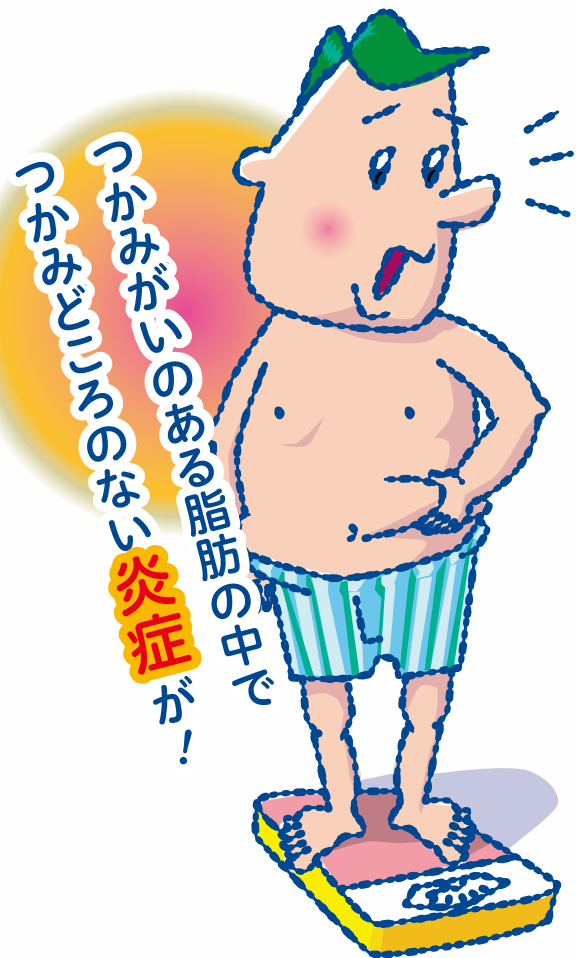
このとき、肥大化して壊死した細胞をマクロファージが取り囲んで貪食する際に見られる特徴的な形態が、Crown-Like Structure (CLS)構造です(P5の写真)。形状が「Crown (王冠)」に似ていることから名付けられました。実質細胞と間質細胞の相互作用、つまり慢性炎症の“現場”と言えます。細胞死に陥った脂肪細胞のあとに過剰に線維化が起きると、脂肪組織は充分に脂肪を溜めることができなくなります。

では、脂肪組織で溜められなかった脂肪はどこに行くかというと、肝臓で処理することになります。つまり脂肪肝を誘発するというわけです。

脂肪肝では、肝実質細胞の中に脂肪が溜まり、黄色く見えるようになります。このとき肝実質細胞は、肥満における脂肪細胞と同様に実質細胞としての機能不全に陥っています。これを処理するために、マクロファージが集まり形成されるのが、CLS様の構造です。私たちはこれをhCLS (hepatic Crown-Like Structure)と呼んでいます(図3)。hCLSは、肝臓の線維化に先駆けて見られる現象で、周囲に肝線維化を誘導する活性化線維芽細胞が集まり、周辺にはコラーゲン線維の沈着が認められます。実際、hCLSの数と肝臓の線維化面積は相関しています。つまりNASHの程度を知る指標となるのです。さらにhCLSを構成するマクロファージは、他のマクロファージと表面マーカーや性質が異なることも明らかになっています。同程度の肝障害を来すウイルス性肝炎では、hCLSはほとんど見られないことから、hCLSが慢性炎症と線維化の起点になって脂肪肝からNASHに進展することが示唆されています。

脂肪組織での慢性炎症がきっかけ

肥満の脂肪組織、NASHの肝臓いずれにおいても、実質細胞と間質細胞の相互作用による炎症反応と慢性化の結果、臓器の機能不全を生じます。肥満からさまざまな生活習慣病に移行する過程では、脂肪組織での慢性炎症がきっかけとなって、臓器代謝ネットワーク(生体の代謝シグナルの恒常性維持における臓器間の相互作用)が破綻し、全身の臓器に波及すると考えられます。増大した脂肪組織と脂肪肝の両方に見られるCLSあるいはhCLSという組織像は、慢性炎症の分子



機構を解明し、生活習慣病を予防する上で一つの鍵となると考えています。

漠然としているかに思える慢性炎症という概念ですが、それでも炎症に関わる分子やそれを担う細胞群が明らかになってきたことから、少しずつ具体的なイメージを持てるようになってきました。

今後は、時々刻々と変化する慢性炎症の機能や形態的な変化を継続的にモニタリングするイメージング技術が求められます。炎症をむやみに抑制するのではなく、最適なタイミングで先制的に対処することができるようになれば、多くの生活習慣病を予防できる可能性もあります。

さまざまな専門領域における研究成果を持ち寄って横断的な議論をし、また個々の研究の場に持ち帰るといった積み重ねによって、慢性炎症の概念をできるだけ明確にしていくことが必要だと考えています。

