

28P-am03S

NADPH オキシダーゼの欠損による炎症収束の遅延についての解析

○加藤 大雅¹, 岩本 涼¹, 有田 誠^{1,2}, 新井 洋由¹(¹東大院薬, ²JST さきがけ)

慢性肉芽腫症(Chronic Granulomatous Disease:CGD)はNADPH オキシダーゼ (NOX) の欠損症で、反復性の感染症や持続性炎症が起こる遺伝病である。NOX を欠損した CGD モデルマウスにおいては、感染性のみならず非感染性の刺激に対しても炎症の遷延化が起こる事から、内因性の炎症を収束するメカニズムに何らかの異常が生じている可能性が考えられている (*J.Immunol.* 2009,182: 3262-3269)。一方で我々は、好酸球が生成する12/15-lipoxygenase(LOX)系の脂質メディエーターが炎症の収束に積極的に関わっている事を見出している (*FASEB J.* 2011,25: 561-568)。そこで本研究では、CGD マウスにおいて炎症収束期の脂質メディエーター代謝系に異常があるかについて、包括的なメタボローム解析を行った。その結果、野生型に比べてCGD マウスではレゾルビンなど12/15-LOX系の脂質メディエーターの産生量が著しく低下している事が明らかになり、収束期に12/15-LOX陽性の好酸球の割合が大幅に減少していることを見出した。更にマクロファージにおいて、12/15-LOXの他に食食に関わる遺伝子や炎症性サイトカインの遺伝子の発現に加え食能に野生型と差が見られ、CGD マウスの収束期のマクロファージは質、機能が共に異常になっていることが分かった。なお、NOXの欠損と収束期の異常との関係性については現在検討中である。以上の結果から、NOX欠損のCGDマウスでは収束期に脂質メディエーター代謝や好酸球の集積に異常が生じていることが明らかとなり、それらが炎症収束の遅延というCGDにおける病態に寄与する可能性が示唆された。