

呼吸器疾患とオートファジー(レビュー)

Respiratory diseases and autophagy — review —

東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科教授 桑野 和善 *Kazuyoshi Kuwano*
東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科准教授 荒屋 潤 *Jun Araya*
東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科講師 原 弘道 *Hiromichi Hara*

Key words

オートファジー, マイトファジー, 細胞老化, 細胞死, 呼吸器疾患

Summary

肺は外界に接するため、タバコ煙や粉塵、病原微生物など環境因子と、遺伝子、加齢、免疫異常など内因との相互作用の結果、細胞や臓器の損傷を生じる。恒常性維持機構の1つであるオートファジーの機能が低下すると、細胞内に不要物質が貯留することによって細胞死や細胞老化が誘導され、炎症の遷延化、発癌促進、活性酸素増加、感染制御能低下などが生じる。これまでに、オー

トファジーの各種呼吸器病態への関与の可能性が報告されている。呼吸器疾患におけるオートファジーの役割を解明することで、新たな治療法の開発につながることを期待される。本稿では主要な呼吸器疾患の病態におけるオートファジーの役割についてレビューし、より詳細な各論の理解の助けになれば幸いである。

I 感染症

肺は直接環境と接するため、感染症に対する防御機構とオートファジーの関連性が注目されている。自然免疫では、Toll様受容体よりMyD88へのシグナルによって貪食能が亢進し、TRIFを介するオートファジーの活性化によって、病原体を含むオートファゴソームがリソソームと融合し分解される過程が進行する¹⁾。獲得免疫では、Epstein-Barr(EB)ウイルスや単純へ

ルベスウイルス抗原がオートファジー機構によりリソソームへ運搬され、主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex ; MHC) IIによる抗原提示が増強する²⁾。RSウイルスに対する獲得免疫は、樹状細胞(dendritic cell ; DC)におけるオートファジーによって促進される³⁾。また、結核菌やレジオネラ菌のマクロファージ内での殺菌過程にはオートファジーが関わる⁴⁾⁵⁾。さらに、有効なワクチンの作製にもオートファジーの活性化が

注目されている。オートファジーは、ウイルス特異的なB細胞および抗体産生能の維持においても重要な役割を果たしている⁶⁾⁷⁾。

オートファジーはインフラマソームを制御するため、microtubule-associated proteins 1A/1B-light chain 3B(LC3B)やBeclin-1の欠損マウスや細胞では、エンドトキシンによってインフラマソームが活性化され、インターロイキン(interleukin ; IL)-1 β やIL-18の産生が増加する⁸⁾。嚢胞性線維症は