

[総 説]

感染症に関わる新しい炎症の概念と感染制御

山本夏男・仲村 究・金光敬二

福島県立医科大学感染制御学

(平成 28 年 5 月 9 日受付)

**Key words:** インフラマソーム, 自然免疫, contact hypersensitivity, pathobionts, ONE HEALTH

はじめに

病原微生物が産生する化学物質や、遺伝子学的な微生物の分類、新しい抗菌薬などが臨床微生物学の一環として詳細な分子レベルで研究されている。このような研究背景で微生物検査も進歩した結果、抗菌薬感受性検査、薬剤耐性因子の検出方法などが基幹病院検査室、検査機関等でルーチン化され、臨床の場で即戦力として役立っている。感染症診断学も進歩し、様々な抗菌薬の発見と開発が感染症治療学の根幹となり、このような研鑽が人類と医療に付与した意義は計り知れない。

臨床微生物学の発展とあいまって、感染症に関わる宿主因子の解析を主眼とする研究者も近年増加した。感染宿主側の因子として、皮膚バリア、粘膜面、臓器の上皮や実質、リンパ球、貪食細胞、循環因子などに着目し、微生物との接触からはじまる生体の応答を時間軸に沿った分子相互作用から再構築する研究報告が医科学分野で継承されている。感染免疫領域においても炎症の早期の時相（感染後短時間での応答機構）に焦点を定めた研究が近年急速に増加している。生物の進化に沿って免疫記憶、獲得免疫の様式が複雑化・重層化したことを明らかにした従来の免疫学は、現行のワクチンや抗体検査などの開発に大きく寄与し、今日の医療関連感染対策にも不可欠な多くの情報が得られている。微生物を非自己として、またストレスや障害を受けた組織由来の遊離物を分子レベルで認識するなど、短時間に応答する宿主の自然免疫応答機構が次々に明らかとなった。このような機構の多くは原始的な生物から種を超えて強く保存されているようである。

自然免疫の研究が従来の獲得型免疫機構主体であった臨床医学のパラダイムをも大きくシフトさせて現在に至る。

多くの気鋭の研究者が、最新の分子生物学的な技能を駆使しながら感染初期の宿主応答と予後や獲得免疫との関連についてその究明に日夜奮闘し続けている。臨床の場においても、虚血後の組織障害、敗血症性ショック後などに生じる、臓器障害と生体の重篤な炎症そのものを集中治療室などで管理する。このため感染症だけに留まらず、救急医療、循環器疾患、自己免疫性疾患、外科疾患など多くの領域で、炎症の進展や制御に関わる情報が必要とされる<sup>1)</sup>。

微生物と接触した宿主細胞はそれが自己にとって異物であることを Toll-like receptor (TLR) や Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD) のような認識型分子 (probe のようである) で瞬時に認識し、自己と周囲の細胞・臓器・循環機構などを通じて感染微生物に負けないよう全身で応答する。組織障害の危機を警告する分子機構にもこれと共通の炎症応答に関わる。そのような初期応答を担う様々な自然免疫細胞も、その個性を駆使し、協調して局所ないしは全身の炎症に深く関わる。我々の意識下では、炎症は不快であり、臨床的にもしばしば回避したいものと捉えられがちである。その一方で優れた炎症機構が宿主を速やかな治療へ導くとともに獲得免疫性が賦与されるとすれば<sup>2)</sup>、これが免疫機構の最も美しい進化の局面でもあろう。

このような背景を踏まえて、本稿では比較的新しい炎症の研究分野から 1. インフラマソームと微生物、2. 接触性過敏応答 (contact hypersensitivity ; CS) について概説する。また最後に腸内細菌叢と炎症のバランスについて感染制御の視点も加えて考えてみたい。

著者連絡先：(〒960-1295) 福島県福島市光が丘 1 番地  
福島県立医科大学感染制御学  
山本夏男

表1. 人のTLRとNOD様分子群の概要

認識分子群	分類	局在	刺激分子	特性
NOD様分子	NOD1	細胞質	PGN (GNR)	細菌由来の物質
	NOD2	細胞質	PGN (GPC)	細菌由来の物質
	NLRP3	エンドソーム	表2参照	多様な化学物質で刺激され得る
TLP	TLR1	細胞表面		TLR2とヘテロダイマー
	TLR2	細胞表面		TLR1, 6とヘテロダイマー
	TLR3	エンドソーム	dsRNA	
	TLR4	細胞表面	LPS	MyD88と共にしLPSを認識
	TLR5	細胞表面	フラジェリン	肺上皮でも応答
	TLR6	細胞表面	リポタンパク	TLR2とヘテロダイマー
	TLR7, and 8	エンドソーム	ssRNA (ウイルス)	イミダゾキノロン (合成化合物) を認識
	TLR9	エンドソーム	非メチル化 CpG DNA	クロマチン構造を認識して自己免疫に関わる

NOD: nucleotide-binding and oligomerization domain; PGN: peptidoglycan; NLRP: nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat-containing; TLR: toll-like receptor, dsRNA: double-stranded ribonucleic acid; ssRNA: single-stranded ribonucleic acid

## 1. インフラマソームと微生物

### 1-1. 感染・組織障害などによる、細胞と生体の危機を認識する機構

腸管粘膜や上・下気道、皮膚バリアなどを外来・常在微生物が侵入しないように監視する生体のシステムとしてパターン認識受容体の存在が医学関連分野に浸透した(表1)<sup>3)</sup>。微生物固有の分子パターンを認識する受容体群が細胞膜上、あるいは細胞質エンドソーム内などに分布し、主に自己由来の分子と異質であることを認識し、必要時にはその受容体の量も調節されている<sup>1)</sup>。この機構は nuclear factor (NF)  $\kappa$ B 活性化シグナル経路を刺激することからシグナロソームとして捉えたと理解しやすい(図1)。日常遭遇しやすい健康者の発熱性疾患として、感冒や気管支炎、扁桃腺炎、腸炎などでこのシグナロソームが機能していると推測できる。

他方で外傷、熱傷、血流途絶後、化学物質曝露後などの組織障害は、傷害された細胞・組織からタンパク融解酵素 (protease) や様々な分子化合物が遊離される<sup>1)</sup>。その中でも high mobility group box (HMGB)-1 は組織障害の程度や予後の指標の意義で近年バイオマーカーとしても着目されている分子の一つである<sup>4)5)</sup>。

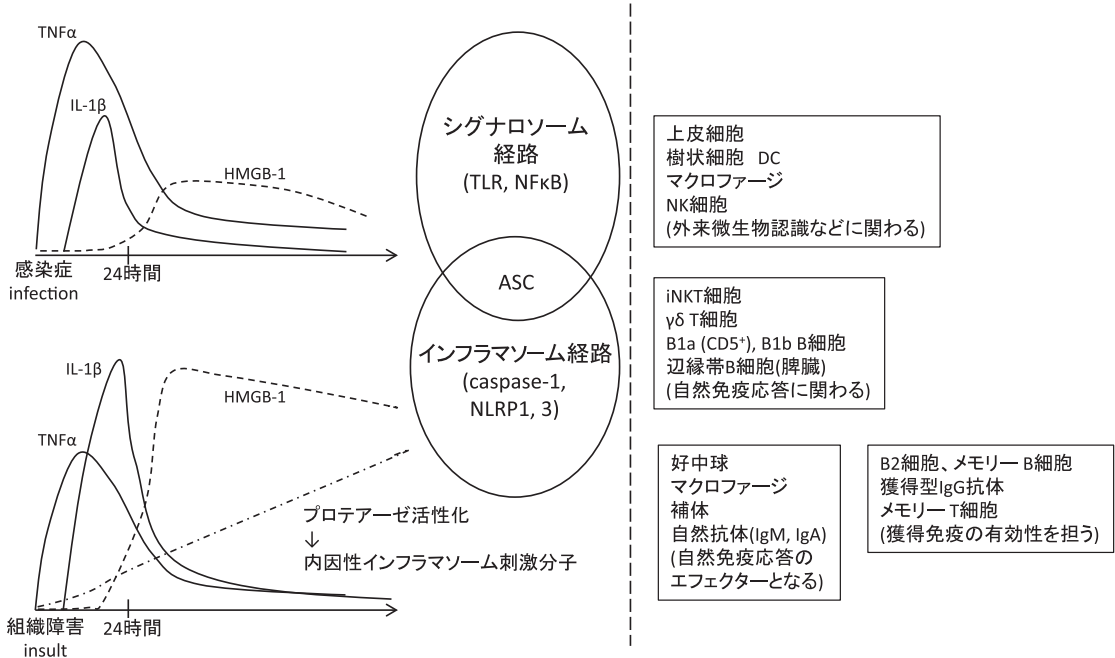
感染症と無菌的組織障害の発端は異なるが、いずれも生体の炎症を惹起し、組織や自然免疫細胞を介して炎症性サイトカインが分泌される。生命予後を左右する炎症の病態である敗血症の要因として細菌性肺炎や逆行性尿路感染の頻度が高いが、無菌的な障害であっ

た場合でも肺に大きな組織障害が生じた場合に全身の劇的な全身性炎症症候群 (systemic inflammatory response syndrome; SIRS) を生じることも少なくない<sup>6)</sup> (注)。このように組織障害に関わる分子や感染微生物固有の分子パターンを細胞内で察知するシステムで caspase-1 から IL-1 $\beta$  の速やかな増幅と細胞外への分泌を促す (警告となる) タンパク複合体をインフラマソームと呼ぶ (図2)。IL-1 はかつて生理学的にパイロジェンと呼ばれた発熱物質の本体であり、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor; TNF)  $\alpha$  などと並び炎症の進展に深く関わる<sup>7)</sup>。敗血症性ショックに伴う SIRS の概念では感染症候と組織障害による炎症過程が混在する経過で解釈される<sup>8)9)</sup>。実際に TLR の活性化は NLRs システムの形成を促し、無菌的な組織障害も TLRs の発現を増加させる (表1, 図1)。このようにしてパターン認識受容体は外因性、内因性の危険シグナルを相互に効率よく全身へ伝え宿主を保護する目的を有する反面、遷延する炎症と2次的な多臓器障害や凝固障害を引き起こすことがある<sup>10)</sup>。

注釈: 敗血症 (ゼブシス; SEPSIS) に関わる SIRS の概念は、2012 年以降廃止となり、ゼブシスの定義について現在再審議下にある<sup>11)</sup>。

### 1-2. インフラマソームの構成要素と役割

近年、NLRs (NOD-like receptors) と称される細胞内タンパク質群に関する感染免疫学的研究結果が多数報告されている<sup>9)12)</sup>。NLR タンパク質は自然免疫受容体として、リンパ球、マクロファージ、樹状細胞、そして上皮にも発現し、TLRs と協調して炎症や細胞



TNFα: tumor necrosis factor alpha, IL-1β: interleukin 1 beta, HMGB-1: high mobility group box-1, NFκB: nuclear factor κ B

図1. 微生物感染後、及び組織障害後に生じるインフラマソーム活性化

縦方向に炎症性サイトカイン (TNFα, IL-1β) と組織からの遊離物質 (HMGB-1, protease) などの量を示し、横軸の時間軸に沿った量的な推移を表した。この図でのシグナロソームは主に微生物感染後に生じるNFκBを介した炎症性サイトカインの産生機構を表す。感染症の経過 (上段) から移行し易い炎症機構と捉えている。虚血、低酸素、外傷、熱傷などが生じた後でも組織障害に伴った炎症が惹起される。組織障害の程度に応じて組織由来の遊離物質が時間経過とともに増加するため、この経過を下段として示している。多臓器障害を伴うゼブシスの際には、これらが複合した過程をとり、インフラマソームの寄与も大きくなり得る。いずれの場合にも波線の右に示した免疫学的因子が短時間に応答し、自然免疫応答、更に組織障害に応じた炎症などが局所臓器、あるいは全身で形成される。

死を調節する。NLRタンパク質のうちNOD1とNOD2は細菌細胞壁に共通する構造であるペプチドグリカン (peptidoglycan ; PDG) を認識し、mitogen-activated protein kinase (MAPK) とNFκB経路を介して炎症性サイトカイン産生を促す。一方、NLRP1, NLRP3, NLRC4, Naip5などは、特定の低分子による刺激 (表2) に応じてインフラマソームを形成し (図2)、炎症性サイトカインIL-1βの分泌を促す。粘膜免疫バリアや、TLRシステムの監視を逃れた微生物に応答するには、宿主細胞内でNOD1, NOD2やインフラマソームが、この微生物を再び察知することが重要となる<sup>13)</sup>。

インフラマソームは認識部を構成するNLRタンパク質、アダプタータンパク質、そして分解酵素 (caspase-1) から構成される (図2, 表2)。インフラマソームはそれを構成するNLRタンパク質により異

なる分子に反応する (表2)。中でも、NLR family which has pyrin domain containing protein 3 (NLRP3) は認識可能な分子の多様性と炎症応答様式から、様々な角度で研究されている<sup>14)~16)</sup>。NLRP3はN末端からピリンドメイン (pyrin domain ; PYD), NOD, LRRドメインで構成され、アダプタータンパク質であるapoptosis-associated speck-like protein containing caspase activation and recruiting domain (ASC) とPYD同士で会合する。ASCはcaspase activation and recruiting domain (CARD) 同士でcaspase-1の前駆体procaspase-1と結合し、インフラマソームが形成される (図2)<sup>13)</sup>。この機構は、生体にとって危険な刺激を察知した際に効率よく炎症の応答を増幅させる目的で備わったものとも理解される。

### 1-3. インフラマソームを刺激/活性化する分子

NLRタンパク質は中央にNODと呼ばれるドメイ

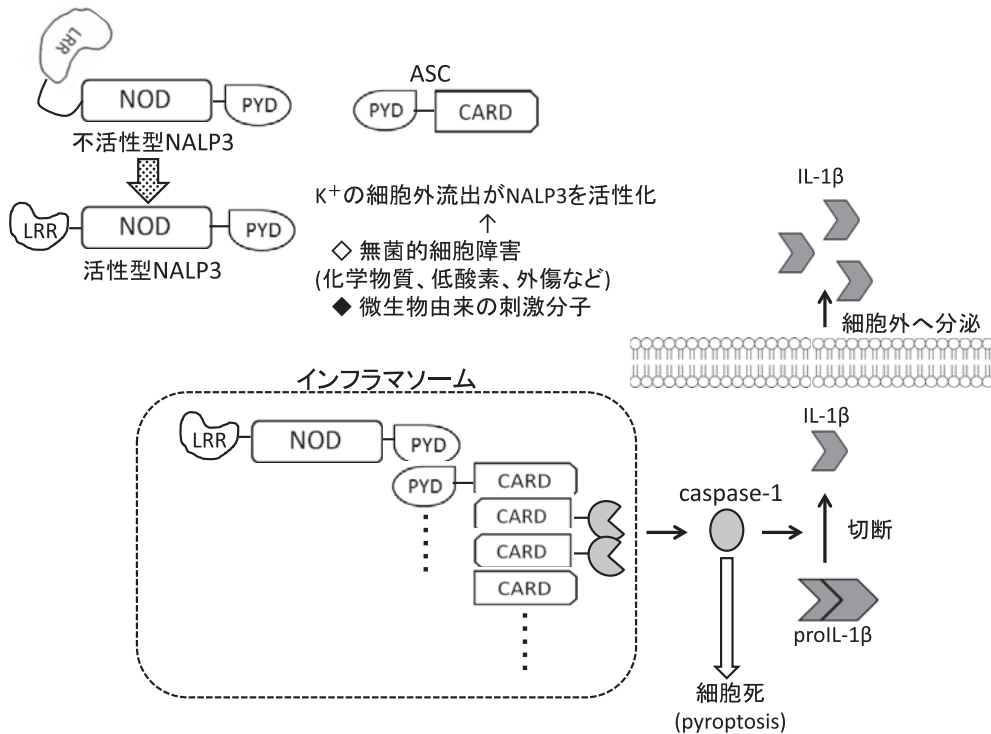


図2. インフラマソームを構成する分子群

細胞膜上に孔形成を起こす細菌由来の分子や、尿酸結晶、ATPなど生体由来分子の刺激などに応じてK<sup>+</sup>イオンの細胞外流出を起こした場合、NALP3 (PYD+NOD+LRR) あるいはASC (PYD+CARD) が反応し活性化して、インフラマソームと呼ばれるタンパク質重合体を細胞質内で形成する。刺激後に形成されたインフラマソームにより procaspase-1がcaspase-1に変化し、やはり細胞内の proIL-1βをIL-1βに切断する。切断後のIL-1βは細胞外へ分泌されて炎症性サイトカインの機能を果たす。

表2. NLR の分類と刺激する分子群

NLRP1B	NLRP3 (クリオピリン)	NLRC4	Naip5	NLRP7	AIM2
ムラミルジペプチド 炭疽菌致死毒素	刺激後のK流出(※) ムラミルジペプチド 微生物核酸 微生物・死細胞由来のATP 死細胞由来の尿酸結晶 カテプシンB ナイジェリシン 水酸化アルミニウム シリカ結晶 アスベスト	フラジェリン Ⅲ型、Ⅳ型分泌機構 (T3SS, T4SS) ロッドタンパク	レジオネラ (フラジェリン)	結核菌リポペプチド	2本鎖DNA (野兔病菌, リステリア, ワクシニアウイルス, サイトメガロウイルスなど)

※ NALP3 刺激分子とその認識機構など詳細については、専門書、文献の記載を参照されたい

ン、C末端にロイシンリッチリピート (leucine-rich repeat; LRR) と呼ばれるドメインを有する (図2)。このタンパク質はヒトやマウスを含む脊椎動物に広く分布し、N末端ドメインの構造が異なる多くの種類が

同定されており、植物で数千種類といわれる細胞質性病原耐性 (R) 遺伝子産物とも相同性が高い<sup>17)</sup>。これらのいずれもが外来成分の認識に関わる情報伝達系として機能していると考えられている<sup>17)</sup>。NLRのパター

ン認識はLRRドメインでなされるが、このLRRはTLRと同様の部位である<sup>31,18)</sup>。

表2に示したように、NLRP3はムラミルジペプチド (muramyl dipeptide; MDP)、微生物と宿主の死細胞由来のアデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate; ATP)、尿酸結晶、カテプシンB、孔形成毒素 (細菌由来) による細胞外へのK<sup>+</sup>流出、そしてミトコンドリア由来活性酸素の作用で遊離したチオレドキシタンパク質などで活性化する<sup>17)</sup>。またNLRP3インフラマソームは黄色ブドウ球菌や、リステリア菌などグラム陽性菌が貪食された際に特異的に応答することも報告されている<sup>8,16)</sup>。さらに、NLRP3はインフルエンザウイルスにも応答する。このように、細菌由来の分子のみを認識するNOD1およびNOD2に比べ、NLRP3は微生物由来のみならず環境由来の化学物質や宿主細胞から遊離された分子などを含め多様な刺激に応答する。そして応答後にタンパク質重合体を形成してIL-1 $\beta$ 、IL-18を軸とした炎症応答を導く。

細胞内増殖細菌である、レジオネラ由来のフラジェリンにはNaip5が、サルモネラ由来のIII型分泌装置 (type III secretion system; T3SS) にはNaip2が反応し、NLR4 (ice protease-activating factor; IPAF) を介してcaspase-1を活性化する (表2)。

細胞質内のタンパクであるabsent in melanoma (AIM) 2はNLRsでないが、細胞質内でASCを介してインフラマソームを形成し、野兎病菌などの細菌やウイルスのdsRNAに反応して、IL-1 $\beta$ 、IL-18の分泌を促す<sup>12,19)</sup>。

以上を総じて、NLRsタンパク質は生物種を超えて保存された細胞や生物の危機を認識する機構とも考えられる。死細胞やストレス曝露後の細胞から遊離したATP、尿酸結晶、また細菌由来のMDPなど様々な刺激をNLRsタンパク質が分子単位で認識し、周囲の類似構造タンパク質を重合させ、危機のシグナルを効率よく増幅させる。

NLRタンパク質はかつてパイロジェンと考えられたIL-1 (ここではIL-1 $\beta$ ) の積極的な活性化に関わり、感染症はもちろん、近年まで原因が明らかでなかった多くの慢性炎症症候群にも深く関わる (次節で概説する)。NLRP3はDNase活性を伴った積極的な細胞死を惹起するが、この現象は“パイロトーシス (pyroptosis)”として、従来のアポトーシスと区別した概念で捉えられている<sup>19,20)</sup>。パイロトーシスの現象は、細胞内増殖菌やウイルスを生体から短時間で積極的に排除し得る機構 (感染免疫応答の効率化) の仮説としても重要である。

#### 1-4. 人の病態、疾患に関わるインフラマソームの活性化と抗炎症療法

このようにして、人の感染症に深く関わる細菌やウイルスの構成成分、障害された組織・細胞からの遊離分子、化学物質などがNLRP3あるいはその他のNLRタンパク質が作るインフラマソーム形成に働き、IL-1 $\beta$ やIL-18などの増幅が起こり、発熱や関節炎、皮疹などの炎症症候が発現する<sup>21)</sup>。既に述べたが、古典的なパイロジェンとしては、外因性のエンドトキシンと、内因性のIL-1が知られていた。IL-1には等電点の異なるIL-1 $\alpha$ とIL-1 $\beta$ の2種があり、IL-1 $\beta$ は活性化されたcaspase-1によりマクロファージ、単球など細胞の分泌顆粒からはじめて分泌され (図2)、今日ではTNF $\alpha$ 、IL-6と並ぶ代表的な炎症性サイトカインとされている。

表2で示したような外来性または内因性分子刺激がない場合でも、発熱や関節痛を慢性に反復する炎症性疾患がある。このような疾患の中で、NLRタンパク質をコードする遺伝子の先天異常が原因である病態が近年明らかとなり、自己炎症症候群として再認識されるようになった<sup>22)~25)</sup>。NALP3 (クリオピリンと同義) 遺伝子に異常を認め、変異したNLRP3 (クリオピリン) が自発的にASCの重合を引き起こしてインフラマソームの異常な形成が進行する病態、疾患をクリオピリン関連周期性発熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS) という。CAPSは3病型が提唱されており、いずれもその病態にクリオピリンとインフラマソーム形成が深く関わる (表3)。表3に示した疾患群の共通した症候は感染を伴わない発熱と、関節炎、皮疹などである。これらには、IL-1 $\beta$ の阻害薬を用いた難治性の症候 (感音性難聴など) の改善が報告されており、臨床応用が期待される分野である<sup>15,26,27)</sup>。国内でも同様の病態の詳細な報告がなされ、今後更に基礎と臨床のトランスレーションが望まれる領域と考えられる<sup>25)</sup>。微生物の感染とは大本の病態が異なるような炎症の理解に関しても臨床医の研鑽、検査部や遺伝子診断などの高度な専門性が必要となる<sup>28,29)</sup>。

実験上の無菌的な炎症モデルも多く、外傷、低酸素、血流途絶 (脳梗塞後を含め) などの組織障害時に惹起される様々な炎症に関わるインフラマソームの研究報告がある。出血性低酸素で肺内皮でのインフラマソーム活性化が起こす肺炎<sup>6)</sup>、あるいは脳梗塞後に生じる組織障害モデルで、脳室内のインフラマソームの応答を阻害して脳浮腫を緩和する効果なども報告されている<sup>20)</sup>。後者の報告で興味深いのは白血病治療薬として

表3. 自己炎症症候群

総称	疾患名	略語	責任(異常)分子	症候	遺伝形式
CAPS	chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome	CINCA	クリオピリン	間欠的な発熱, 関節炎, 皮疹(皮膚炎), 無菌性髄膜炎	常染色体優性
	Muckle-Wells syndrome	MWS	クリオピリン	感音性難聴, 関節炎, 蕁麻疹, アミロイドーシス	常染色体優性
	Familial cold autoinflammatory syndrome	FCAS	クリオピリン	結膜炎, 関節炎, 寒冷蕁麻疹	常染色体優性
	Familial Mediterranean fever	FMF	ピリン	炎症性腸疾患, 間欠的な発熱, 関節炎, 血管炎, 発疹, アミロイドーシス	常染色体劣性
	Blau syndrome		NOD2 機能獲得(亢進)	皮膚炎, 関節炎, プドウ膜炎	常染色体優性
	Crohn's disease		一部に NOD2 異常(機能喪失)	炎症性腸疾患	

注目されているイブルチニブ(ブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬)がインフラマソームそのものをブロックしている点である<sup>20)</sup>。病態にインフラマソームに関わる研究領域では、これらの他にも循環器疾患(虚血性疾患など)、代謝疾患、臓器線維化、炎症性腸疾患などがある。それぞれの領域で病態の優れた仮説や抗炎症治療の可能性が提示されている。また低分子の化学物質を用いたインフラマソーム関連分子の阻害による治療の研究も推進されている<sup>26)</sup>。いずれの分野でも詳細な検討がなされているため、諸家の研究視野に依りて関連する報告を参照されたい。

## 2. Contact hypersensitivity (CS)

### 2-1. CS は生体応答として測定可能な炎症のスケール

接触性過敏応答(contact hypersensitivity, CS)と遅延型過敏反応(delayed type hypersensitivity, DTH)は、T細胞に依存したTh1細胞性免疫主体の応答であり、皮膚を対象としたアレルギー応答モデルの一つでもある。臨床的に身近な症候として接触性皮膚炎がある。生体の炎症応答であるこのCSを定量化する際に、基礎領域ではマウスの耳介の厚さを測定する手法が確立されている。これは体幹部を低分子ハプテン化合物で感作(感作相: sensitization phase)した4から7日後に、マウスの耳介に同一の化合物の塗布(challenge)を行う<sup>30)31)</sup>。その2時間と24時間後に誘発(惹起相, elicitation phase)された耳介の微細な厚さの変化をマイクロメータで測定する。免疫学的にCSの研究報告が重層に蓄積されている<sup>32)~34)</sup>。ハプテンに特異的な、活性化したB1細胞由来の固有のIgMによる早い応答が、後続するT細胞の局所浸潤に必

要で、その結果CSとDTHが誘導される<sup>31)33)35)</sup>。CSは狭義では皮膚の炎症応答であるが、広義の解釈では低分子感作後全身に生じる適応免疫的(adaptive)な炎症応答でもある。ハプテン塗布前後(惹起相)で耳介の厚さの微細な変化を炎症の尺度としてマイクロメータで定量する。IL-1 $\beta$ <sup>36)</sup>、NLRP3、C5a、iNKT細胞<sup>37)</sup>、 $\gamma\delta$ T細胞、B1細胞(由来のIgMも含む)<sup>32)</sup>、メモリーNK細胞など<sup>38)</sup>、多くの自然免疫学的な因子を遺伝的に欠損したマウスでこのCS応答が減弱し、感作/非感作後の様々なリンパ球の養子移植後に応答が回復するか否かも検討されている<sup>31)35)37)39)</sup>。これらの結果を持って、多くの自然免疫細胞やこれに関わる因子がCS応答に積極的に寄与していると報告されている<sup>14)31)32)40)</sup>。実験の対象となる因子(補体、NK細胞など)が感作相と惹起相のどちらに関わるのか区別した解釈が可能である点もこのモデルの利点である<sup>31)38)</sup>。本測定手技は短時間の吸入麻醉下で迅速に行え、同一個体に反復した測定も可能である。結果は高い精度を有し、実験医学として有用である。

B1細胞は自己免疫、アレルギーの機序、感染初期応答、常在菌叢や生体成分に恒常的に応答する側面などがある。また獲得型の抗体産生を司るB2細胞に比べ、自然免疫的な性質が特徴である<sup>33)34)</sup>。CSと遅延型過敏反応(DTH)にB1細胞が寄与する点が近年明らかにされ、更にinvariant natural killer (iNK) T細胞による分単位でのB1細胞活性化<sup>31)37)</sup>や補体C5aの寄与<sup>39)</sup>なども見出された。更にB1細胞を介したCSが気道・肺局所でのアレルギー応答で寄与する点も前述の喘息モデルで示された<sup>40)</sup>。この報告では皮膚にハプテンを塗布して感作を行い、惹起相では同じハプテンを気道から投与し、耳介の肥厚でなくマウスの気道

内圧変化を測定している<sup>40)</sup>。これらの報告を吟味すると、耳介で測定するCSと同じ機序の応答が気道過敏症としても成り立つと考えられる。いずれの報告においても、非感作のB1細胞とIgM（自然抗体型）でなく、感作後のB1細胞が産生するIgM（早期獲得型）のみでCSと気道過敏症が誘発されており、感作後のB1細胞がこれらの応答に重要であることも理解される。

インフラマソームの項目内で記載したIL-1 $\beta$ 欠損マウスでもCS応答が欠如する<sup>36)</sup>。またCSにもNLRP3経路で活性化されたIL-1 $\beta$ が寄与する<sup>14)</sup> (2.2参照)。

感染免疫で評価される炎症応答の有効性、評価は肺炎の場合、肺内に残存する生菌数（臓器内CFU）となる。炎症と生物学に関わるスケールとして、CS（耳介の肥厚）、体重変化、肺や臓器の重量、臓器内CFU（感染モデルの場合）などが測定可能である<sup>41)</sup>。精度や再現性、簡便性、差の統計学的な識別性などを勘案した場合、CSの測定系に実験上、手技上有利な点があると推察できる。ハプテン刺激によるアレルギー応答と、貪食作用を必須とする微生物感染応答を同列に述べるには臨床的な抵抗がある。しかし両者の間には共通の自然免疫機構による炎症応答が介在するであろう<sup>41)42)</sup>。この早期応答の調節が、微生物排除と病態、予後などに関わるとも考えられる。たとえば加齢やステロイド投与などでCS/DTH応答が減弱する場合、細胞内増殖菌、抗酸菌などへの加齢による抵抗性減衰や肺炎脆弱性の一つの説明ともなり得る<sup>43)</sup>。これは従来のワクチン開発や抗菌薬開発の目指す方向と一見異なるようであるが、今後は救急医療、集中治療、血液内科、循環器内科、消化器内科、生物学的製剤を使用する膠原病内科等で必要性が更に高くなると推測している。またこの後に述べる感染制御・治療分野の中においても必要な知見となり得るため、今後も各領域でこの分野の研鑽とトランスレーションが望まれる<sup>1)10)44)</sup>。

## 2-2. インフラマソームとCS

既に述べられているが、IL-1 $\beta$ やIL-18などcaspase-1依存的なサイトカインはCSの重要な要素でもある<sup>16)36)</sup>。図3はインフラマソーム構成タンパク質のNLRP3とASCのおおのの遺伝子欠損マウスを用いてtrinitrophenyl-chloride (TNP-Cl)の塗布でCS応答を検討した結果である。NALP3とASCいずれの欠損マウスにおいてもCS応答の減弱が認められた(図3説明参照)。本項では割愛したが、この後の感作リンパ球の養子移植後の再現実験結果などより、NLRP3はTNP-Clの感作の段階でCSに必要である

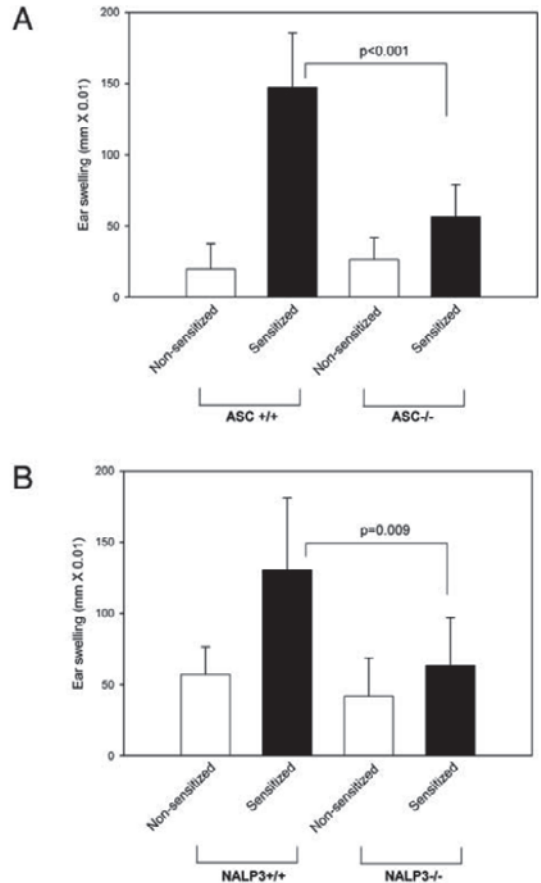


図3. NLRP3とASCはCS応答にも寄与する<sup>14)</sup> ASC<sup>+/+</sup>とASC<sup>-/-</sup> (A), NLRP3<sup>+/+</sup>とNLRP3<sup>-/-</sup>マウス (n=3~5 per group)は胸腹部に0.15 ml 5% TNP-Clの塗布を受けた群と(感作群: closed bar)塗布しない群に分けられた(非感作群: open bar)。4日後それらのマウスの耳介に10  $\mu$ l 0.4% TNP-Clを塗布(challenge)し、このchallenge直前の耳介の厚さとchallenge後24時間の耳介の厚さの差が腫脹分としてグラフ化されている。

うと結論されている<sup>10)14)</sup>。またこの報告はリポ多糖体(lipopolysaccharide; LPS)をマウスに静脈投与した敗血症モデルであるが、NLRP3は肝臓、腎臓で強く発現し、大腸、肺など胸腺を除いたほぼ全ての臓器でも発現が認められた。また好中球や骨髄細胞でもNLRP3の発現が顕著であった(図4)。これらの一連の結果から、CSにインフラマソームの構成要素が寄与する点、またNLRP3が多く臓器や貪食細胞で高い発現を示していることが判明した。

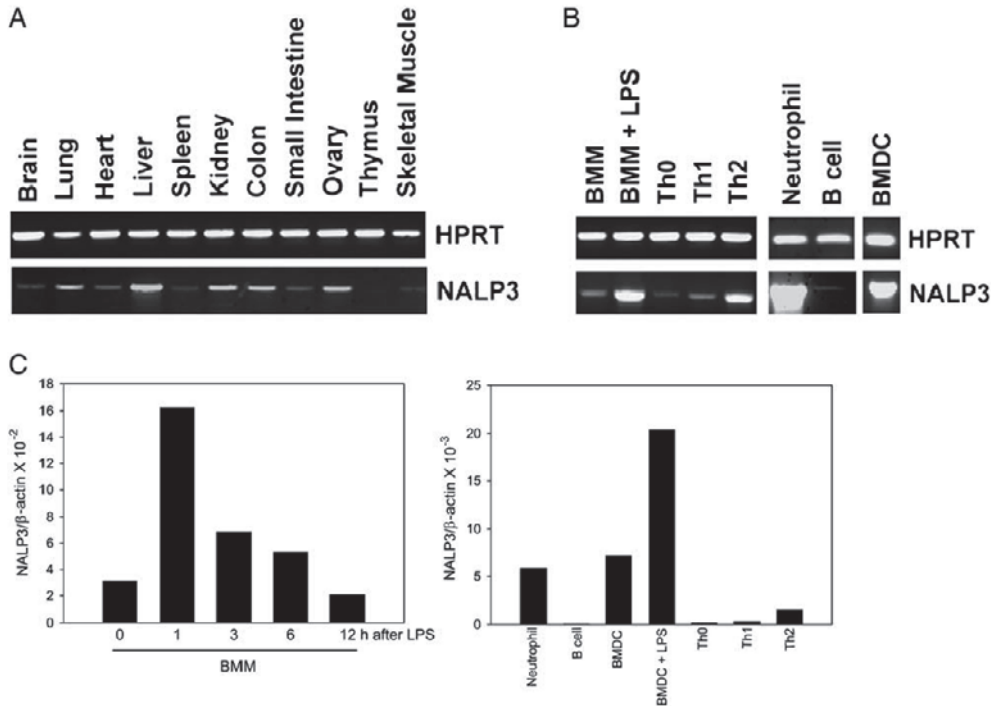


図4. 臓器・細胞別のNLRP3応答<sup>14)</sup>

LPSによる3ないしは6時間後にC57Bl/6マウスの臓器別 (A), 骨髄由来細胞, リンパ球別, 好中球など (B) でのNLRP3産生をウエスタンブロットで示した。 $\beta$ アクトニンに比したNLRP3 mRNAの発現量をC57Bl/6マウス骨髄由来の細胞 (C: 時系列で) やリンパ球, 好中球も含めて (D: 細胞の種類別に) 比較した。

### 2-3. 早期獲得 (Early-acquired) 型IgMを産生するB1細胞とCS及び肺炎

既に2-1. で述べたが, 感作後のB1細胞が産生するIgM (早期獲得型) だけがCSを媒介し, ナイーブなB1細胞ではCS応答が起こらない。感作後に活性化されたB1細胞, そしてそのB1細胞から産生されたIgMは非感作 (ナイーブ) でポリクローナルなB1細胞由来のIgMと何が異なるのであろうか? 両者いずれも定義上は自然抗体型のIgMである。従来体細胞突然変異 (SHM) を生じないと考えられたB1細胞の抗体可変領域にactivation-induced cytidine deaminase (AID) 依存的SHMの存在が示され, 感作物質のハプテン特異的にこのSHMを生じた少数のB1a細胞がCSを誘発する特別な細胞群であるとしてイニシエーターB細胞の概念が提唱された<sup>30)</sup>。(イニシエーターとはCSを“誘発する”という意味である) 肺炎球菌性の肺炎モデルをAID<sup>-/-</sup>マウスに適用した際には, AID<sup>-/-</sup>マウスは対照マウス (AID<sup>+/+</sup>野生型表現型) に比べて肺炎球菌生菌の投与後に肺内CFU

量が多く, また平均生存期間も短く, これらの点で対照に比べて肺炎に罹患しやすかった (図6a, c: 自験例)。自然抗体と考えられる血清中の抗ホスホリルコリン (PC) IgMをELISAで測定した際に, 測定値がAID<sup>-/-</sup>マウスでは野生型に比べて極めて高いにもかかわらず細菌感染に脆弱であった。これは人での高IgM血症2型の原因となる遺伝子, 及び臨床的な表現型 (人でも細菌感染に脆弱である) の双方が一致する結果と考えられた<sup>45)46)</sup>。AIDが機能しないため, クラススイッチも機能せず, 典型的な自然抗体と考えられる抗PC IgM抗体が極めて高値であるが, AID<sup>-/-</sup>マウスは肺炎の初感染で悪化した<sup>42)</sup>。このため, CSで提唱されたイニシエーターB1細胞とAIDの概念を敷衍して細胞移入を用いた感染実験を行った。AID依存的な機能を保持する少数のB1a細胞 (cluster of differentiation, CD5陽性) を含む野生型 (AID<sup>+/+</sup>) ドナー由来の腹膜腔 (PerC) B1a細胞をAID<sup>-/-</sup>マウスに養子移植して肺での宿主抵抗性 (肺内CFU) を検討した。その結果肺炎球菌性肺炎 (初感染) に対する



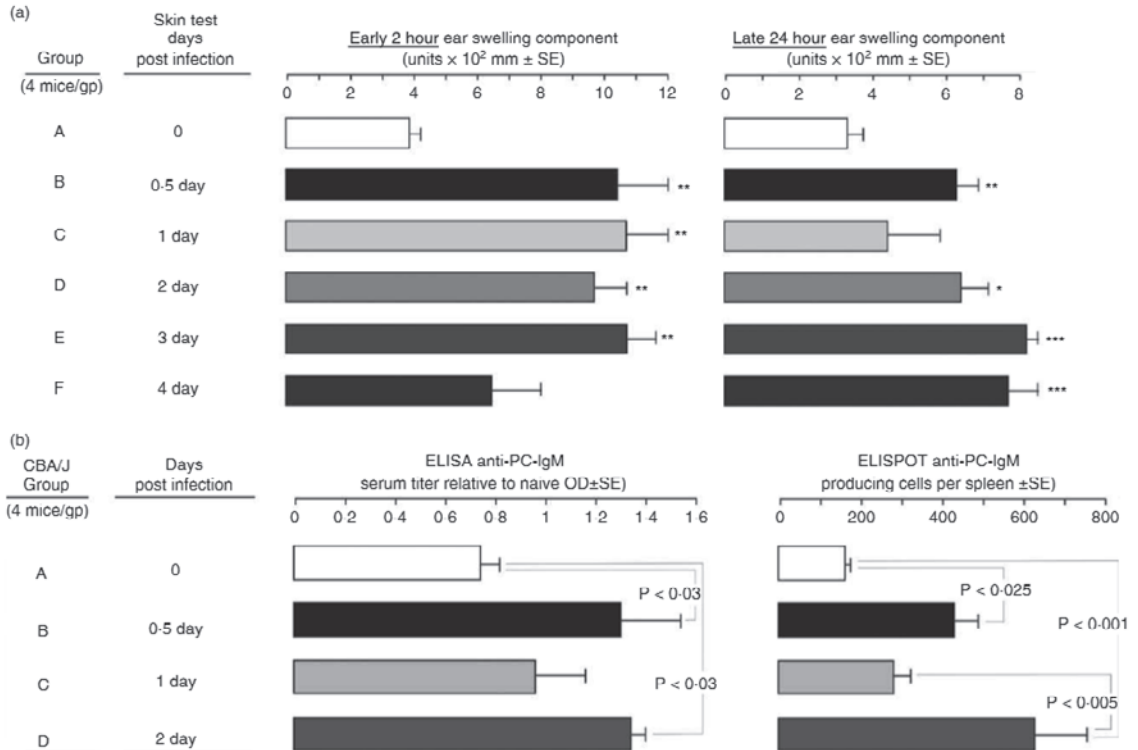


図5. 生体内で肺炎とCS応答は平行する<sup>42)</sup>

比較的低用量 (20% 致死量) の肺炎球菌を遺伝子欠損のない CBA/J 系統マウスに経時的に気管内投与を行い、その後 0.5, 1, 2, 3, 4 日後に時相を一致させて PC-BSA による ear challenge (a) と脾臓細胞を用いた ELISPOT アッセイ (b) を実施した (各 1 群 n=4)。この検討ではハプテン刺激後 2 時間 (左) 及び 24 時間 (右) の 2 相で CS 応答 (a) と抗 PC IgM 産生脾臓細胞数 (b) として検討した。感作処置のない肺炎モデルで、細菌の多糖体成分である PC に肺炎誘引後 12 時間目より CS 応答と脾臓 B1 細胞 (抗 PC IgM 産生型) 数がほぼ同期して増加し、CS 応答は少なくとも感染後 3 日間、抗 PC IgM 産生細胞の増加は少なくとも感染後 2 日間維持された。肺炎感染後に CS の応答と早期獲得型 IgM 抗体産生細胞の増加が並行して起こると考えられた。

AID<sup>-/-</sup>マウスの脆弱性は、AID<sup>+/+</sup>ドナー由来腹膜腔 (peritoneal cavity; PerC) B1a 細胞移入 (PerC to PerC) の効果で野生型 AID<sup>+/+</sup>レベルまで改善した (図 6a)。また野生型と AID<sup>-/-</sup>マウスの血清中の抗肺炎球菌 IgM の質的な差異を調べるために、化学物質の PC を濃度勾配下で添加して競合後 (ここでは ELISA を用いた)、尿素による洗浄 (タンパク質の微細な構造変化を起こして弱い抗原抗体の結合を取り除く) を加えてアフィニティーアッセイを試みたところ、両者の IgM の質が明らかに異なっていた (図 6d)。

また、肺炎に CS が伴うのか検証する目的で、肺炎球菌を気管内投与しこの後、12 時間、1, 2, 3, 4 日経過した CBA/J マウスに CS 測定と同様の耳介厚測定と血清 IgM (抗 PC) 脾臓由来細胞の enzyme-linked

immunospot (ELISPOT) アッセイ (抗 PC IgM 産生 B1 細胞数定量) を行った。その結果肺炎後 12 時間から CS、血清抗 PC-IgM、脾臓内抗 PC-IgM 産生 B1 細胞の全てが並行して上昇する点を確認した。脾臓内の抗 PC-IgM 産生細胞の増加と CS 応答に正の相関が認められ、肺炎後の生体内でこれらは同期して応答していると推論した (図 5)。

自然抗体は種を超えて維持されており、生まれつきの遺伝子上にコードされ、獲得性のないポリクローナルな IgM と考えられてきた。しかしこれらの一連の研究結果より、この自然抗体の中でもむしろ早期獲得型の IgM (細胞膜上では受容体) の存在が想定された。更にこの早期獲得型 IgM が CS を惹起し、また微生物感染後の初期応答 (菌体を効率よく排除する炎症)

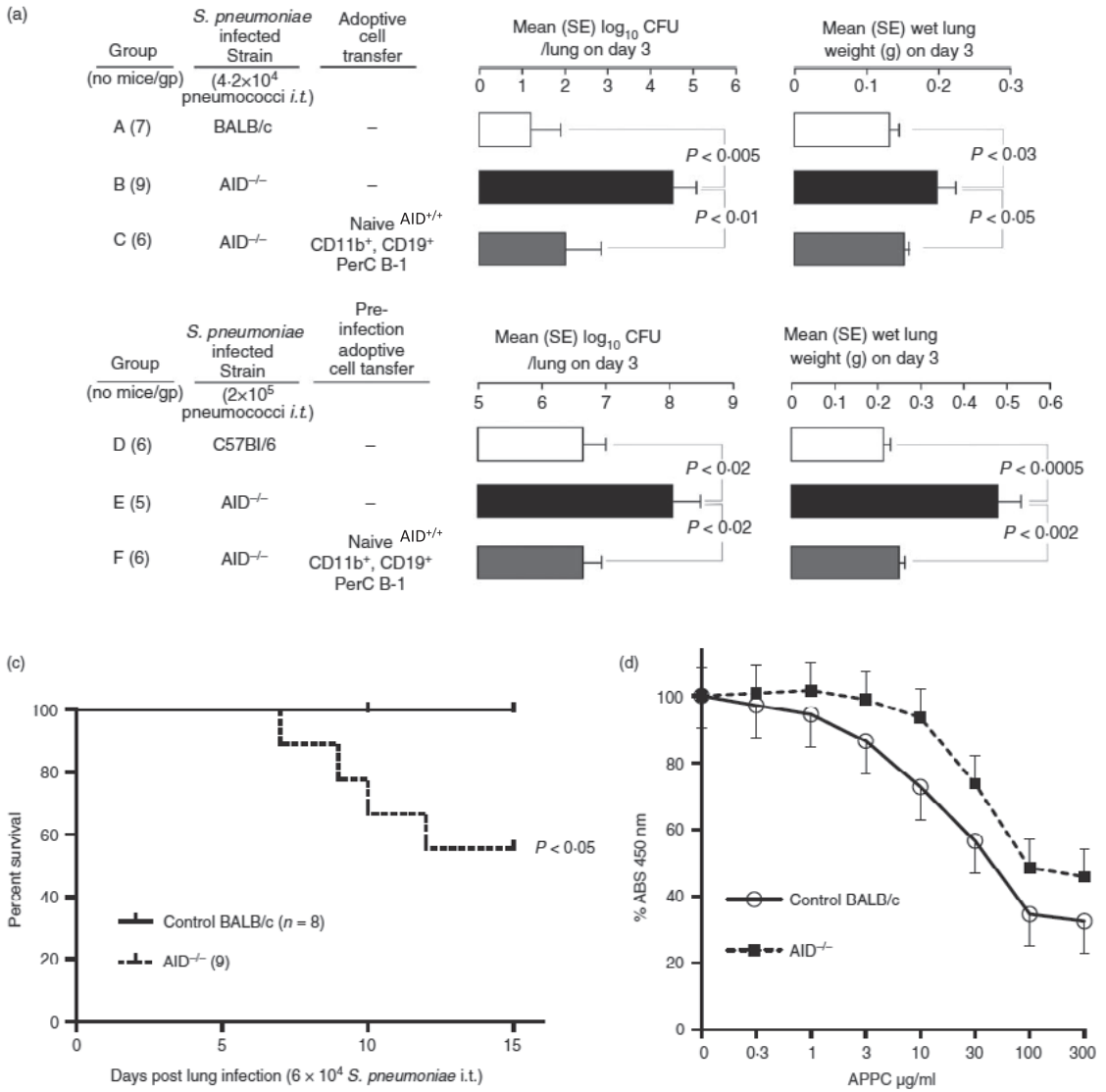


図6. AIDはCSと肺炎に寄与する<sup>39)</sup>

にも役立っていると考えた。早期獲得型 IgM の存在を仮説とした場合、これはナイーブな生体が生理学的な状況下で能動的に準備した IgM であろう (PC のような特定の微生物のハプテン様分子に対して抗体親和性が調整された IgM)。抗 PC タイプの少数の B1a 細胞をセルソーターで採集して IgM 受容体の可変領域に SHM の頻度を調べたところ、極めて低い頻度の SHM の存在を確認している。この低い頻度の SHM について、今後も生理学的な意義が問われると考えている (査読者との協議で引用<sup>42)</sup>論旨から割愛した)。

肺炎の実験では、CS のように“感作の処置”を行わないため、SHM の頻度はあったとしても極めて低いものであろうと著者らは推論している。腸内や上気道粘膜の常在菌叢などが CS の“感作”に近いものであり<sup>47)</sup>、この常在菌叢と NLR タンパク質の応答のバランスは腸管の恒常性や炎症にも深く関わるとする主旨の報告が増えている<sup>48)</sup>。

**まとめ**

ハプテタンパク質複合物が上皮に接触し、数分後

より全身の炎症応答が惹起され<sup>31)</sup>、複数の自然免疫細胞が協調して関わっている<sup>32)38)42)</sup>。更にCS応答の一部には生体の粘膜や皮膚の免疫応答と常在細菌叢とのバランスも少なからず関与し得る<sup>38)</sup>。微生物（細菌の場合は外膜上の多糖体であり、宿主細胞と最初に接触する分子としても矛盾しない）と異物を迅速に排除すべき肺内の接触部位として気道、肺胞上皮面、腸上皮などが想定される<sup>2)6)40)</sup>。また前項目で概説したインフラマソームの分子機構を調べるに当たり、CSの測定手法が用いられた点も重ねて示唆深い<sup>14)</sup>。細菌性肺炎や血流途絶後に生じる反応性の肺炎などでも肺組織、肺胞上皮のインフラマソームの活性化が関わっている<sup>14)41)42)</sup>。CSと肺炎に多くの共通の自然免疫細胞の関与があり、その応答の主軸（ケモカイン、サイトカイン、初期抗体の産生性）をNK細胞、iNKT細胞、B1a細胞、自然抗体、インフラマソームなどが協調して担っている（図1）。肺炎球菌による菌体外膜上のポリサッカライドの基本的物質また、ハプテン様分子のホスホリルコリンを用いて肺炎とCSの接点が検証された<sup>42)</sup>（図5、6）。獲得免疫性に乏しく、B細胞受容体(BCR)の多様性もないと信じられてきたB1細胞であるが、早期獲得型の免疫応答の関与が実験的に示された<sup>30)31)38)</sup>。

自然免疫応答の中で自然抗体とその産生細胞は、応答の速さを最大の利点（武器）とする反面<sup>31)</sup>、通常その抗原特異性や獲得免疫性には乏しい。微生物への初期の応答と炎症が生体にとって望ましくない場合、自己免疫応答やアレルギー応答の助長、発熱を伴う過剰な炎症と遷延する皮膚炎、関節炎、腸炎などに結びつく。このためインフラマソームやCSは、システムそのものにリスクも伴い、コントロールの必要なことがある。

### 腸内細菌叢の維持と抗菌薬、感染対策

感染制御の担う大きな社会的責務の中で、抗菌薬の適正使用と使用制限が叫ばれ、医療行為の全てに関わる事象となっている。過剰な抗菌薬の選択圧が実際に腸内細菌叢を大きくシフトさせ、病的細菌叢(pathobionts)となった場合には、インフラマソームの過剰応答やゼブシスにも結び付くことが実験医学として示され、その概念が提唱されている<sup>44)49)</sup>。報告そのものは動物実験レベルの検討ではあるが、現代の人の社会と文化に既に顕在してきている可能性があるかもしれない<sup>44)</sup>。WHOの提唱しているONE HEALTHの概念とAntimicrobial Stewardship Program (ASP)の地域単位での必要性、啓発、そして生物の中で重層に進化

してきた獲得免疫を支持する自然免疫/炎症機構を守る意識も必要である。人を含む多くの生物と微生物の環境のバランスも維持するよう意識することも、私たちの専門分野でも必要な英知となっている<sup>50)</sup>。近年の自然免疫と炎症の知見は、分子生物学的に広く細分化されているが、地球規模でひとつの危機管理の概念に結び付けられるような多くの示唆に富む医科学報告の中に“病的細菌叢 pathobionts”の提唱もある<sup>44)51)</sup>。現在の感染症の診療現場、臨床のニーズに戻ると、人類に最も寄与したともいわれる抗菌薬をはじめ、抗ウイルス薬、抗寄生虫薬、抗真菌薬の有効性を保持した上で新規の抗微生物薬開発を推進すること（ONE HEALTH）が感染症の治療分野では最優先の急務であろう<sup>52)</sup>。

一方臨床の場合においては、従来の免疫抑制療法に加えて、抗TNF $\alpha$ 抗体や抗IL-17抗体など生物学的製剤による新しい治療法で、極めて難治性の炎症性疾患である慢性関節リウマチやクローン病、乾癬などに劇的な治療効果が得られ、各専門領域で福音となっている。この背後で医療行為に付随した易感染性や創傷治療能の低下も危惧される。易感染者の多い医療環境下では、広域抗菌薬の投与後の偽膜性腸炎や耐性菌の伝播など、社会的リスクの認識が全ての職員と、患者および職員の家族などにも重要である。感染制御の中で抗菌薬の適正使用のニーズの比重は極めて大きくなり、このテーマは関連学会、行政とWHOを含めた大きな課題である<sup>52)</sup>。広域抗菌薬の長期使用などで我々の部門でコンサルテーションの対象となる患者の大半が、上述のような免疫抑制者や担痛状態、高齢者、集学的治療後の医療の恩恵を受けた患者である。また地域社会を支える老健施設では、高齢者<sup>51)</sup>、易感染者が多いにもかかわらず、微生物検査そのものも充分ではなく専門家にも乏しい。国内では当面は3次機能を持った医療施設内での抗菌薬使用管理が耐性菌のコントロールの主幹であるが、同時に健常者の啓発（感冒時の症候には抗菌薬の有効性に乏しいなど）も必要である。発熱者の症候、主治医の考え方と方針、検査値、微生物検査結果、環境衛生、家族・社会背景などを毎日審議する我々の部門でも、“生体の炎症の質”を限られた検査結果から見抜くことや、限られた抗菌薬の有効性を管理・維持することはまさに表裏一体である。

はじめに述べたシグナロソーム主体の炎症応答やエフェクター細胞の感染創部への集積がなくては微生物の速やかな排除は困難である（図1）。炎症が適切にコントロールされることで速やかな創傷治癒も得られ

る。感染症や組織障害に付随する炎症が生体に備えられた自己治癒能の根幹である一方で、その炎症の根幹を抑制する生物学的製剤が治療に役立っている。臨床の場で患者の症状や日毎の変化の観察が必須であり、これなしには臨床は一步も動かない。その背後で発熱の原因推定が、本項で述べたような新進気鋭の分子生物学で支持されていることも意識しておきたい。

抗IL-1 $\beta$ 、抗TNF $\alpha$ 、抗インフラマソームなどの生物学的な加療技術と並行して、抗微生物薬や生物学的製剤などが今後更に進歩するに従い、人を含め生物に備わった自然免疫機構に関連する病態の更なる理解が不可欠なものとなり、関連した臨床検査分野の開拓も必要となると推察される。ONE HEALTHと炎症の医科学的な研究領域が密接に関連しており、様々な医療行為や医療関連感染においても今後更に必要な洞察と考えられる。

**謝辞：**本内容の校閲を引き受けていただきました、小倉裕範教授（現 奈良女子大学）に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) Cinel, I, SM Opal. 2009. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med* 37 (1): 291-304.
- 2) Curtis, JL. 2005. Cell-mediated adaptive immune defense of the lungs. *Proc Am Thorac Soc* 2 (5): 412-416.
- 3) Akira, S, S Uematsu, O Takeuchi. 2006. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124 (4): 783-801.
- 4) Ueno, T, T Ikeda, K Ikeda, et al. 2011. HMGB-1 as a useful prognostic biomarker in sepsis-induced organ failure in patients undergoing PMX-DHP. *J Surg Res* 171 (1): 183-190.
- 5) Lu, B, H Wang, U Andersson, et al. 2013. Regulation of HMGB1 release by inflammasomes. *Protein Cell* 4 (3): 163-167.
- 6) Xiang, M, X Shi, Y Li, et al. 2011. Hemorrhagic shock activation of NLRP3 inflammasome in lung endothelial cells. *J Immunol* 187 (9): 4809-4817.
- 7) Cannon, JG, BD Clark, P Wingfield, et al. 1989. Rabbit IL-1. Cloning, expression, biologic properties, and transcription during endotoxemia. *J Immunol* 142 (7): 2299-2306.
- 8) Jang, JH, HW Shin, JM Lee, et al. 2015. An Overview of Pathogen Recognition Receptors for Innate Immunity in Dental Pulp. *Mediators Inflamm* 2015: 794143.
- 9) Seo, SU, N Kamada, R Munoz-Planillo, et al. 2015. Distinct Commensals Induce Interleukin-1beta via NLRP3 Inflammasome in Inflammatory Monocytes to Promote Intestinal Inflammation in Response to Injury. *Immunity* 42 (4): 744-755.
- 10) Mitchell, JA, MJ Paul-Clark, GW Clarke, et al. 2007. Critical role of toll-like receptors and nucleotide oligomerisation domain in the regulation of health and disease. *J Endocrinol* 193 (3): 323-330.
- 11) Shankar-Hari, M, GS Phillips, ML Levy, et al. 2016. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315 (8): 775-787.
- 12) Fernandes-Alnemri, T, JW Yu, C Juliana, et al. 2010. The AIM2 inflammasome is critical for innate immunity to *Francisella tularensis*. *Nat Immunol* 11 (5): 385-393.
- 13) Bourhis, LL, C Werts. 2007. Role of Nods in bacterial infection. *Microbes Infect* 9 (5): 629-636.
- 14) Sutterwala, FS, Y Ogura, M Szczepanik, et al. 2006. Critical role for NALP3/CIAS1/Cryopyrin in innate and adaptive immunity through its regulation of caspase-1. *Immunity* 24 (3): 317-327.
- 15) Hawkins, PN, HJ Lachmann, E Aganna, et al. 2004. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 50 (2): 607-612.
- 16) Mariathasan, S. 2007. ASC, Ipaf and Cryopyrin/Nalp3: bona fide intracellular adapters of the caspase-1 inflammasome. *Microbes Infect* 9 (5): 664-671.
- 17) 猪原直弘. 2010. 細胞質内パターン認識受容体NLRの構造と機能. *生化学* 82 (1): 12-20.
- 18) 審良静男. 2015. 自然免疫の最近の進歩. *リンパ学* 38 (2): 41-46.
- 19) Rathinam, VA, Z Jiang, SN Waggoner, et al. 2010. The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses. *Nat Immunol* 11 (5): 395-402.
- 20) Ito, M, T Shichita, M Okada, et al. 2015. Bruton's tyrosine kinase is essential for NLRP3 inflammasome activation and contributes to ischaemic brain injury. *Nat Commun* 6: 7360.
- 21) Lich, JD, JC Arthur, JP Ting. 2006. Cryopyrin: in from the cold. *Immunity* 24 (3): 241-243.
- 22) 小池竜司, 窪田哲郎. 2008. Muckle-Wells 症候群の臨床像と原因遺伝子. *炎症と免疫* 16 (2): 171-176.

- 23) Hoffman, HM, JL Mueller, DH Broide, et al. 2001. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 29 (3): 301-305.
- 24) Ogura, Y, S Lala, W Xin, et al. 2003. Expression of NOD2 in Paneth cells: a possible link to Crohn's ileitis. *Gut* 52 (11): 1591-1597.
- 25) Koike, R, T Kubota, Y Hara, et al. 2007. A case of Muckle-Wells syndrome caused by a novel H312P mutation in NALP3 (cryopyrin). *Mod Rheumatol* 17 (6): 496-499.
- 26) Baldwin, AG, D Brough, S Freeman. 2016. Inhibiting the Inflammasome: A Chemical Perspective. *J Med Chem* 59 (5): 1691-1710.
- 27) Yamazaki, T, J Masumoto, K Agematsu, et al. 2008. Anakinra improves sensory deafness in a Japanese patient with Muckle-Wells syndrome, possibly by inhibiting the cryopyrin inflammasome. *Arthritis Rheum* 58 (3): 864-868.
- 28) Tomiyama, N, Y Higashiesato, T Oda, et al. 2008. MEFV mutation analysis of familial Mediterranean fever in Japan. *Clin Exp Rheumatol* 26 (1): 13-17.
- 29) Tomiyama, N, S Oshiro, Y Higashiesato, et al. 2002. End-stage renal disease associated with familial Mediterranean fever. *Intern Med* 41 (3): 221-224.
- 30) Kerfoot, SM, M Szczepanik, JW Tung, et al. 2008. Identification of initiator B cells, a novel subset of activation-induced deaminase-dependent B-1-like cells that mediate initiation of contact sensitivity. *J Immunol* 181 (3): 1717-1727.
- 31) Itakura, A, M Szczepanik, RA Campos, et al. 2005. An hour after immunization peritoneal B-1 cells are activated to migrate to lymphoid organs where within 1 day they produce IgM antibodies that initiate elicitation of contact sensitivity. *J Immunol* 175 (11): 7170-7178.
- 32) Tsuji, RF, M Szczepanik, I Kawikova, et al. 2002. B cell-dependent T cell responses: IgM antibodies are required to elicit contact sensitivity. *J Exp Med* 196 (10): 1277-1290.
- 33) 山本夏男, 金光敬二. 2010. B-1B 細胞と呼吸器疾患. 炎症と免疫 18 (4): 377-384.
- 34) Askenase, PW, K Bryniarski, V Paliwal, et al. 2015. A subset of AID-dependent B-1a cells initiates hypersensitivity and pneumococcal pneumonia resistance. *Ann N Y Acad Sci* 1362: 200-214.
- 35) Szczepanik, M, M Akahira-Azuma, K Bryniarski, et al. 2003. B-1 B cells mediate required early T cell recruitment to elicit protein-induced delayed-type hypersensitivity. *J Immunol* 171 (11): 6225-6235.
- 36) Shornick, LP, P De Togni, S Mariathasan, et al. 1996. Mice deficient in IL-1beta manifest impaired contact hypersensitivity to trinitrochlorobenzene. *J Exp Med* 183 (4): 1427-1436.
- 37) Campos, RA, M Szczepanik, M Lisbonne, et al. 2006. Invariant NKT cells rapidly activated via immunization with diverse contact antigens collaborate in vitro with B-1 cells to initiate contact sensitivity. *J Immunol* 177 (6): 3686-3694.
- 38) Paust, S, HS Gill, BZ Wang, et al. 2010. Critical role for the chemokine receptor CXCR6 in NK cell-mediated antigen-specific memory of haptens and viruses. *Nat Immunol* 11 (12): 1127-1135.
- 39) Tsuji, RF, I Kawikova, R Ramabhadran, et al. 2000. Early local generation of C5a initiates the elicitation of contact sensitivity by leading to early T cell recruitment. *J Immunol* 165 (3): 1588-1598.
- 40) Kawikova, I, V Paliwal, M Szczepanik, et al. 2004. Airway hyper-reactivity mediated by B-1 cell immunoglobulin M antibody generating complement C5a at 1 day post-immunization in a murine hapten model of non-atopic asthma. *Immunology* 113 (2): 234-245.
- 41) Majewska-Szczepanik, M, N Yamamoto, PW Askenase, et al. 2014. Epicutaneous immunization with phosphorylcholine conjugated to bovine serum albumin (PC-BSA) and TLR9 ligand CpG alleviates pneumococcal pneumonia in mice. *Pharmacol Rep* 66 (4): 570-575.
- 42) Yamamoto, N, SM Kerfoot, AT Hutchinson, et al. 2016. Expression of activation-induced cytidine deaminase enhances the clearance of pneumococcal pneumonia: evidence of a subpopulation of protective anti-pneumococcal B1a cells. *Immunology* 147 (1): 97-113.
- 43) Nakayama, K, M Monma, T Fukushima, et al. 2000. Tuberculin responses and risk of pneumonia in immobile elderly patients. *Thorax* 55 (10): 867-869.
- 44) Ayres, JS, NJ Trinidad, RE Vance. 2012. Lethal inflammasome activation by a multidrug-resistant pathobiont upon antibiotic disruption of the microbiota. *Nat Med* 18 (5): 799-806.
- 45) Cabral-Marques, O, S Klaver, LF Schimke, et al. 2014. First report of the Hyper-IgM syndrome Registry of the Latin American Society for Immunodeficiencies: novel mutations, unique infections, and outcomes. *J*

- Clin Immunol 34 (2): 146-156.
- 46) Quartier, P, J Bustamante, O Sanal, et al. 2004. Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to Activation-Induced Cytidine Deaminase deficiency. Clin Immunol 110 (1): 22-29.
- 47) Suzuki, K, B Meek, Y Doi, et al. 2004. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. Proc Natl Acad Sci U S A 101 (7): 1981-1986.
- 48) Masumoto, J, T Yamazaki, K Ohta, et al. 2009. Interleukin-1beta suppression in Blau syndrome: comment on the article by Martin et al. Arthritis Rheum 60 (8): 2544-2545.
- 49) Levy, M, CA Thaiss, D Zeevi, et al. 2015. Microbiota-Modulated Metabolites Shape the Intestinal Microenvironment by Regulating NLRP6 Inflammasome Signaling. Cell 163 (6): 1428-1443.
- 50) Bordon, Y. 2012. Mucosal immunology: Inflammasomes induce sepsis following community breakdown. Nat Rev Immunol 12 (6): 400-401.
- 51) Biagi, E, L Nylund, M Candela, et al. 2010. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. PLoS One 5 (5): e10667.
- 52) 創薬促進検討委員会・抗微生物薬適正使用推進委員会. 2016. 世界協調の中で進められる耐性菌対策. 日本臨床微生物学雑誌 26 (2): 巻頭.

## Insights into innate inflammatory responses, infectious immunity, and pathobionts

Natsuo Yamamoto, Kiwamu Nakamura, Keiji Kanemitsu  
Department of Infection Control, Fukushima Medical University

Recent understandings of innate inflammatory responses are summarized from the two viewpoints of “inflammasome” and “contact hyper sensitivity (CS)”. Features common to the two concepts are 1. A few small molecules may initiate local, or in a severe case, to systemic host inflammatory responses in a short period of time, 2. To involve several innate immune cells, IL-1 $\beta$  secretion is crucial to febrile clinical symptoms, and 3. Several microbial components, pathogen associated molecular patterns (PAMPS), as well as danger signals of host elements may trigger them. Both systems are highly involved to our commonly encountered clinical febrile manifestations that include infectious, traumatic, autoimmune, drug-induced, cancer, and febrile neutropenic disorders. Invasion of host mucosal or skin barriers by foreign bacterial and intracellular, viral pathogens, or aseptic tissue damages caused by trauma, burn, hypoxic organ failure, both induce NLRs family activation, that followed by caspase-1 and IL-1 $\beta$  augmentations. CS also requires NALP3 and ASC components in its sensitization phase, then IL-1 $\beta$  secretion for its elicitation phase.

Finally, we clarified that bacterial pneumonia initiates CS-like rapid host responses via an appropriate B1a cell-derived early-acquired IgM antibody, which is also critical for CS with activation-induced cytidine deaminase (AID) assistance.

Inflammasome may be more introduced in broad clinical field since, for instance, anti-IL-1 $\beta$  treatment has now become available. In the same time, from the standpoint of an infection controller, broad antibiotics consumptions, several anti-inflammatory therapies, and immunomodulatory agents, run the risk of breaking the balance between host and microorganisms interactions.

Current antimicrobial stewardships would become more important to maintain individual microbiota and restrict local to global transmissions not to manifest “pathobionts” worldwide population under already-prevalled risk of drug-resistant microbes that become commensalities in healthcare associated hygiene. The importance of recognizing concept for innate inflammation and pathobionts are to be more illuminated because both systems need more sophisticated balance, and organized for global health.