炎症と不整脈：オーバービュー

Overview of Inflammation and Arrhythmia

古川哲史

《Abstract》

近年、多くの慢性疾患の病態発現の基盤に、慢性で軽度の炎症が存在することが注目されている。不整脈でも、特に心房細動(AF)では高感度CRP陽性率が高いこと、IL-6の遺伝子多型が開心術後のAF発現と相関すること、などから炎症との関連が示唆されている。慢性疾患では、Virchowの5主徴を伴う古典的な炎症(classical inflammation)とは異なった、自然炎症(homeostatic inflammation)が関与する。本稿では、自然炎症とは何か、自然炎症がどのように心房リモデリングをもたらすのかについて概説する。

I. はじめに

近年、メタボリック症候群、動脈硬化など多くの慢性疾患の病態発現の基盤に、慢性で軽度の炎症が存在することが注目されている。電気生理機能の異常ととらえられてきた不整脈でも、特に心房細動(AF)では高感度CRP陽性¹⁾、IL-6遺伝子多型が開心術後のAF発現と相関するなど²⁾、炎症との関連を示唆する様々な臨床データが報告されている。AFの発現は、肺静脈心筋スリーブが関与するトリガー因子と³⁾、心房リモデリングが関与する維持機構⁴⁾からなる(図1)。さらにこれらの基盤として、遺伝リスクと環境リスクの相互作用があり、炎症は環境リスクと維持機構(心房リモデリング)をつなぐ役割を果たすと考えられる(図1)。本稿では、慢性疾患に関与する炎症の概念、および炎症と心房リモデリングの関連について概説する。

II. 自然炎症(homeostatic inflammation)

古典的な炎症(classical inflammation)の概念は、肺炎などからもイメージされるように、病原性生物が体内に侵入したとき、これに対抗するために起こる急性

炎症として理解されてきた。すなわち、発赤・発熱・腫脹・疼痛・機能障害のVirchowの5主徴を伴う炎症である(表1)。これには、外因性リガンド(細菌、ウイルスなど)とこれを感知する病原センサーが関与する。一方、慢性疾患の基盤となる炎症は、古典的炎症とは異なり、軽度かつ持続性のものであり、自然炎症(homeostatic inflammation)と呼ばれる⁵⁾。これには、内因性リガンドと病原体センサーが関与する(表1)。古典的炎症にも自然炎症にも病原体センサーが関与するが、現在までに見つかっている病原体センサーはToll様受容体で11種類である⁶⁾。Toll様受容体に、細菌の外壁のリポ多糖(LPS)や鞭毛タンパク質、マイコプラズマ由来のリポタンパク質、微生物のDNAあるいはRNAなどが結合すると、炎症にとって最も重要な転写因子 $\text{NF}\kappa\text{B}$ が誘導される。

この病原体センサーにも、内因性リガンドが結合して $\text{NF}\kappa\text{B}$ が誘導されることが明らかとなった。内因性リガンドは、danger signalsあるいはalarminsとも呼ばれ⁷⁾、パルミチン酸などの飽和脂肪酸、AGE(advanced glycation end products)、尿酸、ATPなどが含まれる(表2)。飽和脂肪酸は、脂質をため込み肥

東京医科歯科大学難治疾患研究所生体情報薬理学 (〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45)

Tetsushi Furukawa

● **Key words** : 自然炎症, 線維芽細胞, マクロファージ, アンジオテンシンII

図 1
アンジオテンシンⅡと TGFβ の正の
フィードバックループ
Ang II : アンジオテンシンⅡ

表 1 2 種類の炎症

古典的炎症 classical inflammation

急性, 強度の炎症

Virchowの5主徴(発赤, 発熱, 腫脹, 疼痛, 機能障害)を伴う
外因性リガンド(細菌, ウイルスなど)と病原体センサーが関与

自然炎症 homeostatic inflammation

慢性, 軽度の炎症

内因性リガンドと病原体センサーが関与

表 2 内因性リガンド(danger signalsあるいはalarmins)

飽和脂肪酸(パルミチン酸など): 肥満と関係

AGE (advanced glycation end products): 高血糖・酸化
ストレスと関係

尿酸: 脂質異常症と関連

ATP: 虚血と関連

etc.

図 2 心房細動の病態発現機構
RAA : renin-angiotensin-aldosterone

Ⅲ. 心房リモデリング(線維化)機構と炎症

心房リモデリングには, 高血圧・心不全などの心病態で血中濃度が上昇するアンジオテンシンⅡ (Ang II) が関与する. Ang II が心筋細胞・線維芽細胞に作用すると, サイトカイン TGFβ が分泌される. TGFβ は, パラクリン作用として心筋細胞・線維芽細胞の I 型 Ang II 受容体(AT₁R)の発現を促し, Ang II と TGFβ の間で正のフィードバックループが形成される(図 2)⁴⁾. 炎症は, この Ang II-TGFβ ループが線維化をもたらす過程に関与する.

線維化が起こるためには, ①活性型の筋線維芽細胞への分化, ②筋線維芽細胞の増殖, ③コラーゲン遺伝子の転写活性化, の 3 事象を伴う必要がある. 線維芽

大化した脂肪細胞から分泌され, AGEは糖化・酸化修飾を受けたタンパク質・脂質の総称で高血糖・酸化ストレス時などに増加する. 尿酸は, 遊離脂肪酸が増加したときに肝臓でプリン代謝が刺激を受けて増加し, ATPは虚血時にパネキシンを通して分泌される. このように, 内因性リガンドは肥満・高血糖・酸化ストレス時(高血圧, 心不全など), 脂質異常症, 虚血などによって増加し, 炎症の惹起と関係する.

図3 線維化病態発現機構と炎症

Ang II：アンジオテンシンII

細胞から筋線維芽細胞への転換には、Ang IIとTGFβが関与する。筋線維芽細胞の増殖に対しては、Ang IIは促進的に、TGFβは抑制的に働く。そこで第3の因子が必要となるが、ここに炎症が関与している。すなわち、炎症効果器マクロファージから分泌されるサイトカイン(TNFα、IL-1βなど)が第3因子となる。コラーゲン遺伝子の転写活性化は、TGFβとマクロファージから分泌されるサイトカインによって刺激される。以上から、図3のようなシエーマが描かれる。

IV. M1マクロファージとM2マクロファージ

非活性状態にあるマクロファージからは、TNFα、IL-1βなどのサイトカインは分泌されない。これらのサイトカインが分泌されるためには、内因性リガンドがマクロファージに存在するToll様受容体に結合して、マクロファージが活性化される必要がある。ここで、内因性リガンドと病原体センサーによる自然炎症が必要となってくる。

ところで、マクロファージは均一ではない。少なくとも、M1マクロファージ(古典的活性化マクロファージ：classically-activated macrophage)とM2マクロファージ(代替活性化マクロファージ：alternatively-activated macrophage)の2種類がある(表3)^{8)・9)}。M1マクロファージは炎症性マクロファージと呼ばれ、ヘルパーT細胞のTh1から分泌されるINFγによって単

表3 マクロファージの分類

M1 マクロファージ

別名：古典的活性化マクロファージ

(classically-activated macrophage)

炎症性マクロファージ

単球からTh1細胞由来のINFγにより誘導される

炎症性サイトカインTNFα、IL-1β、IL-6を分泌

M2 マクロファージ

別名：代替活性化マクロファージ

(alternatively-activated macrophage)

抗炎症性マクロファージ

単球からTh2細胞由来のIL-4・IL-13により誘導される

抗炎症性サイトカインIL-10を分泌

球から誘導され、TNFα、IL-1β、IL-6などの炎症性サイトカインが分泌される。M2マクロファージは抗炎症性マクロファージと呼ばれ、Th2から分泌されるIL-4およびIL-13によって単球から誘導され、IL-10などの抗炎症性サイトカインが分泌される。従来、M1マクロファージが炎症に関与すると考えられてきたが、最近では急性の炎症にはM1マクロファージが関与するものの、これが慢性化・持続化する過程では、マクロファージクラスがM1マクロファージからM2マクロ

ファージへスイッチするという説，慢性炎症では最初から M2マクロファージが関与するという説，なども提唱されている．M1マクロファージ＝炎症性マクロファージ，M2マクロファージ＝抗炎症性マクロファージととらえること，さらには M1マクロファージと M2マクロファージという分類自体に対する異論もある．マクロファージサブクラスと慢性炎症との関連については，今後さらに二転三転することが予想される．

〔文 献〕

- 1) Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR : C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias : inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*, 2001 ; 104 : 2886 ~ 2891
- 2) Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, di Castelnuovo A, Nasso G, Burzotta F, Iacoviello L, Donati MB, Schiavello R, Maseri A, Possati G : The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation*, 2003 ; 108(Suppl 1) : II-195 ~ II-199
- 3) Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J : Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998 ; 339 : 659 ~ 666
- 4) Nattel S, Burstein B, Dobrev D : Atrial remodeling and atrial fibrillation : mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2008 ; 1 : 62 ~ 73
- 5) Hotamisligil GS : Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006 ; 444 : 860 ~ 867
- 6) Kawai T, Akira S : The role of pattern-recognition receptors in innate immunity : update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*, 2010 ; 11 : 373 ~ 384
- 7) Bianchi ME : DAMPs, PAMPs and alarmins : all we need to know about danger. *J Leukoc Biol*, 2007 ; 81 : 1 ~ 5
- 8) Martinez FO, Sica A, Mantovani A, Locati M : Macrophage activation and polarization. *Front Biosci*, 2008 ; 13 : 453 ~ 61
- 9) Chinetti-Gbaguidi G, Staels B : Macrophage polarization in metabolic disorders : functions and regulation. *Curr Opin Lipidol*, 2011 ; 22 : 365 ~ 372