

2022
JULY
特別号



Newsletter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

クリオピリン関連周期熱症候群における 寒冷感受性の機序を解明

分子病態治療研究センター 炎症・免疫研究部の唐澤 直義 講師、高橋 将文 教授らは、クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS) の原因として、変異 NLRP3 タンパク質が寒冷感受性の凝集体を形成することについて明らかにしました。今回、その研究成果が eLife 誌 (11:e75166, 2022) に掲載されましたので、唐澤 講師に研究の意義と経緯を伺いました。

論文タイトル: Cryo-sensitive aggregation triggers NLRP3 inflammasome assembly in cryopyrin-associated periodic syndrome
論文著者 Tadayoshi Karasawa, Takanori Komada, Naoya Yamada, Emi Aizawa, Yoshiko Mizushima, Sachiko Watanabe, Chintogtokh Baatarjav, Takayoshi Matsumura, Masafumi Takahashi
掲載誌 eLife. 2022;11:e75166

Q1. クリオピリン関連周期熱症候群とは？

クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS) は自然免疫に関与する遺伝子 NLRP3 の変異によって引き起こされる自己炎症性疾患であり、難病に指定されています。この疾患には、軽症型の家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS)、中等症の Muckle-Wells 症候群、重症型の CINCA 症候群の 3 症候群が含まれ、FCAS では寒冷刺激によって炎症が惹起され、発熱や蕁麻疹様の発疹、関節痛等を伴う発作が引き起こされる特徴があります。いずれにおいても NLRP3 インフラマソームと呼ばれる分子複合体の形成が自己炎症を引き起こすと考えられてきましたが、その原因は明らかになっていませんでした。

Q2. NLRP3 インフラマソームとは？

NLRP3 インフラマソームはパターン認識受容体である NLRP3、アダプター分子 ASC、カスパーゼ 1 から構成される分子複合体です。主にマクロファージなどの自然免疫細胞に発現していて、カスパーゼ 1 の活性化を介して炎症性サイトカイン IL-1 β や IL-18 を不活性型から活性型に変換することで、炎症の惹起を制御しています。また、ポア形成タンパク質である GSDMD プロセッシングすることで、Pyroptosis と呼ばれる細胞質成分の流出を伴うネクローシス様の細胞死を引き起こすことも知られています。本来の機能としては病原体や組織傷害などに応答して炎症を誘導するための分子機構ですが、CAPS においては、NLRP3 インフラマソームの過剰な活性化と、それに伴う炎症性サイトカイン IL-1 β の産生が自己炎症の原因と考えられています。

Q3. 研究のきっかけは？

CAPS に関連した変異 NLRP3 は恒常活性化型変異であると考えられてきました。しかしながら、FCAS においては、寒冷刺激に応答して、変異 NLRP3 が炎症を引き起こすことが知られていたことから、変異 NLRP3 の活性化を制御する何らかの仕組みが存在するのではないかと疑っていました。NLRP3 は約 20 年前に CAPS の原因遺

伝子として同定された際、当初クリオピリン (Cryopyrin) として命名され、当初から寒冷感受性との関連が想定されていたものの、その仕組みは明らかになっていませんでした。寒冷感受性を糸口に解析することで、変異 NLRP3 がインフラマソーム形成を引き起こす機序を明らかにできるのではないかと考えて研究を開始しました。

Q4. 今回の研究成果を教えてください。

変異 NLRP3 と蛍光タンパク mNeonGreen の融合タンパク質を発現する細胞を樹立し、タンパクの局在変化を観察したところ、野生型の NLRP3 と異なり、変異 NLRP3 を発現する細胞では、細胞内に NLRP3 が集積した輝点が検出されました (図1)。この細胞内の輝点は寒冷刺激 (32°C) 下で増加したことから、変異 NLRP3 の寒冷感受性への関連が疑われました。そこで、Fluorescence Recovery After Photobleaching (FRAP) による解析を行ったところ、この輝点は変異 NLRP3 による凝集体であることがわかりました。インフラマソーム分子複合体も、多量体化した ASC を中心に形成される凝集体であることが知られていましたが、変異 NLRP3 は寒冷感受性に凝集することで、インフラマソームの凝集の起点になることが推測されました。また、この凝集体の形成は Ca^{2+} 感受性があり、インフラマソーム形成に伴って引き起こされる Ca^{2+} の細胞内への流入がさらにインフラマソーム形成を増強する、フィードフォワードの制御機序が存在し、 Ca^{2+} 流入の阻害によりインフラマソーム形成を抑制できることが明らかになりました (図2)。

Q5. 今後、どのような展開が期待されますか？

今回作成した変異 NLRP3-mNeonGreen を発現する細胞は、変異 NLRP3 によるインフラマソーム形成を評価するレポーター細胞として有用な実験系であると期待しています。今回の報告では、変異 NLRP3 によるインフラマソーム形成と通常の NLRP3 インフラマソームの形成は機序が異なることを示しました。今後、この細胞を用いて、薬剤スクリーニングを進め、CAPS の治療に役立つような薬剤の探索に取り組んでいきたいと考えています。

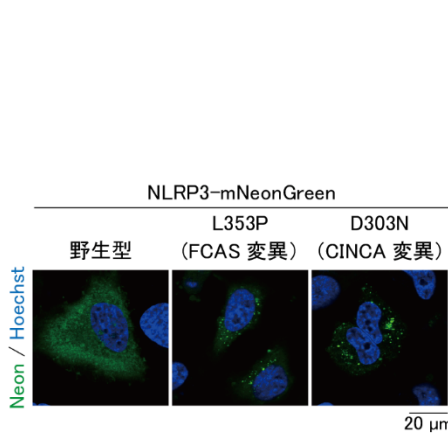


図1. 変異 NLRP3 は寒冷感受性の凝集体を形成する
変異 NLRP3-mNeonGreen を導入した HeLa 細胞の共焦点顕微鏡像
青：Hoechst33342 (核)，緑：NLRP3mNeonGreen

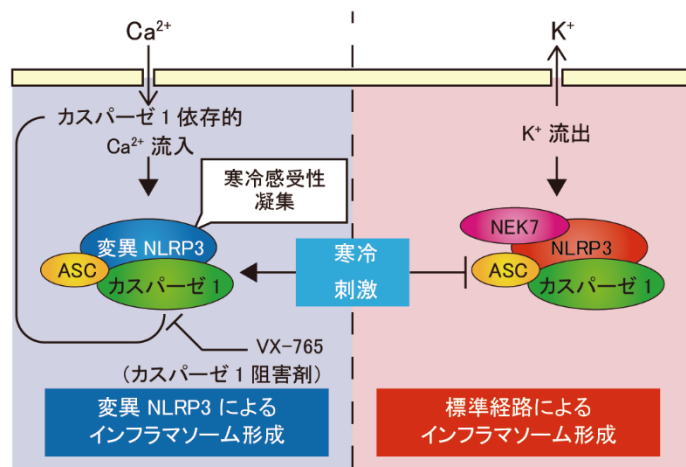


図2. 変異 NLRP3 により引き起こされるインフラマソーム形成機序
寒冷刺激は変異 NLRP3 凝集体の形成を促進する。標準経路による NLRP3 インフラマソーム形成が K^+ 流出依存性であるのに対し、変異 NLRP3 の凝集は Ca^{2+} 感受性を示す。

【発行】

自治医科大学大学院医学研究科広報委員会
自治医科大学地域医療オープン・ラボ