



Newsletter

自治医科大学地域医療オープン・ラボ

2014
Dec
特別号

インフラマソームで重要なパターン認識受容体 NLRP3 の新たな機能を解明

分子病態治療研究センター炎症・免疫部門の大学院生 井上賢之氏、高橋将文教授らは、NLRP3 がインフラマソームとは独立して肝臓の虚血再灌流障害に寄与し、G 蛋白質共役型受容体を介して好中球遊走能を制御することを発見し、その研究成果が Journal of Immunology (192:4342-4351, 2014) 誌に報告されましたので、井上氏、高橋教授に研究の意義と経緯を伺いました。

Q1. NLRP3 とはどんな分子？

近年、病原体の関与しない環境で生じる炎症反応として、痛風や動脈硬化などにおける無菌性炎症が注目されています。この無菌性炎症にマクロファージや好中球といった自然免疫系細胞内に形成されるインフラマソーム (inflammasome) と呼ばれる分子複合体が重要な役割を担っていることがわかってきました。なかでも、NLRP3 インフラマソームが無菌性炎症に関与することが示されており、これはパターン認識受容体の一つである Nod-like receptor (NLR) に属する NLRP3 とアダプター分子 ASC、そしてカスパーゼ-1 とで構成されています。危険シグナルと呼ばれる刺激によって NLRP3 インフラマソームの形成が誘導されるとカスパーゼ-1 が活性化します。カスパーゼ-1 は元々インターロイキン (IL) -1 β 変換酵素として知られていた酵素ですから、その活性化により炎症性サイトカインである IL-1 β の前駆体が切断されて成熟型となって分泌され、炎症反応を引き起こされます。

Q2. 研究のきっかけは？

肝臓の虚血再灌流障害は、肝切除・肝移植後に肝不全を引き起こす重大な原因となっており、その機序の解明と治療法の確立は重要な課題です。虚血再灌流障害における炎症の役割に関しては数多くの報告がありますが、肝虚血再灌流において、どのようにしてこの無菌性炎症が惹起されるかはわかっていません。本研究では、肝虚血再灌流によって引き起こされる無菌性炎症とそれに続く肝障害が NLRP3 インフラマソームを介しているとの仮説を立てて研究を行いました。

Q3. 肝臓の虚血再灌流障害ではどんなことが起きているの？

インフラマソームの定義はカスパーゼ-1 を活性化する分子プラットフォームですが、カスパーゼ-1 およびその上流の ASC の欠損マウスを用いた 70% 部分肝虚血再灌流モデルでは肝障害が抑制されないにも関わらず、NLRP3 および IL-1 β の欠損マウスでは肝障害が抑制されることを見出しました。この所見から、NLRP3 がインフラマソームとは独立して肝虚血再灌流障害に寄与していると考えました。一方、虚血再灌流肝で IL-1 β を測定すると、NLRP3 欠損では IL-1 β が低値でしたが、ASC やカスパーゼ-1 の欠損では抑制されないことも明らかとなりました。つまり、これらの結果から、NLRP3 が関与するインフラマソーム非依存性の IL-1 β 産生機構が重要であると考えられた訳です。NLRP3 欠損マウスでの虚血再灌流肝を詳細に調べてみると、好中球浸潤が著明に抑制されていることが明らかとなりました。これらの結果を総合的に考え、肝虚血再灌流では IL-1 β を介した炎症により肝障害が誘導されますが、この IL-1 β の産生には虚血再灌流肝に集簇してくる好中球由来の蛋白分解酵素が重要な役割を果たしていると考えました。

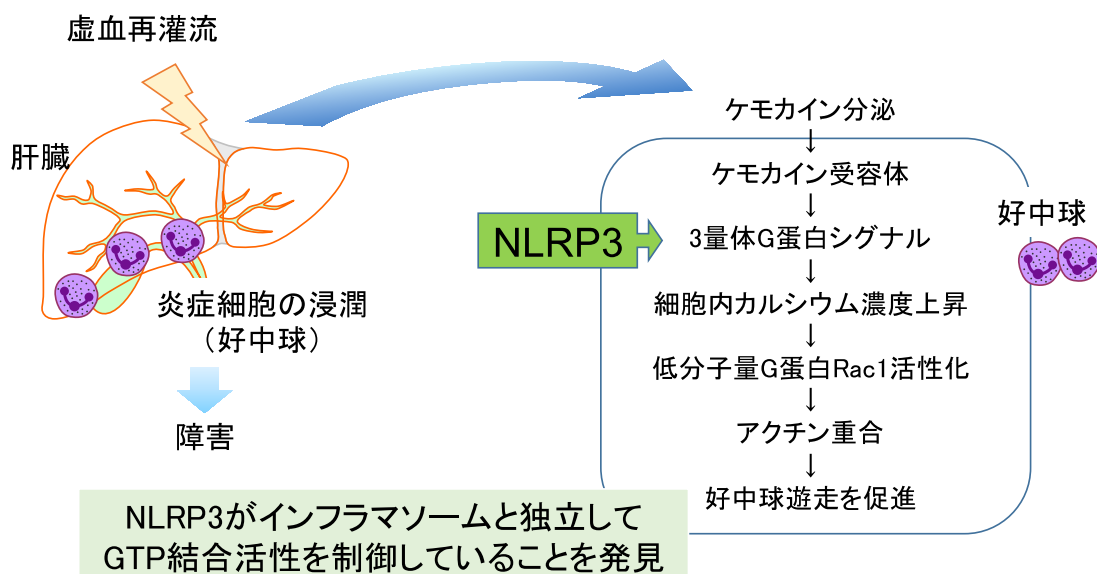
Q4. NLRP3 を欠損しているとうして好中球が集まってこないの？

NLRP3 欠損マウスでは、好中球浸潤が著明に抑制されていたことから、NLRP3 を欠損した好中球の特徴について、さらに解析を進めました。好中球は傷害組織から産生される KC (CXCL1) や MIP-2 (CXCL2) といったケモカインによって遊走が誘導されて組織に浸潤していくことから、好中球の持つ CXCL1 に対する遊走能を検討したところ、野生型と比較して NLRP3 を欠損した好中球では遊走能が有意に低下していることが観察されました。KC の受容体である G 蛋白質共役受容体の CXCR1 と CXCR2 の発現に差を認めなかったため、そのシグナル伝達経路を詳細に解析していきました。まず、好中球の膜分画を精製して KC 刺激時の 3 量体 G 蛋白質に結合する $[^{35}\text{S}]$ GTP γ S 結合を測定したところ、NLRP3 欠損好中球由来の膜分画において GTP γ S 結合能が有意に低く、ケモカインを介した細胞遊走のシグナル伝達経路が抑制されていることがわかりました。さらに、このシグナル経路の下流にある細胞内カルシウムイオンの流入、低分子量 G 蛋白質 Rac1 の活性化、アクチン重合といった現象も NLRP3 欠損マウス由来の好中球で抑制されていることが確認されました。

Q5. 今後期待されることは？

本研究では、これまでに知られていなかった、インフラマソームとは独立した NLRP3 の新たな機能を明らかとし、好中球が関与する疾患において NLRP3 が治療標的となる可能性を示すことができました。今後、この分子機構をさらに詳細に解明することにより、無菌性炎症を標的とした新たな治療に繋がることを期待されます。

肝機能増悪因子として虚血再灌流障害が重要である



NLRP3が虚血再灌流障害の新たな治療標的となる可能性がある