

2015
Feb
特別号

Newsletter

自治医科大学 地域医療オープンラボ

腎集合管細胞がインフラマソームの構成分子 ASC を介した炎症惹起能を持つことを発見

分子病態治療研究センター炎症・免疫研究部の大学院生 駒田敬則氏（腎臓内科）、高橋将文教授らは、従来、水・電解質調節に働くと言われてきた腎集合管細胞がインフラマソームの構成分子である ASC を介した炎症惹起能を持ち、ASC が腎疾患の炎症と線維化に寄与することを発見しました。その研究成果が The American Journal of Pathology (184: 1287-1298, 2014.) 誌に報告されましたので、駒田氏と高橋教授に研究の意義と経緯を伺いました。

Q1. 研究のきっかけは？

慢性腎臓病 (Chronic kidney disease: CKD) は、その原因を問わず、腎臓の障害が明らかであり、腎機能が慢性的に低下する疾患の総称です。本邦でも 1330 万人の CKD 患者が存在し、透析療法や移植を要する末期腎不全への進展、心血管病のリスク上昇などの問題点から、新たな国民病と呼ばれています。CKD は進展すると共に、尿細管間質に炎症と細胞死、線維化を示し、原疾患によらない共通経路をたどります。私たちは、CKD の共通経路に、新規自然炎症経路であるインフラマソームが関与する可能性を考え、片側尿管結紮 (Unilateral ureteral obstruction: UUO) モデルと呼ばれる CKD モデルを用いた検討を行いました。

Q2. ASC とは？

ASC は Apoptosis-associated speck like protein containing a caspase recruitment domain の略で、免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達に働くアダプター蛋白です。その名が示す通り、ASC は細胞死のひとつであるアポトーシス経路に関与するとされてきましたが、近年、自然炎症経路にも重要であることが分かってきました。ASC は、パターン認識受容体のひとつの Nod 様受容体である NLRP3、およびシステインプロテアーゼであるカスパーゼ-1 を結合し、インフラマソームと呼ばれる蛋白質複合体を形成します。このインフラマソーム形成によりカスパーゼ-1 が活性化され、強力な炎症性サイトカインであるインターロイキン (IL) -1 β が前駆体から切断されて活性型となり、細胞外に分泌されます。NLRP3 インフラマソームは、自己組織傷害に由来する危険信号を認識して活性化し、痛風や動脈硬化など病原体が関与しないような非感染性疾患でも働くため、無菌性炎症を惹起する病態のひとつとして注目されています。

このように ASC はアポトーシスや炎症惹起に関与する分子ですので、CKD の共通経路に ASC が関与するという仮説を立てました。

Q3. 今回の研究成果を教えてください？

UUO 腎では、尿細管間質の炎症および線維化が誘導されます。ASC 欠損マウスの UUO 腎では、尿細管間質の炎症細胞浸潤および炎症性サイトカインの遺伝子発現、線維化が、野生型マウスと比較して有意に抑制されました。UUO 腎のアポトーシスについては、ASC 欠損による抑制は認められませんでした。

従って、ASC が UUO の炎症と線維化に関与することが明らかになりました。

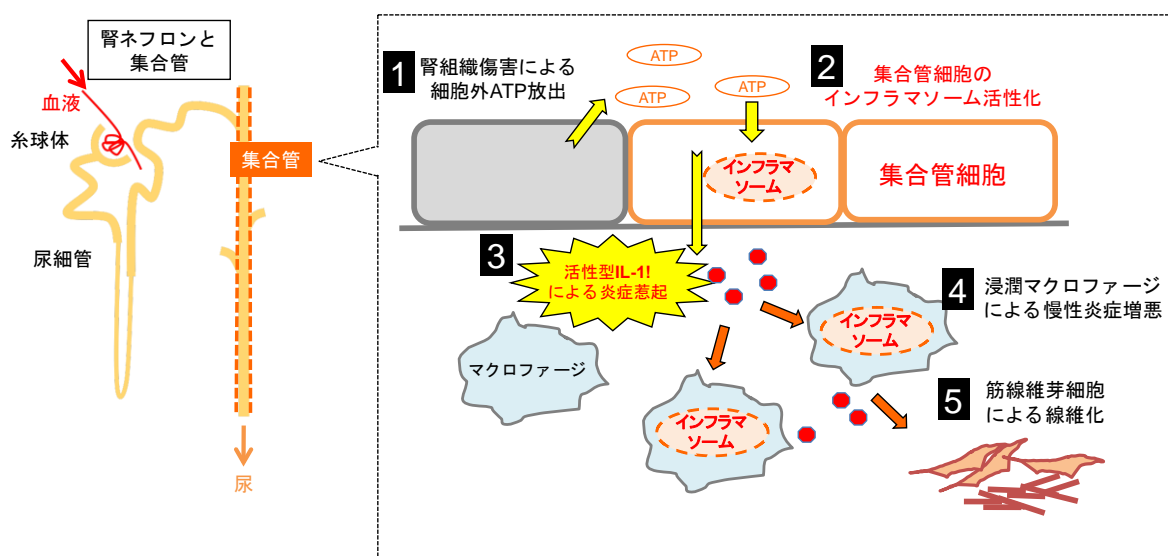
これまで、マクロファージや樹状細胞などの免疫担当細胞での NLRP3 インフラマソームの活性化が知られてきました。

一方、集合管は上皮細胞で構成されており、尿中の水・電解質・酸塩基調節に働くことがよく知られています。ところがUUO腎においてASCの免疫組織化学染色を行ったところ、本来免疫担当細胞とは考えられていない集合管細胞でASCが発現していることが分かりました。初代集合管細胞においても、傷害組織由来物質である細胞外ATPによって、カスパーゼ-1活性化とIL-1 β の活性型への変換が観察されました。ASC欠損マウス由来の集合管細胞では、これらの反応は認められませんでした。

一連の結果から、ASCがCKD進展に寄与し、集合管細胞がASCを介したインフラマソーム活性化による炎症惹起能を有することが示唆されました。

Q4. 今後期待されることは？

本研究から、腎臓で水・電解質調節に働く上皮細胞であるとされてきた集合管細胞が、CKDではASCを介した炎症惹起細胞としても働きうるという、新たな機能が示されました。集合管がCKD進展のイニシエーターとして働く可能性を考えています(図)。今後、CKD進展における集合管の重要性を検討していくことにより、集合管のASCおよびインフラマソームが、治療困難な病態であるCKDの新たな治療標的となることを期待しています。



図：インフラマソームを介したCKDの慢性炎症・線維化の機序（仮説）

1：腎組織傷害により、傷害細胞から細胞外ATPが放出される。2：細胞外ATPを集合管細胞が認識し、インフラマソームが形成される。3：分泌されたIL-1 β により炎症が惹起される。4：浸潤マクロファージにおいてもインフラマソームが活性化され、慢性炎症の悪循環が生じる。5：線維性サイトカインによって線維化が進行する。