

2018
May
特別号



NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

飽和脂肪酸の結晶形成を介した 新たな炎症惹起機構の発見

分子病態治療研究センター 炎症・免疫研究部の唐澤直義助教、高橋将文教授らは、飽和脂肪酸が炎症を惹起する新しい分子機序として、脂肪酸の結晶が無菌性炎症を制御する分子複合体であるNLRP3インフラマソームを活性化することを明らかにしました。今回、その研究成果が *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* (38:744-756, 2018) 誌に掲載されましたので、唐澤助教、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？

いわゆる動物性脂肪に多く含まれる飽和脂肪酸は、心血管病や2型糖尿病のリスク因子として以前より認識されておりましたが、近年ではその理由として、飽和脂肪酸が炎症を引き起こすことが注目されています。一方、最近、病原体が関与しない無菌性の炎症にNLRP3インフラマソームと呼ばれる細胞内のタンパク質複合体が重要であることがわかってきました。NLRP3インフラマソームはパターン認識受容体であるNLRP3、酵素活性を担うカスペーゼ-1、複合体の形成を媒介するアダプター分子であるASCから構成されていて、主にマクロファージなどの自然免疫細胞に発現しています。この分子複合体は組織の障害や感染に伴うシグナルを感知して炎症性サイトカインであるIL-1 β の産生を制御することで、炎症を引き起こす役割を担っています。NLRP3インフラマソームは生体内で代謝異常などによって生じる危険シグナルによっても活性化され、多様な炎症病態に関与することが知られています。なかでも尿酸結晶やコレステロール結晶などの生体内で生じる結晶はNLRP3インフラマソームを活性化することで、痛風や動脈硬化の病態に関与することが明らかになっています。飽和脂肪酸もNLRP3インフラマソームを活性化することでインスリン抵抗性を引き起こすことが報告されていましたが、その活性化機序には不明な点が多く残されていました。そこで、飽和脂肪酸がNLRP3インフラマソームをどのような機序で活性化するか明らかにしようと、この研究を始めました。

Q2. 今回の研究成果を教えてください。

飽和脂肪酸がNLRP3インフラマソームを活性化する機序として、脂肪酸の飽和・不飽和のバランスに着目しました。細胞内の脂肪酸組成が飽和脂肪酸過剰に傾くことがNLRP3インフラマソームの活性化原因ではないかと仮説を立てて実験を行いました。実際に検討してみると、マクロファージに飽和脂肪酸であるパルミチン酸やステアリン酸を負荷すると強力なIL-1 β 産生を引き起こすのですが、不飽和脂肪酸であるオレイン酸は、この応答を抑制することが明らかになりました。一方で、飽和脂肪酸がNLRP3インフラマソームを活性化する機序として、細胞内の消化器官であるリソソームの傷害を引き起こすことがわかりました。マクロファージのリソソームが傷害される原因として、コレステロール結晶や尿酸結晶といった結晶が知られていたため、飽和脂肪酸を負荷したマクロファージを偏光顕微鏡で観察したところ、細胞内で結晶が形成されていることがわかりました。この結晶形成は不飽和脂肪酸を同時に負荷すると抑制されるので、細胞内の脂肪酸の飽和・不飽和のバランスが、飽和脂肪酸過多に傾くと結晶が形成されてインフラマソームが活

性化するということがわかりました。また、飽和脂肪酸の結晶をマクロファージに負荷してもやはり、NLRP3インフラマソームの活性化を引き起こしますし、飽和脂肪酸を含む脂質エマルジョンをマウスに静脈内投与することによっても組織中に結晶の形成が確認されたことから、この応答が生体においても起こりうることを確認されました。さらに、脂肪酸の結晶はIL-1 β 依存的に好中球の浸潤を引き起こすことが、マウスの腹腔内への投与実験により示されました。

Q3. 今後の展望は？

本研究によって飽和脂肪酸が炎症を引き起こす機序の一つとして、脂肪酸が生体内で結晶を形成する可能性を示すことができました。この応答が心血管病や、メタボリックシンドロームの進展において寄与しているのか検証を進めていく必要があると考えています。また、今回の研究により、飽和脂肪酸により引き起こされるNLRP3インフラマソームの活性化は不飽和脂肪酸により抑制することができるということがわかりました。本研究の結果を元に、摂取する脂肪酸バランスの是正によって、代謝病態に伴う炎症を解消することができるのでは？と期待して、今後の研究を継続していきたいと考えています。

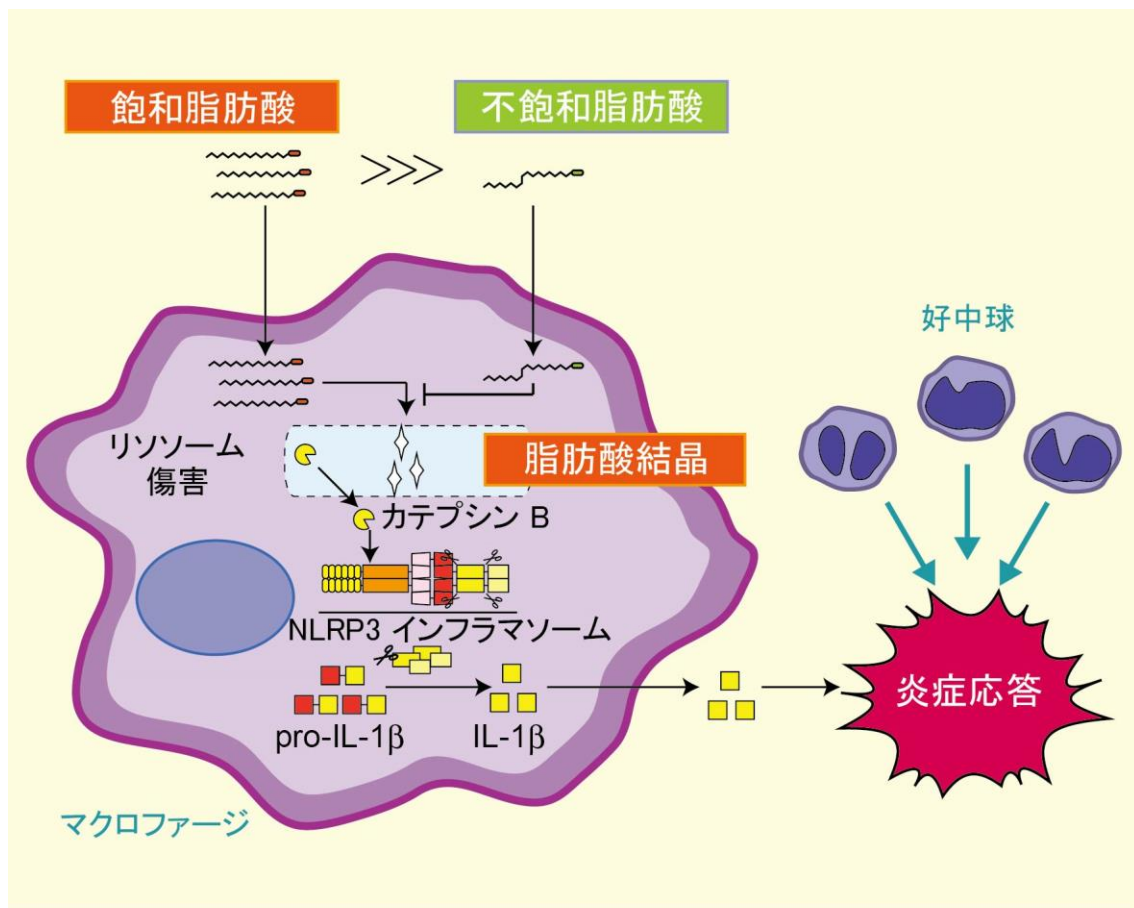


図. 飽和脂肪酸の結晶形成を介した NLRP3 インフラマソームの活性化機序