

2020  
Oct  
特別号

# NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

## カスパーゼ-8/ガスダーミンE経路による パイロトーシス誘導機構の発見

自治医科大学歯科口腔外科学講座 相澤恵美臨床助教、分子病態治療研究センター炎症・免疫研究部 唐澤直義講師、高橋将文教授らは、NLRP3インフラマソームにより惹起されるパイロトーシスの新たな分子経路を発見しました。今回、その研究成果が*iScience*誌に掲載されましたので、相澤氏に研究の意義と経緯を伺いました。

論文タイトル：GSDME-Dependent Incomplete Pyroptosis Permits Selective IL-1 $\alpha$  Release under Caspase-1 Inhibition.

論文著者：Aizawa E, Karasawa T, Watanabe S, Komada T, Kimura H, Kamata R, Ito H, Hishida E, Yamada N, Kasahara T, Mori Y and Takahashi M.

掲載雑誌：iScience. 2020;23:101070

[https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042\(20\)30255-8](https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(20)30255-8)

### Q1. 研究のきっかけは？

NLRP3インフラマソームは、病原体や生体内の危険シグナルを認識するパターン認識受容体の一つであるNLRP3とアダプター分子のASC、プロテアーゼであるカスパーゼ-1からなる細胞内タンパク複合体です。活性化したNLRP3インフラマソームは、カスパーゼ-1の活性化を介して炎症を惹起することが知られており、強力な炎症性サイトカインであるIL-1 $\beta$ の分泌とパイロトーシス(pyroptosis)と呼ばれる炎症性細胞死を惹起します。本研究では、インフラマソームの活性化により惹起されるパイロトーシスの制御機構の解明を目的として研究を行いました。

### Q2. パイロトーシスとは？

パイロトーシスは、カスパーゼ-1を含む炎症性カスパーゼにより惹起される細胞死として報告された、細胞質成分の流出を特徴とするネクローシス様の制御された細胞死です。炎症性カスパーゼがパイロトーシスを惹起する機序は長い間明らかになっていませんでしたが、2015年にパイロトーシスの実行分子としてガスダーミンD (GSDMD) が同定されました。カスパーゼ-1によりプロセシングされたGSDMDは細胞膜に孔を形成し、細胞質成分の流出を引き起こすことでパイロトーシスを惹起します。さらに、最近ではカスパーゼ-1以外のカスパーゼもパイロトーシスに関与することが明らかになっており、同じくガスダーミンファミリーに属するガスダーミンE (GSDME) はカスパーゼ-3によりプロセシングされ、パイロトーシスを惹起することが報告されました。NLRP3インフラマソーム活性化により誘導されるパイロトーシスでは、GSDMDが形成した細胞膜孔を通じて、活性化したカスパーゼ-1によりプロセシングされた炎症性サイトカインであるIL-1 $\beta$ が細胞外へ流出します。IL-1 $\beta$ は強力な炎症を惹起することから、パイロトーシスを制御することは炎症性疾患の治療につながると考えられます。

### Q3. 今回の研究成果を教えてください。

NLRP3インフラマソームの活性化はカスパーゼ-1によるGSDMDのプロセシングを介してパイロトーシスを惹起します。しかし、本研究ではマクロファージにおいてGSDMDのプロセシングに必要なカスパーゼ-1欠損下でもインフラマソームの活性化によりネクローシス様細胞死が誘導されるとの予備的結果を得

たことから、この細胞死の制御機構について解析を行いました。このカスパーゼ-1欠損下で誘導される細胞死はパイロトーシス様の形態を示し、汎カスパーゼ阻害剤によっても認められたことから、他のカスパーゼが関わっていることが疑われました。そこで、カスパーゼの活性化とガスダーミンの切断について解析を行ったところ、野生型においてはインフラマソームの活性化がカスパーゼ-1を介したGSDMDの切断を誘導するのに

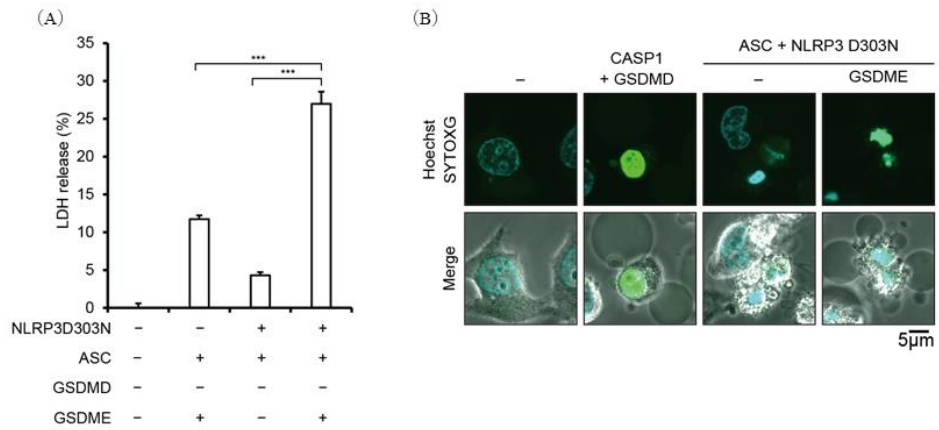


図1 HeLa細胞に恒常発現型NLRP3 (NLRP3D303N) とGSDMEを遺伝子導入するとLDHの放出 (A) と、細胞の膨潤 (B) が引き起こされ、パイロトーシスが惹起されている。

断を誘導するのに対し、カスパーゼ-1欠損下ではカスパーゼ-8/3の活性化とともにGSDMEの切断が誘導されることでパイロトーシスが引き起こされることが明らかになりました。さらに解析をすすめ、NLRP3インフラマソームの活性化によってカスパーゼ-1非依存的に誘導されるネクローシス様細胞死は、ASC/カスパーゼ-8/GSDME経路を介したパイロトーシスであることを明らかにしました (図1)。また、この経路により誘導されるパイロトーシスでは、IL-1βではなくIL-1αの産生を伴うことも明らかにし、このパイロトーシスを“incomplete pyroptosis”と名付けて報告しました (図2)。

#### Q4. 今後の展望を教えてください。

本研究ではNLRP3インフラマソームの活性化により、IL-1α分泌を伴うカスパーゼ-1非依存的なパイロトーシスが惹起されることを明らかにしました。IL-1αは創傷治癒後の血小板新生などへの関与も指摘されており、IL-1α産生を特異的に誘導するincomplete pyroptosisはIL-1βの関連する疾患とは異なる炎症の関連する病態や創傷治癒において重要な役割を担っているのではないかと考えています。今後は、生体モデルを用いた解析を行うことにより、炎症反応においてIL-1αの産生を誘導するパイロトーシスが様々な病態においてどのような意義を持つのか明らかにしていく予定です。incomplete pyroptosisの病態における生理学的な意義についてはさらなる解析が必要と考えていますが、この細胞死のメカニズムの解明が炎症の関連する疾患に対する新たな治療法の開発につながると期待しています。

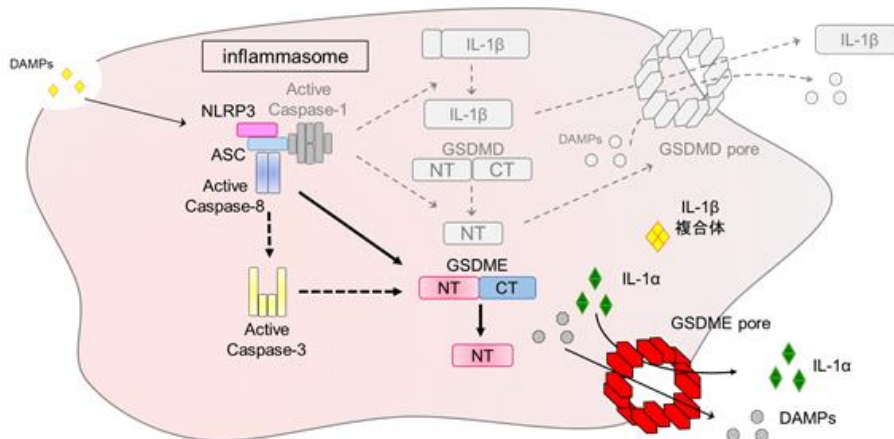


図2 NLRP3インフラマソームによる新たな細胞死経路