



リソソームによるNLRP3インフラマソーム 活性制御のメカニズム解明

医学系研究科 呼吸器・免疫内科学

特任助教 辻本 考平

https://researchmap.jp/Kohei_Tsujimoto

教授 熊ノ郷 淳

<https://researchmap.jp/read0051725>



研究の概要

細胞内に細菌が侵入した際や何かしらの傷害が起きた際には、細胞はこれらの状況を“危険シグナル”として感知しNLRP3インフラマソームと呼ばれる細胞内タンパク複合体を形成して免疫応答を開始します。NLRP3インフラマソームは感染症のみならず、癌や糖尿病・脂質異常症などの代謝異常、アルツハイマー型認知症などの神経変性疾患の病態形成にも重要な役割を果たしていることが近年明らかにされ、種々の疾患の新規の治療標的として期待が集まっています。しかし、創薬の分子学的基盤となるその詳細な活性制御機構はこれまで明らかではありませんでした。今回、我々の研究グループはリソソーム上に存在するRagulator複合体がHDAC6との相互作用を介してNLRP3インフラマソームの活性を制御している事を明らかにしました。

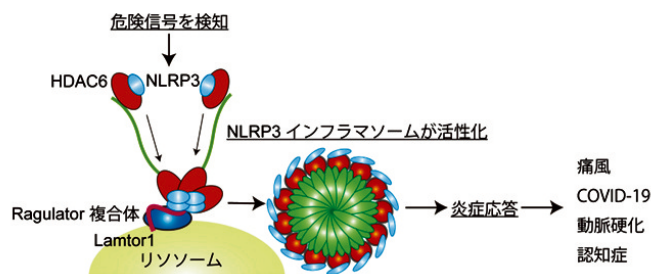


図1 Ragulator複合体はNLRP3インフラマソームの活性化の際にリソソーム上の足場として機能する。リソソーム上のRagulator複合体がHDAC6と相互作用することにより、Lamtor1とNLRP3の相互作用を介添する。結果としてNLRP3インフラマソームが活性化する。

研究の背景と結果

私たちの細胞は体内に侵入した病原体や尿酸などの結晶成分などの異物を「危険信号」として認識し“インフラマソーム”と呼ばれるタンパク複合体を活性化させます。その代表的な仕組みの一つであるNLRP3インフラマソームは各種の感染症やCOVID-19の重症化、痛風、動脈硬化症、アルツハイマー型認知症など様々な病気に関与していることが知られていますが、その活性化のメカニズムには不明な点が多く存在していました。私たちはマクロファージ特異的にLamtor1 (Ragulator複合体の構成タンパクで、複合体の維持に必須であることが知られている)を欠損させたマウスを用いて、痛風を発症させるモデル実験を行うとLamtor1欠損マウスではその炎症の度合いが著しく減弱することを見出しました。マウスの骨髄由来マクロファージやヒト単球様細胞株を用いた培養細胞の実験では、Lamtor1を欠損させるとNLRP3インフラマソームの活性化が阻害されることを見出しました。こうした現象の背景には、免疫沈降法や質量分析などの手法からLamtor1がNLRP3およびHDAC6という二つのタンパク質にそれぞれ相互作用していることが判明しました。天然物ライブラリーを用いたスクリーニングにより、合成型ビタミンEであるDL-all-rac- α -TocopherolがLamtor1とHDAC6の間の相互作用を阻害し、結果としてNLRP3インフラマソームの活性を低下させることを見出しました。また、合成型ビタミンEの投与によりマウスにおける痛風の炎症の度合いが低下することが明らかとなり、生体レベルにおいてもRagulator複合体によるNLRP3インフラマソームの活性制御が治療標的となり得ることが示唆されました。

研究の意義と将来展望

我々の発見はリソソームがNLRP3インフラマソームの活性を制御するという、これまで知られていなかった新しい経路であり、本研究の知見をもとに新たな創薬標的の候補が明らかとなりました。NLRP3インフラマソームは痛風やCOVID-19感染症、動脈硬化症、アルツハイマー型認知症など様々な疾患に重要な役割を果たしているため、これらの種々の疾患の新規治療の開発につながる可能性があります。

野生型マウス

Lamtor1欠損マウス

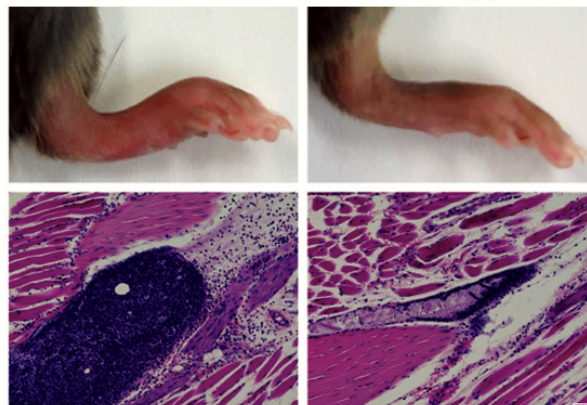


図2 Lamtor1欠損マウスでは痛風の発症が抑制。MSUを投与し痛風関節炎を発症させるモデルでは、マクロファージ特異的にLamtor1を欠損させると痛風関節炎の減弱が認められた。

特許

論文 Tsujimoto, Kohei; Jo, Tatsunori; Nagira, Daiki et al. The lysosomal ragulator complex activates NLRP3 inflammasome in vivo via HDAC6. The EMBO Journal. 2023. 42(1):e111389. doi: 10.15252/embj.2022111389

参考URL <http://www.imed3.med.osaka-u.ac.jp/>

キーワード 炎症、リソソーム、痛風 / インフラマソーム、トコフェロール