

リソソームによる**新しい炎症制御メカニズム**を解明 —**痛風**などの新規治療に期待—

キーワード：炎症反応、NLRP3 インフラマソーム、痛風、リソソーム、Ragulator complex

【研究成果のポイント】

- ◆ リソソーム※¹上の Ragulator 複合体※²というタンパク複合体が NLRP3 インフラマソーム※³と呼ばれる炎症応答を制御していることを明らかにした
- ◆ 合成型ビタミン E で Ragulator 複合体の働きを阻害すると、マウスの痛風が軽減した
- ◆ Ragulator 複合体を標的とした薬剤の開発により、痛風や動脈硬化症、アルツハイマー型認知症など NLRP3 インフラマソームが関与している様々な疾患の新規治療への応用が期待される

❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科の辻本考平 特任助教(常勤)、高松漂太 講師、熊ノ郷淳 教授(呼吸器・免疫内科学/IFReC 感染病態)らの研究グループは、痛風などの病態に重要な役割を有する炎症応答の仕組みの一端を明らかにしました。

私たちの身体には、病原体や異物の侵入を「危険信号」として認識し排除するシステムが備わっています。その代表的な仕組みの 1 つに、NLRP3 インフラマソームによる炎症応答があります。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、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、その制御メカニズムは未解明な部分が多く存在します。

今回、研究グループは Ragulator 複合体と呼ばれるタンパク複合体(細胞の増殖や代謝をつかさどる mTOR(タンパク質)の制御に重要であることが知られている)に注目し、**Ragulator 複合体が NLRP3 インフラマソームの活性を制御している**という新規のメカニズムの解明に成功しました。また**合成型ビタミン E が Ragulator 複合体による活性化の働きを阻害し、マウスの痛風関節炎を軽減させる**ことを明らかにしました。これらの研究成果により、**痛風関節炎や COVID-19 感染症、動脈硬化症、アルツハイマー型認知症などの幅広い疾患の病態解明に繋がる**ことが期待されます。

❖ 研究の背景

私たちの細胞は体内に侵入した病原体や尿酸・シリカ・アスベスト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す。リソソーム上のタンパク複合体である Ragulator 複合体がインフラマソームの活性化に関与しているかについては、近年、国内外の様々な研究グループが競って機能解明を行っていました。

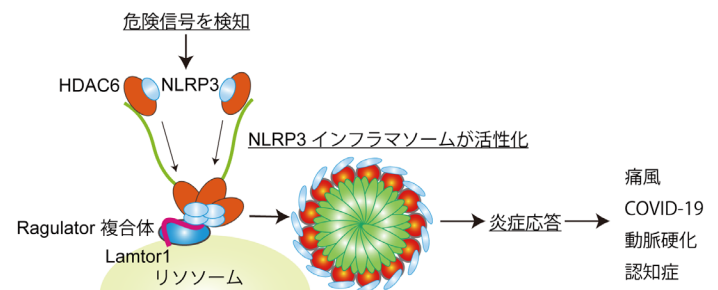


図 1

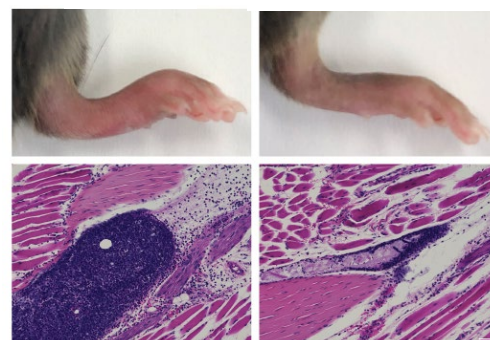
細胞は危険信号を感知すると、リソソーム上の Ragulator 複合体が足場となって NLRP3 インフラマソームを活性化させる。その結果、炎症応答が引き起こされる

❖ 研究の内容

研究グループはリソソーム上の Ragulator 複合体と呼ばれるタンパク質が NLRP3 インフラマソームの活性を制御していると仮説を立てて研究を開始しました。マクロファージと呼ばれる免疫細胞に対し、特異的に Ragulator 複体の維持に必須のタンパク質である Lamtor1 を欠損させ、マウスに痛風を発症させる実験を行うと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(右図)。マウスの骨髓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 を欠損させると予想通り 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。Ragulator 複体がどのように NLRP3 インフラマソームを制御しているかを解明するために、免疫沈降法や質量分析などの生化学的な手法を用いた検討を行ったところ、Lamtor1 が NLRP3 および HDAC6^{※4} 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を見出しました。ま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^{※5} が Lamtor1 と HDAC6 の間の相互作用を阻害し、NLRP3 インフラマソームの活性を低下させることが判明しました。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ました。

野生型

Lamtor1 欠損型



Lamtor1 を欠損させるとマウスの痛風の炎症の度合いが軽減する。
上図:発赤や腫脹が軽快
下図:炎症細胞の度合いも軽減

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究成果により、Ragulator 複合体による NLRP3 インフラマソームの制御を標的とした薬剤の開発が進むことで、NLRP3 インフラマソームが関与するとされる痛風や 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の新規治療の開発につながる可能性が期待されます。

❖ 用語説明

※1 リソソーム

貪食した細菌の殺菌や、老廃物や異物の分解を行う細胞内小器官の一つである。近年、アミノ酸や脂質などの栄養センサーとしての役割も明らかにされ、代謝にも関与することが明らかにされてきている。

※2 Ragulator 複合体

リソソーム膜上に存在し、Lamtor2(p14)、Lamtor3(MP10)、Lamtor4(p10)、Lamtor5(HBXIP)を Lamtor1(p18)が包むように複合体を形成する。栄養センサーである mTORC1 複合体と結合してリソソーム膜上に mTORC1 を繫留し、栄養センシングに関与する。また、リソソームの細胞内局在や細胞接着などにも関係していることが示唆されている。

※3 NLRP3 インフラマソーム

体内に侵入した病原体や尿酸・アスベストなどの結晶成分を「危険信号」として検知して構成されるタンパク複合体。NLRP3、アダプター分子 ASC、タンパク分解酵素カスパーゼ 1 などが重合することで構成される。活性化されたインフラマソームは炎症性サイトカインの成熟や細胞死などの役割を担う。

※4 HDAC6 (Histone deacetylase 6)

細胞内に存在する微小管脱アセチル化酵素であり、ユビキチン-プロテアソーム系で分解できなかった細胞内の凝集体を微小管形成中心に運搬して分解を促す役割を有することが知られていた。また、近年 NLRP3 インフラマソームの活性化に重要であることから注目されていたが、その具体的な機序は不明であった。

※5 DL-all-rac- α -Tocopherol (合成型ビタミン E)

脂溶性ビタミンの一種であり側鎖の立体構造から8種類の光学異性体の混合物から構成される。抗酸化作用を有することが知られている。

【辻本考平 特任助教（常勤）のコメント】

Ragulator 複合体は mTOR の制御因子として世界の様々な研究グループに注目され、熾烈な研究競争の対象となっています。今回、Ragulator 複合体のこれまで予想されていなかった機能が新たに明らかになり、驚くとともに興味深く感じています。本成果をもとに様々な疾患の治療解明につながることを期待しています。最後になりましたが本研究の実施にあたりご支援頂きました皆様にこの場を借りて感謝申し上げます。

❖ Article

Journal: The EMBO Journal (online) Nov. 29, 2022.

Title: “The Ragulator complex regulates NLRP3 inflammasome activation through interactions with HDAC6 (Ragulator 複合体は 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する)”

Authors: Kohei Tsujimoto, Tatsunori Jo, ..., Hyota Takamatsu, Atsushi Kumanogoh