

## インフラマソームの機能から考える炎症疾患発症の分子基盤

増本純也

信州大学医学部病理組織学講座

この度、伝統ある日本病理学会A演説にご採択頂きましたこと、大変光栄に存じます。選考委員の先生方をはじめ日本病理学会会員の皆様方に厚く御礼申し上げます。本演説では、最近10年でその概要が徐々に明らかになってきたインフラマソームについてご紹介し、その発見と機能解析の歴史と、炎症疾患発症の分子メカニズムの一端を明らかにすることを目的とする研究について発表させて頂きます。

インフラマソームの基本骨格は、細胞内の病原体を認識するNod様受容体、アダプター蛋白質のASCとCaspase-1(IL-1 $\beta$ 変換酵素)という蛋白質分解酵素からなる細胞内複合体です。インフラマソームは、細胞内に侵入した病原体や細胞内の危険な変化を感知し、炎症性サイトカインであるIL-1 $\beta$ の前駆体を切断して細胞外へ放出させるのに必須です。現在ここまで明らかになっているインフラマソームですが、私たちがASCを発見した当時その全貌は闇の中でした。

1996年、ASCは蛍光抗体法でアポトーシスに陥った細胞にただ一つの輝点として観察されました。それはまるで真っ暗な大海原に漂う私たちを誘う灯台の光のようでした。そこで、私たちがこの蛋白質をASCと名付けました。ASC発見の端緒となった抗体でその発現を観察しました。ASCは、胎生期には脳や体節の一部に発現し、成体では上皮や白血球に発現していました。組織が外界と直接相互作用する細胞に発現しているようにも見えます。生理的役割を解析するため、モデル生物のゼブラフィッシュのASC相同体を見つけ出し、新たにASCの下流Caspaseを含む二つのCaspase(CaspyとCaspy2)も発見しました。ASCとの多量体形成によってCaspyの前駆体は切断され活性化されます。CaspyはヒトのCaspase-1に相当する分子です。受精卵のCaspyをノックダウンすると生まれてきた稚魚の鰓弓形成に異常が認められました。同時期に複数のグループによってヒトのASCの下流分子がCaspase-1であることが示され、インフラマソームと呼ばれるようになりました。一方ASCの上流分子はCryopyrin等複数発見されています。

私たちは、ヒト培養細胞で、インフラマソームがIL-1 $\beta$ の放出以外に、炎症性サイトカインであるTNF- $\alpha$ 等の転写因子NF- $\kappa$ Bを活性化することを示しました。しかし、ASCのノックアウトマウスを使った実験ではTNF- $\alpha$ などの産生において野生型と差がありませんでした。私たちは、モデル生物や細胞での知見をヒトに外挿する難しさを体験しました。自己炎症疾患のひとつであるMuckle-Wells症候群ではCryopyrinに持続活性化型の変異があります。この稀な疾患の解析はインフラマソームのヒトでの役割と炎症疾患の原因の解明において、モデル生物のデータ解釈の誤りを正す貴重なデータを与えてくれました。

まだまだ研究は途上ですが、ひとつひとつの分子から周辺のシグナル伝達分子、細胞や組織の役割を解析し、ヒトの炎症のはじまりから高度に修飾された病態まで明らかにすることを目標に、今後も自由で多彩な発想で病理学の発展に貢献できるよう努力していきたいと考えています。最後にここまで支えて頂いた両親、家族、多くの先生方、同僚たちに深く感謝いたします。