

### インフラマソーム (Inflammasome)

唐澤 直義、高橋 将文

(自治医科大学 分子病態治療研究センター)

インフラマソームは主に自然免疫細胞を中心に発現し、感染や傷害に伴う危険シグナルに応答して炎症の惹起を制御する細胞内の分子複合体である。典型的には Nod 様受容体などのパターン認識受容体、アダプター分子 Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC)、システインプロテアーゼであるカスパーゼ 1 から構成され、危険シグナルに応答して巨大な分子複合体を形成することで、カスパーゼ 1 活性化の反応の場としての役割を果たしている。カスパーゼ 1 はもともと IL-1 $\beta$  変換酵素 (ICE) として同定された酵素であり、その活性化は炎症性サイトカイン IL-1 $\beta$  や IL-18 を成熟型へとプロセッシングする。さらに、ガスダーミン D (GSDMD) を切断することで細胞膜孔を形成させ、細胞質成分の流出を伴う細胞死である Pyroptosis を引き起こし、成熟型となった炎症性サイトカインを放出することで、炎症応答を惹起する。

インフラマソーム形成に関わるパターン認識受容体はいくつかの種類が知られており、それぞれ異なった危険シグナルを認識する。特に、NLRP3、ASC、カスパーゼ 1 から構成される NLRP3 インフラマソームは、尿酸結晶やコレステロール結晶などの感染が関与しない無菌性の危険シグナルによっても活性化されることから、痛風や動脈硬化など、さまざまな病態における炎症の惹起機序として注目されている(図 1)。

一方、NLRP3 遺伝子の機能獲得型変異を原因とする自己炎症疾患としてクリオピリン周期熱症候群(CAPS)が知られており、その軽症型には、家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS) が含まれる。FCAS 患者においては寒冷誘発性に IL-1 $\beta$  産生が引き起こされ、発熱や発疹などの自己炎症病態が出現する。CAPS の治療として、本邦では 2011 年より高額なバイオ医薬品である完全ヒト IL-1 $\beta$  中和抗体(カナキマブ)が使用されているが、今後、より廉価な治療薬の開発が期待されている。

参考文献:

- Lamkanfi M & Dixit VM. *Cell* 157: 1013-1022 (2014)
- Karasawa T & Takahashi M. *J. Atheroscler. Thromb.* 24: 443-451 (2017)

図 1 無菌性炎症を制御する分子複合体 NLRP3 インフラマソーム

