

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：16301
研究種目：奨励研究
研究期間：2022～2022
課題番号：22H04356
研究課題名 モデル動物によるNLRP3インフラマソームの活性化寄与分子の生理的意義の解明

研究代表者

金子 直恵 (KANEKO, Naoe)

愛媛大学・医学系研究科・技術専門職員

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：NLRP3インフラマソームは、遺伝性炎症疾患やメタボリックシンドロームなど、様々な疾患への関与が報告されている細胞内タンパク質複合体であるが、その調節機構については未だ不明な点が多い。そこで、これらの疾患に対する新たな創薬ターゲットを見出すために、ヒトの約2万種類のタンパク質アレイを用いて、NLRP3と相互作用する新規タンパク質の網羅的探索を行った。本年度は、昨年度に引き続き得られた候補についてマウスモデルを用いて評価を進めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NLRP3遺伝子の恒常的活性化変異はクリオピリン関連周期熱症候群という自己炎症疾患の原因となる。また、NLRP3インフラマソームは、メタボリックシンドロームなど様々な疾患への関与も報告されている。NLRP3インフラマソームを標的とした治療薬候補は世界中で開発が進められているが、新規分子を標的とした治療薬は未だ存在しない。本成果により同定した新規分子を中心とするインフラマソーム調節機構の解明を進めることで、NLRP3インフラマソームが関与する疾患の発症機序ならびに治療薬の開発につながる可能性がある。

研究分野：免疫学

キーワード：インフラマソーム ヒトタンパク質アレイ 炎症

1. 研究の目的

インフラマソームとは、病原微生物や代謝産物などの分子パターンを認識して活性化する細胞質内タンパク質複合体の総称であり、炎症性サイトカインである IL-1 や IL-18 の産生を誘導することで、炎症反応を惹起する。インフラマソームは、分子パターンを認識する Nod-like receptors (NLR)s、IL-1 前駆体を切断して活性化する酵素である caspase-1、それらのアダプター分子として働く ASC により構成されている。多くの NLRs が、遺伝性炎症疾患やメタボリックシンドロームと関連していると報告されている。現在、NOD1、NOD2、AIM2、NLRP3、NLRC4 インフラマソーム構成タンパク質をコムギ胚芽無細胞合成技術により合成し、Alpha(Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay)で検出することにより、インフラマソームの試験管内再構成に成功している。これによって、最適なインフラマソームを活性化する分子や、阻害分子を探索することが可能となった。

これまでに、遺伝性炎症疾患に対する分子標的薬の開発を目指し、まずは NLRP3 インフラマソーム再構成系を用いて、低分子化合物のスクリーニングを実施し、有力な候補を取得した。その過程で、NLRP3 インフラマソーム活性化に關与する他の分子の存在を示唆するデータが得られたことから、ヒトの約 2 万種類のタンパク質をアレイ化した 20K-Human Protein Array (20K-HUPA)を用いて NLRP3 と相互作用する新規タンパク質を網羅的に探索した。その結果、4 つの候補タンパク質を見出し、NLRP3 インフラマソームの機能に与える影響を、細胞レベルでの検討を経て、候補分子のトランスジェニックマウスを作製した。

本年度は、昨年度に引き続き、個体レベルで候補分子の生理的意義について明らかにすることを旨とした。

2. 研究成果

トランスジェニックマウスの解析の結果、細胞での評価と矛盾しない結果を得た。今後は、NLRP3 が候補分子を含む他のどのような分子群と協働して NLRP3 インフラマソームの活性化を調節しているのかというメカニズムの全体像を明らかにすることを旨とする。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kaneko Naoe, Mori Wakako, Kurata Mie, Yamamoto Toshihiro, Zako Tamotsu, Masumoto Junya	4. 巻 36
2. 論文標題 Inflammasome assembly is required for intracellular formation of 2-microglobulin amyloid fibrils, leading to IL-1 secretion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Immunopathology and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 3.94632E+13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/03946320221104554	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Toshihiro, Kurata Mie, Kaneko Naoe, Masumoto Junya	4. 巻 18
2. 論文標題 Intestinal edema induced by LPS-induced endotoxemia is associated with an inflammasome adaptor ASC	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0281746
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0281746	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 金子直恵、森若子、倉田美恵、山本敏弘、座古保、増本純也
2. 発表標題 2マイクログロブリンのアミロイド線維形成にはインフラマソームの形成が必須である
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------