

総 説

心血管疾患における無菌性炎症とインフラマソーム

高橋 将文

自治医科大学 分子病態治療研究センター 炎症・免疫研究部

(主任：高橋 将文 教授)

(受付：2016年10月27日)

(受理：2016年11月11日)

抄 録

炎症とは、細菌やウイルスといった病原体による感染や有害物質に暴露された場合に、マクロファージや好中球といった免疫細胞が貪食やサイトカイン産生を介して、生体の防御と病原体や有害物質の排除に向かう反応である。近年、様々な疾患の病態において、感染が直接的には関わっていない、いわゆる無菌性炎症の重要性が示されており、その惹起経路の一つとしてNLRP3インフラマソームと呼ばれる新たな自然炎症経路が注目されている。NLRP3インフラマソームは、パターン認識受容体であるNLRP3とアダプター分子であるASC、さらにその下流のカスパーゼ-1を結合した複合体からなり、その活性化によって強力な炎症性サイトカインであるインターロイキン-1 β の前駆体が成熟型へとプロセシングされて分泌されることにより炎症を惹起する。近年、動脈硬化や心筋梗塞、慢性腎臓病、痛風、2型糖尿病、メタボリック症候群といった様々な心血管疾患や生活習慣病における無菌性炎症が、NLRP3インフラマソームを介して惹起されてくることが明らかになり、NLRP3インフラマソームがこれら疾患に対する新たな治療標的となることが示唆されている。

1. はじめに

近年、動脈硬化や心筋梗塞、さらには心不全や高血圧といった様々な心血管疾患の病態において、炎症が重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。実際、心血管イベントを起こす患者では高感度C反応性蛋白 (hsCRP : high-sensitivity C-reactive protein) やインターロイキン-6 (IL-6:interleukin-6) などの炎症マ

ーカーの上昇が認められる。また、コレステロール低下薬であるHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)による治療効果の一部が抗炎症作用を介している可能性も指摘されている。炎症とは、細菌やウイルスといった病原体による感染や有害物質に暴露された場合に、マクロファージや好中球といった炎症・免疫細胞が貪食やサイトカイン産生を介して、生体の防御と病原体や有

Inflammasomes and Sterile Inflammation in Cardiovascular Disease
Masafumi Takahashi

Division of Inflammation Research, Center for Molecular Medicine,
Jichi Medical University
(Chief: Prof. Masafumi Takahashi)
3311-1 Yakushiji, Shimotsuke, Tochigi 329-0498, Japan

栃木県下野市薬師寺 3311-1 (〒 329-0498)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 41 : 19-28, 2017

害物質の排除に向かう生体反応である。しかしながら、ほとんどの心血管疾患では、病原体や有害物質が直接的には関与しておらず、その炎症がどのようにして引き起こされるのかは不明であった。このような病原体の関与しない炎症は無菌性炎症 (sterile inflammation) と呼ばれており、心血管疾患のみならず、生活習慣病やがんなど、様々な疾患における病態形成に重要な役割を果たしていることが示されている。近年、この無菌性炎症の分子機構の一つとしてインフラマソーム (inflammasome) と呼ばれる自然免疫システムの炎症惹起経路が注目されている。

2. 自然免疫システムにおける病原体センサー

自然免疫システムは最も重要な生体反応の一つであり、2011年のノーベル生理学・医学賞はこのテーマに贈られた。これは生体に先天的に備わっているシステムであり、病原体による感染に対する第一線での防御機構として働くとともに、獲得免疫システム始動の橋渡しとしても

重要な役割を果たしている。自然免疫システムは、病原体の感知センサーとされるパターン認識受容体 (PRR: pattern recognition receptor) が、病原体に共通する病原体関連分子パターン (PAMP: pathogen-associated molecular pattern) と呼ばれる危険シグナルを認識することで発動される。近年、この PRR の一部が傷害された細胞・組織から放出される傷害関連分子パターン (DAMP: damage/danger-associated molecular patterns) と呼ばれる危険シグナルも認識し、病原体の関与しない無菌性炎症の惹起にも寄与していることがわかってきた¹⁾。

主な PRR としては、TLR (Toll-like 受容体) や NLR (NOD-like 受容体), RLR (retinoic acid inducible gene 1-like 受容体), CLR (C-type lectin 受容体) などがあるが、これらはそれぞれ細胞内での局在や認識パターンが異なっている。例えば、細胞膜上に存在する TLR は細胞外の細菌由来危険シグナルを認識し、炎症シグナルで重要な転写因子 NF- κ B の活性化を介して炎症性サイトカインの産生を誘導し、炎症

略語

apoE, apolipoprotein E (アポリポ蛋白 E)
 AIM2, absent in melanoma 2
 ASC, apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD
 ATP, adenosine triphosphate (アデノシン 3 リン酸)
 CANTOS, Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study
 CAPS, cryopyrin-associated periodic syndrome (クリオピリン周期熱症候群)
 CARD, caspase recruitment domain
 CLR, C-type lectin receptor (C 型レクチン受容体)
 DAMP, damage/danger-associated molecular pattern
 FMF, familial mediterranean fever (家族性地中海熱)
 hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein
 ICE, IL-1 β -converting enzyme (IL-1 β 変換酵素)
 IFN, interferon (インターフェロン)
 IL-6, interleukin-6 (インターロイキン -6)
 MMP, matrix metalloproteinase (マトリックスメタロプロテイナーゼ)
 NLR, NOD-like receptor (NOD 様受容体)
 NLRC4, NLR family, CARD domain-containing 4
 NLRP1, NLR family, pyrin domain-containing 1
 PAMP, pathogen-associated molecular pattern
 PCI, percutaneous coronary intervention (経皮的冠動脈インターベンション)
 RLR, retinoic acid inducible gene 1-like receptor (RIG-I 様受容体)
 ROS, reactive oxygen species (活性酸素種)
 PRR, pattern recognition receptor (パターン認識受容体)
 PYD, pyrin domain
 TLR, Toll-like receptor (Toll 様受容体)

を惹起する。一方、細胞内のエンドソームや小胞体に存在する TLR はウイルス由来の核酸などの危険シグナルを認識して、抗ウイルス作用のある I 型インターフェロン (type I IFN : interferon) の産生を誘導し、病原体の排除に働いている。また、NLR は細胞内に存在し、危険シグナルを認識して、後述するインフラマソームと呼ばれる分子複合体を形成し、炎症反応を惹起する。

3. インフラマソームとは？

インフラマソームとは、危険シグナルと称される刺激によって細胞内で形成され、最終的にカスパーゼ-1の活性化を引き起こす分子複合体である (図1)^{2) 3)}。カスパーゼ-1は、IL-1 β 変換酵素 (ICE : IL-1 β -converting enzyme) と呼ばれていたプロテアーゼであり、その活性化は

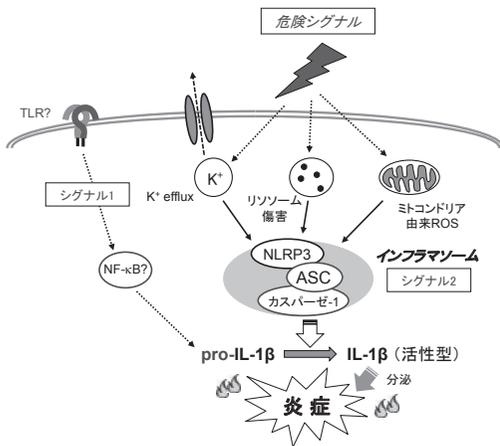


図1. NLRP3 インフラマソームの活性化機序

NLRP3 インフラマソームは、NLRP3 と ASC、カスパーゼ-1 から構成される細胞内分子複合体である。危険シグナルにより細胞外への K⁺ 流出やリソソーム傷害、ミトコンドリア由来の ROS を介して NLRP3 インフラマソームが形成され、カスパーゼ-1 の活性化が誘導される。カスパーゼ-1 は pro-IL-1 β を成熟型で活性を持つ IL-1 β へとプロセッシングして細胞外へと分泌させ、炎症を惹起する。この IL-1 β の産生には、TLR/NF- κ B 経路を介した pro-IL-1 β 合成 (シグナル1) とインフラマソームによるプロセッシング (シグナル2) が必要である。

炎症性サイトカインである IL-1 β の前駆体 (pro-IL-1 β : 非活性型) から成熟型 (活性型) へのプロセッシングを誘導し、分泌させる。強力な炎症惹起作用を示す IL-1 β が分泌されると、周囲の組織に炎症反応を引き起こす。ちなみに、IL-1ファミリーに属する IL-18 も同様の機構によりプロセッシングを受けて分泌されることが知られている。インフラマソームの発見は元々、遺伝性の炎症疾患であるクリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS : cryopyrin-associated periodic syndrome) や家族性地中海熱 (FMF : familial mediterranean fever) の原因遺伝子の連鎖解析から発見され、インフラマソームという名称については2002年に Tschopp らによって名付けられた⁴⁾。さらに、痛風発作において重要な尿酸結晶がインフラマソームを活性化して炎症を惹起することが2006年に報告され、この無菌性炎症の新たな分子機構は一躍注目を集めることになった。

インフラマソームは NLR などの PRR をセンサー分子とし、アダプター分子である ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) とカスパーゼ-1 から構成される (図1)²⁾。これまでに報告されているセンサー分子としては、NLR に属する NLRP1 (NLR family, pyrin domain-containing 1)、NLRP3、NLRP6、NLRP12、NLRC4 (NLR family, CARD domain-containing 4) や HIN-200 ファミリーに属する AIM2 (absent in melanoma 2) などがあり、このセンサー分子の名称を用いて各インフラマソームが命名されている。インフラマソームの構成分子はいずれも特徴的な分子間の相互作用を担うドメイン構造である PYD (pyrin domain) と CARD (caspase recruitment domain) を持ち、ホモフィリックな結合様式により相互作用する (図2)。例えば、NLRP3 は NOD を介して自己重合化し、それを起点に NLRP3 は PYD を介して ASC と結合し、さらに ASC は CARD を介してカスパーゼ-1 と結合して複合体を形成することで、カスパーゼ-1 前駆体同士を近接させ、その自己活性化を引

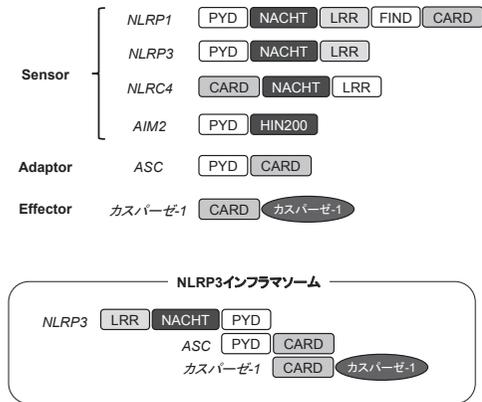


図2. インフラマソーム構成分子と NLRP3 インフラマソーム

インフラマソームはセンサー分子である NLRP1 や NLRP3、NLRC4、AIM2 など、アダプター分子である ASC、エフェクター分子であるカスパーゼ-1 から構成される。これら分子は PYD や CARD ドメインを持ち、ホモフィリックな結合により相互作用する。例えば、NLRP3 インフラマソームは、NLRP3 と ASC がそれぞれの PYD 同士で結合し、ASC とカスパーゼ-1 がそれぞれの CARD 同士で結合し、分子複合体を形成する。

き起こして、pro-IL-1 β のプロセッシングを誘導する。それぞれの PRR は異なる危険シグナルを認識し、例えば、AIM2 はウイルス感染に伴う細胞内の 2 本鎖核酸を認識することで活性化され、NLRC4 は細菌の鞭毛タンパク質であるフラジェリンなどにより活性化される。また、NLRP1 は炭疽菌の致死因子や菌体成分によって活性化される。一方、これらの PRR が主に病原体由来の PAMP によって活性化されることから感染防御に機能しているのに対し、NLRP3 は PAMP だけではなく内因性や外因性の DAMP によっても活性化され、病原体の関与しない無菌性炎症において重要な役割を果たしている。

これまでのところ、NLRP3 に直接結合する危険シグナル (リガンド) については、ほとんど明らかにされていないが、NLRP3 インフラマソームの活性化には、① 細胞内カリウムイオンの流出 (K⁺ efflux)、② ミトコンドリア由来

活性酸素種 (ROS : reactive oxygen species)、③ ライソソーム傷害といった 3 つの共通した経路のいずれか、あるいは重複する経路が重要であることが示されている²⁾ (図 1)。また、IL-1 β の産生には、その前駆体の合成が必要である。つまり、IL-1 β は転写レベルでの IL-1 β 前駆体の合成 (シグナル 1) とインフラマソーム活性化による蛋白レベルでのプロセッシング (シグナル 2) という 2 段階で、その産生が制御されている。この転写調節には、TLR から NF- κ B を介するシグナルや炎症性サイトカイン受容体からのシグナルが関わっている。このような 2 段階での制御機構は IL-1 ファミリーに特徴的であり、強い炎症惹起活性を示す IL-1 β の分泌を厳密に制御する上で重要であると考えられている。

近年、尿酸結晶のみならず、コレステロール結晶、アスベスト、シリカ、細胞外アデノシン 3 リン酸 (ATP : adenosine triphosphate) など様々な危険シグナルがインフラマソームの活性化を誘導することが報告されるとともに、痛風や 2 型糖尿病、アルツハイマー病、アスベスト肺、珪肺症など、様々な疾患における無菌性炎症がインフラマソームを介して引き起こされてくることが明らかにされ、この新たな炎症惹起機構は大きな注目を集めている。

3. 心血管疾患と NLRP3 インフラマソーム

動脈硬化やそれを基盤として発症してくる狭心症や心筋梗塞といった虚血性心疾患における炎症の重要性が示されてきた。近年、これらの無菌性炎症が NLRP3 インフラマソームを介して引き起こされてくることが明らかになっている^{3,5,6)}。

(1) 動脈硬化

動脈硬化 (アテローム性動脈硬化) は、病理学的に動脈血管壁への脂質の沈着、単球 / マクロファージやリンパ球の浸潤および血管壁細胞の増殖による血管内膜の肥厚と内腔の狭窄に特徴づけられる。動脈硬化の形成過程は、血球細

胞（白血球、つまり炎症細胞）と血管壁細胞（血管内皮や血管平滑筋細胞）との相互作用であり、血球細胞が血管内皮に接着して組織へと浸潤して行く過程は、炎症反応に共通する現象である。このことから、動脈硬化は血管壁における慢性炎症であるとの概念が広く受け入れられている。

IL-1 β は代表的な炎症性サイトカインであり、動脈硬化における役割もすでに報告されていたことから、インフラマソームの関与も推測されていた。2010年に Duewell ら⁷⁾ は、高コレステロール血症による動脈硬化モデルでのインフラマソームの役割について報告した。彼らは、動脈硬化病変に存在するコレステロール結晶がマクロファージと共局在していることを見いだしたことから、マクロファージがコレステロール結晶を取り込み、この結晶によりリソソームの膜破裂が引き起こされてカテプシン B が放出され、最終的に NLRP3 インフラマソームの活性化が誘導されることを明らかにした（図3）。また、酸化 LDL そのものもマクロファージに取り込まれた後に結晶化してインフラマソームを活性化することも報告している。さらに、Duewell らは、動脈硬化モデルとして汎用されている LDL 受容体 (LDLR) 欠損マウスを用いて NLRP3 インフラマソームの役割も解析している。彼らは、NLRP3 欠損や ASC 欠損、IL-1 α/β 欠損マウス由来の骨髄細胞を LDLR 欠損マウスに骨髄置換し、これらの骨髄由来細胞（つまり、炎症・免疫担当細胞）で NLRP3 インフラマソームを欠損したマウスでは、高コレステロール食負荷による動脈硬化病変の形成が有意に減少することも示している。コレステロール結晶がリソソームによるカテプシン B 放出を介して NLRP3 インフラマソームを活性化するとの所見は、他のグループによっても検証されている。一方、私たちは、動脈硬化の進展によって生じる血管石灰化で重要なリン酸カルシウム結晶も、マクロファージでのリソソーム経路を介して NLRP3 インフラマソームを活性化することを報告しており⁸⁾、コレステロールやリン酸カルシウムの結晶によるインフラマソーム活

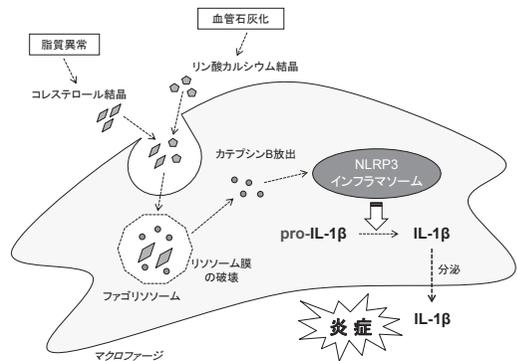


図3. 動脈硬化におけるインフラマソームの役割
マクロファージにおいて、コレステロール結晶やリン酸カルシウム結晶などの結晶が細胞内へと取り込まれ、リソソーム膜の破裂が生じる。これにより、リソソーム酵素であるカテプシン B が細胞質中へと放出され、NLRP3 インフラマソームの活性化と IL-1 β の分泌が引き起こされ、炎症が惹起される。

性化が、動脈硬化の発症・進展における炎症惹起に寄与していると考えられる（図3）。

一方、もう一つのマウス動脈硬化モデルであるアポリポ蛋白 E (apoE : apolipoprotein E) 欠損マウスを用いた解析では、異なった結果も報告されている。Menu ら⁹⁾ は、apoE 欠損マウスにインフラマソーム構成分子である NLRP3, ASC, カスパーゼ-1 の各欠損マウスを掛け合わせたダブル欠損マウスで検討し、高脂肪食誘導性の動脈硬化に抑制効果を認めなかったと報告している。私たちも、apoE とカスパーゼ-1 のダブル欠損マウスを作成して検討したところ、Menu らの報告とは異なり、カスパーゼ-1 の欠損により高コレステロール食負荷による動脈硬化病変の有意な抑制とともに病変のマクロファージ浸潤や IL-1 β 発現の有意な減少を認めた⁸⁾。これら結果の相違の理由は明らかではないが、LDLR 欠損マウスと比較して apoE 欠損マウスでは血清脂質が上昇しやすく、重度の病変が引き起こされやすいこと、私たちの検討と比較して Menu らの用いた食餌中のコレステロール含有が非常に多かったことを考えると、強力な動脈硬化を誘導する刺激の場合にはインフラマソームを介した炎症反応の阻害だ

けでは病変抑制という観点からは十分ではないことが示唆される。さらに、オートファジーを阻害するとインフラマソーム活性化が促進して動脈硬化形成が増悪することも報告されており、オートファジーがうまく機能しないとミトコンドリア由来の酸化ストレスが処理できずにインフラマソームの活性化が誘導されて炎症が亢進する可能性も示されている。

(2) 血管傷害後の新生内膜形成 (再狭窄)

私たちは以前に、血管傷害後の新生内膜形成におけるインフラマソームの重要性も報告しており、これが心血管疾患におけるインフラマソームの関与を初めて示した報告となっている¹⁰⁾。狭心症や心筋梗塞といった冠動脈に有意な狭窄があり、心筋虚血を引き起こす場合、臨床的にバルーンやステントを用いた血管形成術 (心血管インターベンション治療 [PCI: percutaneous coronary intervention]) が行われている。しかし、この PCI 治療の数ヶ月後に再狭窄 (restenosis) と呼ばれる動脈硬化様の新生内膜形成が生じ、再び虚血を引き起こすことが知られている。そこで、この病態におけるインフラマソームの関与を検証するため、マウス大腿動脈に細いワイ

ヤを挿入して血管内膜を剥離して内膜肥厚を誘導する再狭窄モデルを作成し、ASC 欠損マウスでの解析を行った。野生型マウスでは、傷害血管および新生内膜部位において ASC とともに IL-1 β の発現が亢進しており、ASC 欠損マウスではその新生内膜形成とともに IL-1 β の発現も著明に減少することが観察され、血管傷害後の新生内膜形成においてもインフラマソームが重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

(3) 腹部大動脈瘤

腹部大動脈瘤の多くは動脈硬化を基盤として発症・進展してくること、その病態にも慢性炎症の関与が示唆されていることから、私たちは apoE 欠損マウスにアンジオテンシン II (AII) を 28 日間持続投与して作成する腹部大動脈瘤モデルを用いて、NLRP3 インフラマソームの役割について検証した¹¹⁾。apoE 欠損マウスにおいて、インフラマソーム構成分子である NLRP3 や ASC、カスパーゼ-1 をさらに欠損させた、いわゆるダブル欠損マウスでは、AII 投与による血圧上昇の程度に影響を与えないにもかかわらず、腹部大動脈瘤の発症率や重症度が有意に低下していた。また、これらのインフラ

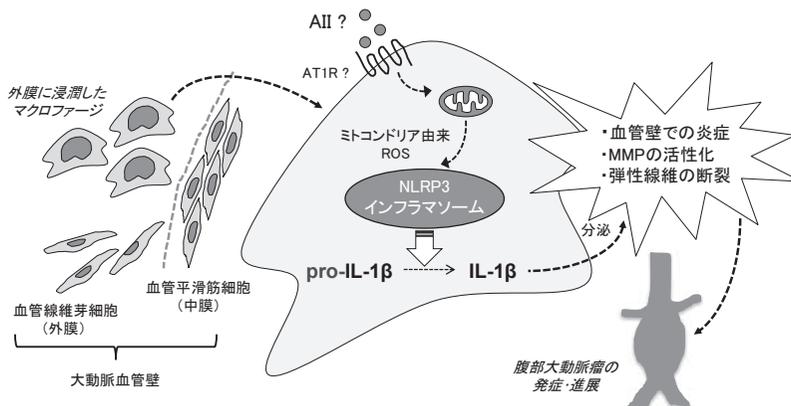


図4. 腹部大動脈瘤におけるインフラマソームの役割

AII の持続投与により作成した腹部大動脈瘤モデルによる検討から、大動脈外膜に浸潤するマクロファージにおいてミトコンドリア由来 ROS を介して NLRP3 インフラマソームが活性化されることで IL-1 β が産生され、これが血管の炎症を惹起し、MMP の活性化とともに弾性線維の断裂を引き起こし、最終的に腹部大動脈瘤の発症・進展に繋がる可能性が示された。

マソームを欠損したマウスでは、血管壁における炎症細胞浸潤や、IL-1 β を含む炎症性サイトカインおよび線維化マーカーなどの発現も有意に減少していた。さらに、その機序を詳しく解析してみたところ、血管外膜に浸潤してくるマクロファージにおいて、AII刺激がアンジオテンシン受容体(AT1R)を介してミトコンドリア由来ROSを産生させ、これがNLRP3インフラマソームを活性化させることが示された。そして、この活性化によって血管壁の炎症が惹起され、血管壁でのマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP: matrix metalloproteinase)の活性化や弾性線維であるエラスチンの破壊が引き起こされることで、結果として大動脈瘤が発症・進展してくることが明らかになった(図4)。

(4) 心筋梗塞

心筋梗塞は、冠動脈に存在する動脈硬化性プラークの破綻により血栓が形成され、冠動脈が閉塞することで灌流心筋が虚血から壊死に陥る病態である。これまで炎症性サイトカインを代表とする様々な炎症性のメディエーターや炎症反応に関わる因子を阻害することで、心筋梗塞の病態が改善されることが動物実験により示されてきた。一方、心筋の虚血状態を解除するため、臨床的にPCIによって冠動脈を再開通する治療が行われる。このPCI治療は非常に有効な方法であるが、一方で不整脈や心筋壊死の増大といった虚血再灌流傷害が臨床的に問題となる。この虚血再灌流傷害では炎症反応が強く誘導されることがわかっていたが、その機序はよくわかっていなかった。

私たちは、心筋梗塞における虚血再灌流によって生じる炎症反応が、このインフラマソームを介していることを明らかにした¹²⁾。まず、心筋梗塞で亡くなられたヒト心筋組織では、炎症細胞の浸潤が著明であり、同時にASCの発現も強く誘導されていることを観察した。そこで、マウスに心虚血再灌流モデルを作成して検討したところ、インフラマソーム構成分子であるASCやカスパーゼ-1の欠損により、再灌流

後の傷害心筋での炎症細胞の浸潤やIL-1 β を含む炎症性サイトカインの減少が認められた。また、それとともに心筋梗塞領域や心収縮能、左室腔の拡大、心線維化も有意に改善したことから、虚血再灌流後の炎症反応とそれに続く心筋傷害、心リモデリングがインフラマソームを介していることが明らかとなった。

インフラマソーム活性化の責任細胞(組織)を同定するため、マウス骨髄置換モデルを作成して検討したところ、骨髄由来細胞でASCを欠損させたマウスにおいて再灌流傷害の程度が減少することを観察した。一方、予想に反して、骨髄以外の細胞でASCを欠損させたマウスにおいても同程度の傷害の減少を認めた。また、虚血再灌流後の炎症細胞浸潤は、心筋でのIL-1 β 産生がピークを過ぎてから観察された。これらの所見から、再灌流後の初期のインフラマソーム活性化は、非炎症細胞、つまり心筋細胞あるいは心線維芽細胞において起こっているのではないかと考えて、マウスから心筋細胞と心線維芽細胞をそれぞれ単離、培養してさらに解析した。興味深いことに、炎症刺激や虚血再灌流を模倣した低酸素再酸素化刺激によるIL-1 β のプ

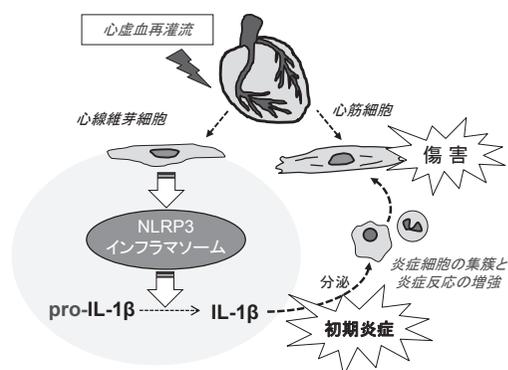


図5. 心筋梗塞におけるインフラマソームの役割
心虚血再灌流刺激により心線維芽細胞において、K⁺流出やROSの経路を介して、NLRP3インフラマソームが活性化され、IL-1 β が分泌されることにより初期炎症が誘導される。これによりサイトカイン/ケモカインの発現が誘導され、マクロファージなどの炎症細胞が傷害部位へと集積し、さらなる炎症反応の増強をもたらす、心筋傷害が引き起こされる。

ロセシングや産生は、心筋細胞では全く検出されず、心線維芽細胞でのみ検出された。また、この産生はASC欠損の心線維芽細胞では著明に減少し、低酸素再酸素化による活性化は K^+ 流出とROSを介していることも確認された。これらの所見より、心虚血再灌流での炎症反応は、まず線維芽細胞においてインフラマソーム活性化によるIL-1 β を介して初期炎症が生じ、この初期炎症によるサイトカイン/ケモカイン産生によりマクロファージや好中球などの炎症細胞の集簇が誘導され、さらに炎症反応が増幅されて、心筋傷害が引き起こされると考えられた(図5)。

一方、私たちの報告の後、Mezzaromaら¹³⁾は、再灌流をせずにマウス左冠動脈を恒久的に結紮する心筋梗塞モデルでNLRP3インフラマソームの重要性を報告している。その報告によると、梗塞により壊死に陥った心筋細胞からATPが細胞外へと放出され、これが生き残った心筋細胞のP2X7受容体(プリン作動性イオンチャネル受容体)を介して K^+ 流出を生じさせ、NLRP3インフラマソームを活性化させることが示されている。実際、NLRP3阻害やP2X7受容体阻害により、カスパーゼ-1活性化の抑制とともに梗塞領域や心筋細胞死、心リモデリングも改善された。また、心筋細胞のインフラマソームは、心線維芽細胞と異なりIL-1 β 産生には関与しておらず、カスパーゼ-1の活性化によるピロトーシス(pyroptosis)と呼ばれる炎症性細胞死の誘導に重要であると報告されている。その後も、いくつかの研究グループから、心筋症や心筋炎、川崎病などにおいてもNLRP3インフラマソームが関与していることが報告されている。

(5) 臨床との関連

CAPSは、NLRP3遺伝子の活性型変異によって生じる非常に稀な自己炎症症候群であり、IL-1 β の過剰産生が生じて慢性的な炎症と組織障害が引き起こされる疾患である。その治療として、本邦では2011年より完全ヒト抗IL-1 β 抗

体であるカナキヌマブ(canakinumab)が使用されている。IL-1 β シグナル阻害と心血管疾患との臨床的な関連では、私たちが報告したように、IL-1 β が心筋梗塞の病態において重要なメディエーターであるとの仮説の下、カナキヌマブを用いた大規模臨床試験CATOS(Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study)^{14) 15)}が現在進行中である(NCT01327846)。この試験は、心筋梗塞後に炎症マーカーであるhsCRPの上昇(2 mg/L以上)が持続している患者にカナキヌマブを投与して、その後の心血管イベントの2次予防効果を評価するものであり、2019年に結果が報告される予定となっている。

5. おわりに

心血管疾患での無菌性炎症においてインフラマソームが重要な役割を果たしていることがわかってきた。しかし、これらの病態において、インフラマソームを活性化する危険シグナルは何なのか、それがどのようにしてNLRP3に認識されるのか、TLR/NF- κ B経路を介するシグナルとのクロストークはどのように行われるのかなど、いまだわかっていないことも多い。一方、私たちを含むいくつかの研究グループから、ある種の病態ではNLRP3インフラマソーム構成分子それぞれの欠損マウスでの表現型が異なることも報告されており、NLRP3やASCがインフラマソームとは独立した機能を持っていることが示されている^{16) 17)}。このことから、これら分子の独立した機能の解析はインフラマソームや無菌性炎症を超えた知見をもたらす可能性もある。さらに、NLRP3インフラマソームは、生活習慣病を含む様々な疾患の病態にも寄与し、それらの治療標的となることから、インフラマソーム阻害剤の開発も進められている。今後、インフラマソーム研究の発展が、心血管疾患を含む様々な疾患の病態解明や新たな治療法の開発に繋がることが期待される。

謝 辞

本稿で紹介したインフラマソーム研究を行うにあたり、お世話になった共同研究者の方々、日々一緒に研究を遂行してくれている研究室のメンバーに感謝いたします。

利 益 相 反

なし

文 献

- Chen G. Y., Nunez, G.: Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*, 10: 826-837, 2010.
- Latz E., Xiao, T. S., Stutz, A.: Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol*, 13: 397-411, 2013.
- 高橋将文: インフラマソームを介した無菌性炎症と心血管病. *実験医学*, 30: 1750-1755, 2012.
- Martinon F., Burns, K., Tschopp, J.: The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*, 10: 417-426, 2002.
- Takahashi M.: Role of the inflammasome in myocardial infarction. *Trends Cardiovasc Med*, 21: 37-41, 2011.
- Takahashi M.: NLRP3 inflammasome as a novel player in myocardial infarction. *Int Heart J*, 55: 101-105, 2014.
- Duewell P., Kono, H., Rayner, K. J., Sirois, C. M., Vladimer, G., Bauernfeind, F. G., Abela, G. S., Franchi, L., Nunez, G., Schnurr, M., Espevik, T., Lien, E., Fitzgerald, K. A., Rock, K. L., Moore, K. J., Wright, S. D., Hornung, V., Latz, E.: NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*, 464: 1357-1361, 2010.
- Usui F., Shirasuna, K., Kimura, H., Tatsumi, K., Kawashima, A., Karasawa, T., Hida, S., Sagara, J., Taniguchi, S., Takahashi, M.: Critical role of caspase-1 in vascular inflammation and development of atherosclerosis in Western diet-fed apolipoprotein E-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 425: 162-168, 2012.
- Menu P., Pellegrin, M., Aubert, J. F., Bouzourene, K., Tardivel, A., Mazzolai, L., Tschopp, J.: Atherosclerosis in ApoE-deficient mice progresses independently of the NLRP3 inflammasome. *Cell Death Dis*, 2: e137, 2011.
- Yajima N., Takahashi, M., Morimoto, H., Shiba, Y., Takahashi, Y., Masumoto, J., Ise, H., Sagara, J., Nakayama, J., Taniguchi, S., Ikeda, U.: Critical role of bone marrow apoptosis-associated speck-like protein, an inflammasome adaptor molecule, in neointimal formation after vascular injury in mice. *Circulation*, 117: 3079-3087, 2008.
- Usui F., Shirasuna, K., Kimura, H., Tatsumi, K., Kawashima, A., Karasawa, T., Yoshimura, K., Aoki, H., Tsutsui, H., Noda, T., Sagara, J., Taniguchi, S., Takahashi, M.: Inflammasome Activation by Mitochondrial Oxidative Stress in Macrophages Leads to the Development of Angiotensin II-Induced Aortic Aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 35: 127-136, 2015.
- Kawaguchi M., Takahashi, M., Hata, T., Kashima, Y., Usui, F., Morimoto, H., Izawa, A., Takahashi, Y., Masumoto, J., Koyama, J., Hongo, M., Noda, T., Nakayama, J., Sagara, J., Taniguchi, S., Ikeda, U.: Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation*, 123: 594-604, 2011.
- Mezzaroma E., Toldo, S., Farkas, D., Seropian, I. M., Van Tassel, B. W., Salloum, F. N., Kannan, H. R., Menna, A. C., Voelkel, N. F., Abbate, A.: The inflammasome promotes adverse cardiac remodeling following acute myocardial infarction in the mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108: 19725-19730, 2011.
- Ridker P. M., Thuren, T., Zalewski, A., Libby, P.: Interleukin-1beta inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J*, 162: 597-605, 2011.
- Ridker P. M., Howard, C. P., Walter, V., Everett, B., Libby, P., Hensen, J., Thuren, T., Group, C. P. I.: Effects of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*, 126: 2739-2748, 2012.
- Inoue Y., Shirasuna, K., Kimura, H., Usui, F., Kawashima, A., Karasawa, T., Tago, K., Dezaki, K., Nishimura, S., Sagara, J., Noda, T., Iwakura, Y., Tsutsui, H., Taniguchi, S., Yanagisawa, K., Yada, T., Yasuda, Y., Takahashi, M.: NLRP3 regulates neutrophil functions and contributes to hepatic ischemia-reperfusion injury independently of inflammasomes. *J Immunol*, 192: 4342-4351, 2014.
- Mizushima Y., Shirasuna, K., Usui, F., Karasawa, T., Kawashima, A., Kimura, H., Kobayashi, M., Komada, T., Inoue, Y., Mato, N., Yamasawa, H., Latz, E., Iwakura, Y., Kasahara, T., Bando, M., Sugiyama, Y., Takahashi, M.: NLRP3 Protein Deficiency Exacerbates Hyperoxia-induced Lethality through Stat3 Protein Signaling Independent of Interleukin-1beta. *J Biol Chem*, 290: 5065-5077, 2015.

Inflammasomes and Sterile Inflammation in Cardiovascular Disease

Masafumi Takahashi

Division of Inflammation Research, Center for Molecular Medicine, Jichi Medical University

(Chief : Prof. Masafumi Takahashi)

[Received : October 27, 2016 : Accepted : November 11, 2016]

Abstract : Inflammation defined as the process by which the body responds to an injury or infection, and it is triggered by the innate immune system. Although the innate immune system has been recognized as the first line of defense against foreign pathogens, inflammatory responses also occur in the absence of infection and these are referred to as “sterile inflammation”. Increasing evidence indicates that several types of sterile inflammation in diseases are mediated through newly discovered innate immune pathways known as NLRP3 inflammasomes. NLRP3 inflammasomes are intracellular multi-protein complexes that serve as molecular platforms to induce caspase-1 activation and interleukin-1 β secretion, leading to inflammatory responses. Recent investigations by our and other groups demonstrated that NLRP3 inflammasomes have been implicated in the pathogenesis of cardiovascular and lifestyle-related diseases, such as atherosclerosis, myocardial infarction, chronic kidney disease, gout, type 2 diabetes mellitus, and metabolic syndrome. Therefore, NLRP3 inflammasomes are considered to be a novel target for the treatment of these disorders.

Key words : atherosclerosis; cytokines; inflammation; interleukin-1; myocardial infarction