



Q 痛風発作予防にコルヒチンはなぜ効くのですか？

A

① 痛風発作とは

痛風発作とは、母趾基節部などの単関節において尿酸塩結晶により誘発される急性関節炎である。過栄養摂取などにより尿酸が過剰となると、血液中の尿酸がナトリウムと尿酸塩を形成し、針状結晶として関節組織に析出・沈着する。その後、急激な尿酸値の変動や物理的な刺激により、クリスタルシェディングと呼ばれる尿酸塩結晶の関節腔内への剝落が起こる。この関節腔内の尿酸塩結晶は、過度の炎症を惹起し痛風関節炎の発症につながる。

② コルヒチンの作用機序

コルヒチンは精製が可能となった18世紀以降、痛風の治療薬として広く用いられてきた。その作用機序としては、好中球などの炎症のエフェクター細胞の遊走を抑制することで抗炎症効果を発揮していると考えられてきた。近年それに加えて、NLR family, pyrin domain containing 3 (NLRP3) インフラマソームという炎症を促進する機構の活性化を抑制することで炎症症状を緩和することも示されており、その作用機序について解説する。

NLRP3インフラマソームは自然免疫機構の1つで、病原体の構成成分や体内に蓄積した代謝物などをパターン認識受容体により感知し、炎症応答を惹起する¹⁾。パターン認識受容体の1つであり、Nod-like receptorファミリーに属するNLRP3(別名NALP3, Cryopyrin, CIAS)は、下流のアダプター分子であるapoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain(ASC), プロテアーゼの1種であるcaspase-1とともに、NLRP3インフラマソームと呼ばれる蛋白質複合体を形成する。このNLRP3はそのほかのパターン認識受容体とは異なり、多種多様な物質に応じて活性化することが知られている。関節腔内に蓄積した尿酸塩結晶も、マクロファージをはじめとした自然免疫細胞により細胞内へ取り込まれることで活性化を誘導する物質の1つである²⁾。貪食作用により取り込まれた尿酸塩結晶は、ファゴソームやリソソームといったオルガネラに傷害を与え、NLRP3インフラマソームを活性化し、炎症性サイトカインinterleukin(IL)- β 1の産生を誘導する。関節腔内に放出された

IL-1 β は周囲の滑膜細胞などに作用し、ケモカインの産生を促進する。その結果、好中球をはじめとした炎症のエフェクター細胞が関節腔へと浸潤し、炎症反応が惹起される。

微小管は α および β チューブリンの重合により構成される管状の構造体であり、小胞体やミトコンドリアなどのオルガネラの細胞内局在を規定している。NLRP3インフラマソームの活性化には、この微小管を介した小胞体とミトコンドリアの位置関係の変化が深く関わっている³⁾。未刺激条件下の細胞では、NLRP3は主に小胞体上に、ASCは主にミトコンドリア上に局在している。一方で、尿酸塩結晶により刺激した細胞では、小胞体とミトコンドリアは微小管に沿って近接するようになる。その結果、小胞体とミトコンドリアの接触頻度は上昇し、ミトコンドリア上のASCと小胞体上のNLRP3が会合しやすくなる。微小管の重合阻害薬であるコルヒチンは微小管構造を破壊することにより、尿酸塩結晶の刺激に応じた小胞体上のNLRP3とミトコンドリア上のASCの近接頻度を減少させる⁴⁾。その結果、炎症性サイトカイ