

The critical role of the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of gout

武村 直紀

大阪大学大学院薬学研究科生体
応答制御学分野 講師

・ 齊藤 達哉

大阪大学大学院薬学研究科生体
応答制御学分野 教授

はじめに

痛風は、体内に多量の尿酸が溜まり、これが主に足の指の関節などで結晶化して起こる病気である。正常時には尿酸の体内量はほぼ一定に保たれており、新陳代謝によって1日に作り出された尿酸量とほぼ同量が毎日排泄される。しかし、体内の尿酸量が増え、血清尿酸濃度が尿酸の飽和濃度である7.0mg/dLを超えた状態(高尿酸血症)になると、尿酸塩結晶が生成され、関節炎を引き起こす。痛風を起こす原因としては、過度の食事・飲酒や運動不足などといった生活習慣が挙げられる。かつて痛風は贅沢病と呼ばれ、患者数が少ない病気であったが、近年の生活環境の変化に伴って患者数が増加し、今では決して珍しくない疾患の一つとなっている。近年の研究により、関節に沈着した尿酸塩結晶に白血球が反応して炎症を起こす際に、NLRP3インフラマソームと呼ばれる自然免疫機構が重要な働きをすることが明らかとなった。本稿では、痛風性関節炎の発症におけるNLRP3インフラマソームの役割について紹介する。

炎症応答と自然免疫

痛風性関節炎は尿酸塩結晶に反応した白血球、すなわち免疫細胞によって引き起こされる。私たちの身体に備わっている免疫は、異物を排除する重要な防御機能であり、自然免疫と獲得免疫に大別される。そのうち、自然免疫は感染初期の防御応答において重要な役割を果たしている。自然免疫はウイルスや細菌などの病原体に特有の成分をパターン認識受容体(pattern-recognition receptors; PRRs)と呼ばれるセンサー分子を介して感知し、炎症応答を誘導して病原体を攻撃・排除する¹⁾²⁾。現在までに哺乳類でPRRsとして機能する分子は多数同定されており、Toll様受容体(Toll-like receptor; TLR)、NOD様受容体(Nod-like receptor; NLR)、RIG-I様受容体、AIM2様受容体、C型レクチン、cGASといった、いくつかのクラスに分類される¹⁾²⁾。PRRsが活性化すると、炎症性サイトカイン、I型インターフェロン、ケモカインなどを速やかに誘導して炎症を惹起し、感染初期の生体防御を行う。ところが、こういった本来の働きとは裏腹に、時にPRRsは本来反応すべきではない病原体以外の物質

に誤って反応し、過度の炎症を惹起して疾患を引き起こす場合がある。このように自然免疫は善悪の両面性を持ち、さまざまな疾患の発症に深くかかわっているため、その制御機構の解明やそれに基づく予防・治療法の開発は重要な研究課題と考えられている(図1)。

NLRP3インフラマソームを介した生体防御応答

数あるPRRsのうち、NLRファミリーは、nucleotide-binding oligomerization domain containing 1に存在するNACHTドメインと相同性の高いアミノ酸領域を有する特徴をもつ¹⁾²⁾。最もよく研究が進んでいるPRRsとして知られるTLRファミリーが細胞膜やエンドソーム・リソソーム・ファゴソーム膜に局在して細胞外の病原体を感知するのに対して、NLRファミリーは細胞内に侵入した病原体を感知すると考えられている。NLRファミリーは主にマクロファージ、単球、樹状細胞などのミエロイド系細胞において機能する。NLRファミリーに属するNLRP3(別名NALP3、CIAS1、Cryopyrinなど)は、下流で働くアダプター因子であるapoptosis-associated speck-like protein containing a