

# 30R-am06

NLRP3 を介した炎症応答の理解とその制御

○齊藤 達哉<sup>1,2</sup>, 三澤 拓馬<sup>1,2</sup>, 審良 静男<sup>1,2</sup> (1)阪大・免疫学フロンティア研セ・自然免疫, (2)阪大・微研・自然免疫)

## [目的・背景]

過栄養摂取により形成される尿酸結晶などの刺激物は、自然免疫受容体 NLRP3 を介した炎症応答を誘導し、痛風などの生活習慣病の発症要因となる。そこで、生活習慣病に対する治療基盤確立を目指して NLRP3 に関する解析を行った。

## [方法]

遺伝子改変マウスおよび C57/BL6 マウスからマクロファージを単離し、尿酸結晶などの NLRP3 を活性化する因子により刺激した。細胞生物学、生化学や免疫学的な解析から、NLRP3 活性化経路の制御に関わる因子を同定した。

## [結果・考察]

NLRP3 は、シグナル伝達因子 ASC や前駆体 IL-1/IL-18 のプロテアーゼ Caspase-1 と共に NLRP3 インフラマソームを形成し、成熟 IL-1/IL-18 の産生を誘導する。NLRP3 インフラマソームは、小胞体上に局在する NLRP3 とミトコンドリア上に局在する ASC が会合するステップと、ミトコンドリアから放出される活性酸素種が NLRP3 を刺激するステップを介して活性化する。我々は、尿酸結晶などの刺激物により誘導されるミトコンドリアの損傷が NLRP3 インフラマソームの活性化に関わることを見出した。本発表では、ミトコンドリアの損傷により微小管上のダイニンを介した物資輸送が活性化し、NLRP3 と ASC の会合が誘導される分子機序を解説する。また、細胞内クリアランス機構オートファジーの活性亢進により損傷ミトコンドリアを積極的に排除し、炎症応答を抑制する手法についても議論したい。