

Banyu Foundation Research Grant 2012—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	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
氏 名	唐澤直義
研究テーマ	動脈硬化における自然炎症の新たな分子基盤 –インフラマソーム構成分子ホモログによる炎症制御機構の解明–

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

【研究の背景・目的】

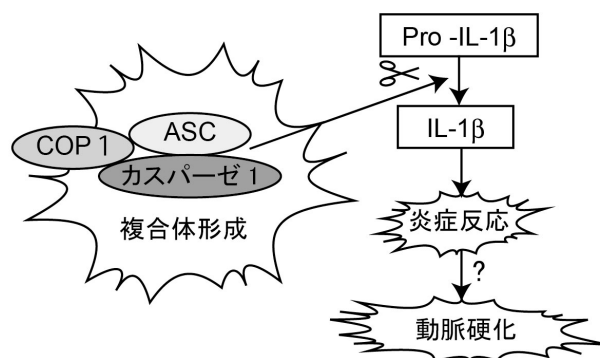
動脈硬化の進展過程における炎症応答の重要性が近年よく知られるようになってきている。なかでも炎症性サイトカイン IL-1βの産生を介して無菌性の炎症を制御する NLRP3 インフラマソームは、さまざまな脂質分子や結晶といった危険シグナルを認識し活性化することから、動脈硬化病変における脂質の蓄積と炎症の惹起を結びつける新規経路として着目されている。実際、我々はインフラマソームの活性実体を担う酵素、カスパーゼ1の欠損下では動脈硬化形成が抑制されることを明らかにしている(*Biochem Biophys Res Commun.* **425**: 162-168, 2012)。

本研究は新規のインフラマソーム制御経路を見出すことで、動脈硬化の治療、予防の新しい戦略を確立することを目的としている。そこで、CARD-Only Proteins (COPs)と呼ばれる、霊長類に存在するインフラマソーム構成分子のホモログ遺伝子群に着目し、その機能と動脈硬化の形成に及ぼす影響を明らかにしようとした。

【研究手法・成果】

①In silico のプロモーター配列の相同性の比較から、カスパーゼ1と高度に保存されたプロモーターを持つホモログ遺伝子(以下 COP1 とする)を見出した。COP1 のヒト末梢血単核球における発現を検証したところ、COPs 遺伝子群のうち唯一カスパーゼ1と同等の発現を示し、またカスパーゼ1と同様にインターフェロン応答性を示すことが明らかになった。②COP1 の機能を明らかにするために、レンチウイルスベクターを用いて、マクロファージ様に分化したヒト単球培養細胞 THP-1 細胞に遺伝子導入を行い、機能の解析を行った。その結果、この COP1 遺伝子はカスパーゼ1の活性化を引き起こすことで、IL-1βの産生を促すことが明らかになった。③COP1 は細胞死を誘発することが示され、いわゆる炎症性サイトカインの産生を伴う細胞死であるパイロプトーシスを引き起こすことが推測された。④COP1 の分子機能の解析を行なったところ、COP1 はカスパーゼ1とそのアダプター分子である ASC (Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD)と相互作用し、複合体を形成することで、カスパーゼ1の活性化を引き起こすことが明らかになった(図)。

図. COP1 はカスパーゼ1の活性化を介して炎症を惹起する



【考察・今後の方針】

本研究の結果から、COP1 遺伝子はカスパーゼ1と協調して作用し、炎症の惹起に寄与する遺伝子であると考えられた。現在、動脈硬化の進展における COP1 の役割をさらに明らかにするため、この遺伝子を動脈硬化モデルマウスの骨髄細胞に導入し、テトラサイクリンの誘導下で COP1 を発現するモデルの作製を進めている。今後、COP1 が実際に動脈硬化病変においても炎症応答を引き起こし、動脈硬化形成を促進するかについて解析を行なっていく予定である。



様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2014年7月9日	『日本動脈硬化学会』, 唐澤直義, 川島晃, 臼井文武, 木村博昭, 高橋将文, 「カスパーゼ1ホモログ COPs による炎症制御機構の解析」
2	2014年7月9日	『日本動脈硬化学会』, 臼井文武, 木村博昭, 唐澤直義, 川島晃, 高橋将文, 「大動脈瘤形成における NLRP3 インフラマソームの役割」
3	2014年7月2日	『日本炎症・再生医学会』, 唐澤直義, 川島晃, 臼井文武, 木村博昭, 高橋将文, 「カスパーゼ1ホモログ分子 CARD16 による新規炎症惹起機構の解析」
4	2014年7月2日	『日本炎症・再生医学会』, 臼井文武, 木村博昭, 唐澤直義, 川島晃, 高橋将文, 「大動脈瘤形成における NLRP3 インフラマソームの役割の解明」
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中	「Different Roles of CARD16 and CARD17 in Caspase-1 Recruitment and Inflammasome Activation」 『FEBS Journal』
2		
3		
4		