

生体における「危険信号」

河原 正浩

我々は何気なく日常生活を営んでいる一方、日々報道されるようにさまざまな危険に囲まれて生きている。そんな危険を未然に知らせ、我々を守ってくれる例として、交通における「赤信号」が思い浮かぶ。生体内では、日々の我々の生活とは比べ物にならないほど多くの外来からの侵入物にさらされているので、外敵の侵入や危険物の持ち込み、すなわち「危険信号」をいち早く感知し、生体を防御する必要があることは容易に想像できる。

生体における危険信号は最終的に炎症反応を引き起こすことが昔から知られており、炎症箇所には好中球やマクロファージが集まってくることも明らかとなった。さらに、細胞生物学の進展により、炎症性サイトカインとしてインターフェロンやインターロイキン1, 6, 8などが分泌されることが分かってきたが、大元の危険信号を感知する分子や、そこから炎症性サイトカインが分泌されるまでの途中経過はつい最近まで明らかにされなかった。炎症反応を生じる病態の中で、危険信号を感知する分子が初めて分かったのは、微生物などの外敵侵入のケースであった。このとき、微生物の構成要素であるリポ多糖 (LPS) やDNA, RNAなどが、宿主の細胞膜、あるいは細胞質に存在する外敵センサータンパク質 (Toll様受容体 (TLR), Nod様受容体 (NLR), Cタイプレクチン, RIG-I様受容体 (RLR), DAI, AIM2) に直接結合し、活性化する¹⁾。これらの外敵センサータンパク質は、微生物に含まれる分子構造パターンをある程度の特異性を持って認識することから、パターン認識受容体と呼ばれている。これらのパターン認識受容体の活性化機構から炎症反応を引き起こす途中経過まで、すなわち最終的に炎症性サイトカインが宿主細胞から放出されるまでのシグナル伝達機構の解析がその後詳細になされてきた。特にTLRは、とにかく何でもかんでも攻撃する自然免疫の開始点に留まらず、T細胞・B細胞を利用して特異的に攻撃する獲得免疫の引き金も引くということが分かり、十数年前のTLRの発見は自然免疫と獲得免疫というまったく別の攻撃スタイルを理解することにきわめて重要な役割を果たしたといえる。

しかし、炎症反応が見られるのは外敵侵入だけではない。たとえば、痛風は尿酸結晶が関節に沈着して生じる炎症、じん肺はアスベストやシリカ結晶などの粉塵などによって生じる肺線維症などの炎症であり、さらには寒冷刺激によって生じる炎症も報告されている。これらの病態では、微生物は関与しないが、微生物侵入時と同様なメカニズムで炎症が生じるのである。では、このとき尿酸結晶やシリカ結晶、寒冷刺激などの危険信号を感知するのはいったいどんな分子なのだろうか。驚くべきことに、近年のノックアウトマウスなどを利用した研究結果によると、これらはいずれも上述のパターン認識受容体のうち、NLRファミリーの中に含まれるNLRP3とい

う分子を活性化することが分かってきた²⁾。NLRP3は、ロイシンリッチリピートという、他のパターン認識受容体が外敵由来の構成要素を認識するドメインを持っている。ということは、NLRP3はこのドメインで何かリガンドを認識することが予想されるのではあるが、逆に言えば、他のパターン認識受容体と相同性があるにも関わらず、外敵由来の構成要素、尿酸結晶、シリカ結晶、寒冷刺激といった、構造や性質上かけ離れた一連のものをなぜNLRP3だけは感知できるのであろうか。この矛盾は大きな議論を巻き起こしたが、NLRP3はこれらの刺激によって共通に生み出される何かをリガンドとして認識し、活性化されるのではないかと現状の仮説では考えられている。この仮説に沿う一つの現象として、NLRP3を活性化する多くの刺激によって、活性酸素種 (reactive oxygen species, ROS) が共通に産生されることが分かってきた²⁾。これは、ROSをブロックするスカベンジャー存在下では、あらゆる活性化刺激を加えてもNLRP3は活性化されない、という結果から導き出された。また、最近、ついにNLRP3に直接結合するリガンドとして、チオレドキシシン結合タンパク質 (TXNIP) が同定された³⁾。TXNIPは通常はチオレドキシシンと結合しているが、ROSによってTXNIPがチオレドキシシンと解離してNLRP3に結合できるようになる、という仮説が提唱されている。しかし、ROS誘導物質を加えてもNLRP3が活性化されない場合があり、ROSだけで説明できない矛盾は残されている。一方、尿酸結晶やシリカ結晶は、細胞にファゴサイトーシスで取り込まれた後、リソソームを膨潤させて破裂させることが示された²⁾。リソソームの破壊に伴い内容物が細胞質に漏出するが、その中に含まれるカテプシンBというプロテアーゼがNLRP3の活性化に寄与するという仮説が提唱されている。しかし、カテプシンBが直接NLRP3に結合するリガンドとなり得るのか、あるいは間接的に他の分子を活性化するだけなのかは未だ解明されていない。

以上見てきたように、生体における危険信号を感知する分子メカニズムは、近年急速に解明に近づいてきている感がある。その完全なる解明は、生体の秩序の成り立ちや炎症を引き起こす病態の学問的理解に役立つだけでなく、細胞治療を効果的に行うための重要な知見を与えてくれるであろう。実際、糖尿病³⁾や動脈硬化症⁴⁾といった身近な病気にNLRP3の活性化が関与することが最近示されており、今後の展開が注目される。

- 1) Schroder, K. *et al.*: *Cell*, **140**, 821 (2010).
- 2) Hornung, V. *et al.*: *Nat. Immunol.*, **9**, 847 (2008).
- 3) Zhou, R. *et al.*: *Nat. Immunol.*, **11**, 136 (2010).
- 4) Duewell, P. *et al.*: *Nature*, **464**, 1357 (2010).