



## Crucial role of NLRP3 inflammasome in a murine model of Kawasaki disease

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2021-04-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 安齋, 文弥 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000338">https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000338</a>

## 論文内容要旨

しめい 氏名	あんざい ふみや  安齋 文弥
学位論文題名	Crucial role of NLRP3 inflammasome in a murine model of Kawasaki disease (川崎病疾患モデルにおける NLRP3 インフラマソームの役割)
<p>川崎病は小児に好発する全身の炎症性疾患であり、心臓合併症として冠動脈炎を発症する。NLRP3 インフラマソームは NLRP3、ASC、Caspase-1 から構成される細胞内分子複合体であり、炎症性サイトカインである IL-18 の産生を制御している。本研究では川崎病疾患モデルの CAWS (<i>Candida albicans</i> water-soluble fraction) 血管炎において、NLRP3 インフラマソームの役割を検討した。</p> <p><i>In vivo</i> の実験では、マウスへの CAWS 投与により大動脈基部・冠動脈周囲の血管炎が誘導され、心臓での Caspase-1 活性化と IL-18 産生は増加していた。NLRP3、ASC、IL-18 欠損マウスでは CAWS 投与による血管炎の発症率、重症度、線維性変化、マクロファージ浸潤が野生型マウスと比べ有意に抑制されており、NLRP3 インフラマソームが CAWS 血管炎の病態に寄与することが示唆された。</p> <p><i>In vitro</i> の実験では、骨髄由来樹状細胞 (BMDC) が CAWS 刺激により Caspase-1 活性化を伴う IL-18 の産生を行い、これは Caspase-1 阻害剤や NLRP3、ASC、Caspase-1 欠損マウス由来の BMDC で有意に抑制されていた。加えて、Dectin-2 抗体、Syk 阻害剤、JNK 阻害剤では CAWS 刺激による IL-18 産生と NF-<math>\kappa</math>B 活性が有意に抑制されており、CAWS 刺激は Dectin-2/Syk/JNK/NF-<math>\kappa</math>B を介して Priming signal (Signal 1) として働くことが分かった。また、CAWS 刺激によりミトコンドリア活性酸素種 (mtROS) が産生されたが、mtROS 阻害剤により CAWS 刺激による Caspase-1 活性化と IL-18 産生が有意に抑制されていた。Syk 阻害剤および JNK 阻害剤により mtROS の産生が抑制されており、CAWS 刺激は Dectin-2/Syk/JNK/mtROS を介してインフラマソームの Activation signal (Signal 2) として働くことが明らかになった。</p> <p>本研究により、CAWS 血管炎では、BMDC における NLRP3 インフラマソームを介した IL-18 の産生が重要であり、CAWS 刺激では Dectin-2/Syk/JNK/NF-<math>\kappa</math>B 経路が Signal 1 として NLRP3 および proIL-18 の転写・翻訳を誘導することが明らかになった。また CAWS 刺激により Dectin-2/Syk/JNK/mtROS 経路が Signal 2 として作用し、NLRP3 インフラマソームを活性化することで pro-IL-18 を成熟型 IL-18 に変換し、炎症を惹起していることも明らかになった。これらの病態解明により、川崎病では NLRP3 インフラマソームが新たな治療標的となりうることが示唆された。</p>	

This paper was published in Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 138: 185-196. 2020.

## 学位論文審査結果報告書

令和3年2月15日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

### 【審査結果要旨】

氏名 安齋 文弥

学位論文題名

川崎病疾患モデルにおける NLRP3 インフラマソームの役割

Crucial role of NLRP3 inflammasome in a murine model of Kawasaki disease

学位審査

NLRP3 インフラマソームは、NLRP3、ASC、caspase-1 からなる蛋白プラットフォームで、最終的に活性化を受けた caspase-1 が pro-IL-1 $\beta$  を活性型 IL-1 $\beta$  に変換し炎症を惹起する。本研究では、小児の炎症性心疾患である川崎病の病態形成における NLRP3 インフラマソームの役割を検討した。C albicans の成分である CAWS (Candida albicans water-soluble fraction) をマウスに投与することで川崎病と類似の CAWS 誘発血管炎を誘導した。このモデルマウスにおいて大動脈基部・冠動脈周囲の血管炎が確認され、心臓での caspase-1 の活性化と IL-1 $\beta$  産生の増加が確認された。モデルマウスにおいて NLRP3、ASC、IL-1 $\beta$  を欠損させると、野生型マウスに比べ血管炎の発生率、重症度、線維化、マクロファージの浸潤が有意に低下しており、NLRP3 インフラマソームが血管炎の病態に大きく寄与していることが示された。In vitro で骨髄由来樹状細胞 (BMDC) を CAWS 刺激すると caspase-1 の活性化を伴う IL-1 $\beta$  の産生が誘導され、caspase-1 の阻害剤、NLRP3、ASC、caspase-1 の遺伝子欠損で抑制された。CAWS 刺激による IL-1 $\beta$  の産生、NF- $\kappa$ B の活性化、ミトコンドリア活性酸素種 (mtROS) の産生は、Dectin-2 抗体、Syk 阻害薬、JNK 阻害薬で阻害されることより、CAWS 刺激は、Dectin-2/Syk/JNK/NF- $\kappa$ B の経路を介して priming signal として働き、Dectin-2/Syk/JNK/ mtROS 経路が activating signal として NLRP3 インフラマソームの活性化に働くことが考えられた。本研究の結果より、川崎病の病態形成に NLRP3 インフラマソームの活性化、pro-IL-1 $\beta$  の活性型 IL-1 $\beta$  への変換が重要な役割を果たしており、NLRP3 インフラマソームが新たな治療標的となることが示唆された。

本知見は川崎病の病態にインフラマソームの関与を明確に示した研究で、川崎病の治療法の開発につながることを期待される。以上より、**学位授与に値すると判断する**。なお申請者

は審査発表会での質問に対しても的確に説明しており、この点も高く評価する。

学位論文審査委員

主査 リウマチ膠原病内科学講座 教授 右田 清志

副査 細胞科学研究部門 教授 和田郁夫

副査 免疫学講座 講師 町田豪