

## ベーチェット病発症に関わる炎症性サイトカインの 産生制御機構の解明

徳島大学疾患酵素学研究センターシグナル伝達と糖尿病研究部門 教授 齊藤 達哉



### ■研究背景

ベーチェット病 (Behcet's disease) は、口腔内アフタ性潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚病変および眼病変を主症状とする慢性再発性の全身性炎症性疾患です。日本国内の特定疾患医療受給者数は18000人を超えており、ベーチェット病の発症要因の解明は急務となっています。近年のベーチェット病に関するGWAS (Genome Wide Association Study) の成功により、この難病の発症要因の解明に光明が差しつつあります。GWASにより、MEFV、TLR4、NOD2といった自然免疫に関連する因子群のSNP (Single Nucleotide Polymorphism) がベーチェット病の発症率と相関することが明らかになりました。また、自然免疫に関連するパターン認識受容体であるNLRP3を活性化する*Streptococcus sanguinis*などの口腔内レンサ球菌の感染が、ベーチェット病の発症リスクとなることが以前から提唱されています。一連の解析結果は、自然免疫機構によるサイトカインの過剰な産生が炎症を強く惹起し、ベーチェット病の発症につながることを示唆しています。実際に、ベーチェット病の治療において、炎症性サイトカインであるIL-1 $\beta$ の受容体に対するアンタゴニストの投与が著効を示すケースが報告されています。本来、自然免疫は私たちが病原体の感染から守るための防御機構として働くものです。しかしながら、遺伝的な素因や環境的な素因が重なることにより自然免疫が誤って慢性的に活性化し、ベーチェット病の発症要因となる可能性があるのです。よって、ベーチェット病の発症に深く関わる自然免疫機構を介したIL-1 $\beta$ の産生メカニズムを解明することが、ベーチェット病を理解し、より優れた治療法の開発を進めるために必要不可欠であると考えられます。

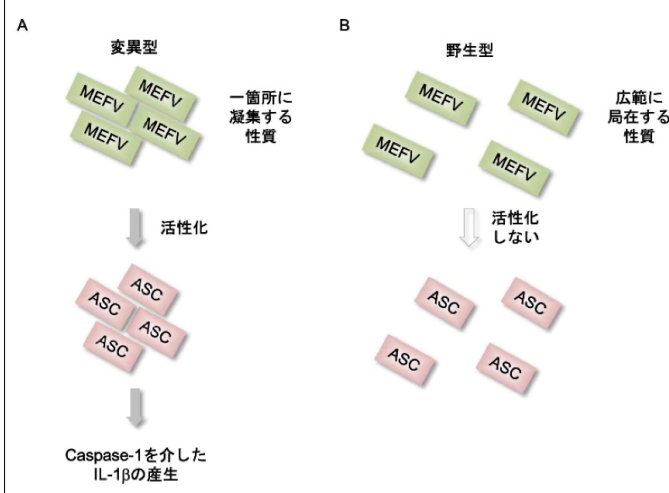
### ■研究概要

ベーチェット病の発症には、MEFVなどの自然免疫関連因子やIL-1 $\beta$ などの炎症性サイトカインが深く関わっています。また、*Streptococcus sanguinis*などの口腔内細菌の感染に応じて活性化される自然免疫機構NLRP3インフラマソームも、IL-1 $\beta$ の産生を介してベーチェット病の発症リスクとなることが強く示唆されています。本研究では、変異型MEFVやNLRP3インフラマソームによる炎症性サイトカインIL-1 $\beta$ の産生メカニズムに関する解析を行い、ベーチェット病において炎症が惹起されるメカニズムの解明に取り組みました。

### ■研究成果①：IL-1 $\beta$ 産生を誘導する変異型MEFVが特殊な細胞内局在を示すことを発見

ヒトMEFV (別名: Pyrin) は、Pyrin・B-BOX・CC・SPRYの4つのドメインを有する781アミノ酸からなるタンパク質であり、

図1. 変異型MEFVによるIL-1 $\beta$ の  
産生誘導メカニズム



IL-1 $\beta$ などの炎症性サイトカインの産生制御に関わることが報告されています。ごく最近のGWASでは、MEFVのM694Vアミノ酸置換型となる SNPがベーチェット病の発症リスクとなることが報告されています。MEFVに関しては、情報伝達因子ASCや微小管に結合するとの報告があるものの、炎症応答制御における役割に関しては不明な点が多く残されています。そこで私たちは、M694V 型を含む様々な変異型MEFVを発現するベクターを作製し、ヒト細胞株に導入してみました。本実験から、M694V型MEFVを発現する細胞はIL-1 $\beta$ を過剰に産生することが明らかになりました。また、野生型（本来の）MEFVを発現した細胞では、むしろIL-1 $\beta$ の産生は抑制されることも明らかになりました。この結果は、MEFVにM694V型の変異が導入されることにより本来の機能が失われ、悪性の性質を有するようになることを示しています。では、どのように変異型MEFVはIL-1 $\beta$ の過剰産生を引き起こすのでしょうか。詳細を明らかにするまでは至りませんでした。変異型MEFVに奇妙な性質があることを発見することが出来ました。免疫蛍光染色法と呼ばれる手法を用いて野生型MEFVが細胞内のどこに存在するかを調べた所、細胞内の様々な場所に広範に存在していました。一方で、M694V型MEFVは細胞内において大きな凝集塊を形成していたのです。この凝集体を形成する性質が、IL-1 $\beta$ の過剰な産生に関わっている可能性があります（図1）。今後はより詳細な解析を行い、M694V型MEFVによる炎症の誘導メカニズムを明らかにしたいと考えています。

## ■研究成果②：NLRP3インフラマソーム活性化における微小管の役割を解明

パターン認識受容体であるNLRP3は、情報伝達因子ASCやプロテアーゼCaspase-1と共にNLRP3インフラマソームを形成し、炎症性サイトカインIL-1 $\beta$ の産生を誘導します。このNLRP3インフラマソームも、ベーチェット病の発症に関わる可能性が示されています。私たちは、NLRP3インフラマソームの活性化には微小管に関わることをこれまでに明らかにしてきました。また、ベーチェット病の治療薬であるコルヒチンは、微小管の機能を阻害します。微小管とは、細胞内を走る道路のようなものであり、微小管の上を様々なものが移動します。この微小管を介した物資輸送がNLRP3インフラマソームの活性化を促進しているのです。そこで私たちは、微小管を介したNLRP3インフラマソーム活性化のメカニズムの解明と、コルヒチンよりも細胞毒性の低いNLRP3インフラマソーム阻害化合物の同定に取り組みました（Misawa et al, *Int Immunol*, 2015）。本研究から、アセチル化と呼ばれる特殊な分子修飾を受けた微小管がNLRP3インフラマソームの活性化に関わっていること、アセチル化修飾を制御することにより様々な健康増進効果を示すことで知られる植物成分であるレスベラトロールがNLRP3インフラマソームを抑制することを発見しました。この結果は、微小管の機能全般を阻害する毒性の高いコルヒチンの代わりに、微小管のアセチル化を制御する化合物を用いることが炎症緩和に有効である可能性を示唆するものです（図2）。今後はより詳細な解析を行い、レスベラトロールよりも強力にNLRP3インフラマソームを抑制する化合物の同定を進めていきたいと考えています。

図2. NLRP3インフラマソームの活性化メカニズム

