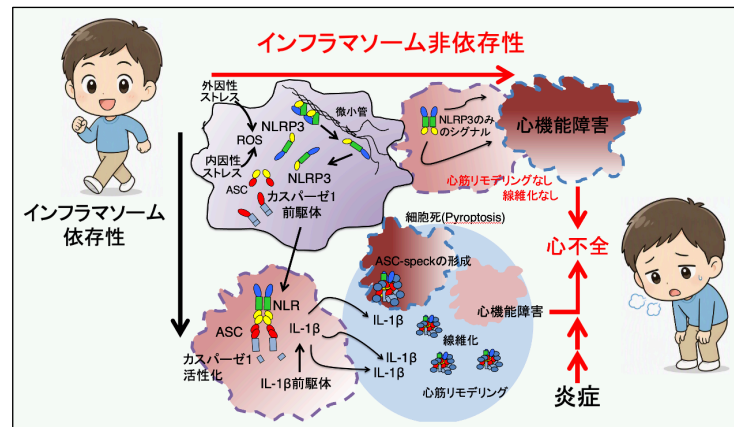


令和 8 年 10 月 21 日

愛 媛 大 学

兵 庫 医 科 大 学

炎症で説明できない新たな心機能障害を発見 ～インフラマソームに依らない心筋障害を示唆～



説明図: NLRP3 インフラマソームが持続的に形成されると、心線維化、心拡大、心機能低下がみられました。インフラマソーム形成に必須の ASC を欠損させると、炎症と線維化は著しく改善しましたが、心拡大と収縮機能障害は残存しました。NLRP3 には、インフラマソーム依存性シグナルだけでは説明できない心機能障害の原因となるシグナルが存在する可能性が示されました。

心筋梗塞や心筋炎などに伴う心機能障害では、NLRP3 インフラマソームによる炎症や細胞死、その後の心筋リモデリング・線維化が重要と考えられてきました。愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンター病理学部門／大学院医学系研究科解析病理学講座の倉田美恵講師、増本純也教授、同研究科循環器・呼吸器・腎高血圧内科学講座の山口修教授、兵庫医科大学 医学部病原微生物学の小椋英樹准教授、石戸聡主任教授らの研究グループは、NLRP3 が持続的に活性化する新規マウスを解析しました。その結果、インフラマソーム形成に必須の ASC を欠損させて炎症と線維化を著しく改善させても、心室拡大と収縮機能低下が残存することを発見しました。

この成果は、NLRP3 による心機能障害には、従来よく知られてきたインフラマソーム依存性炎症だけでは説明できない経路が存在する可能性を示すものです。原因が十分に解明されていない心筋症や心不全の病態理解、新たな治療標的の探索につながることを期待されます。

本研究の成果は、米国免疫学会の学術誌「The Journal of Immunology」に、掲載論文で最も革新的かつ影響力の大きいと認められた「Cutting Edge」論文として掲載されました。

本件に関する問い合わせ先

愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンター・病理学

愛媛大学医学系研究科・解析病理学

増本 純也

TEL : 089-960-5977

Mail : masumoto@m.ehime-u.ac.jp

※送付資料 4 枚（本紙を含む）

1.【研究の背景】

心不全は、虚血性心疾患、高血圧、心筋炎、心筋症などさまざまな原因によって引き起こされます。近年、慢性的な炎症が心臓の構造や機能を変化させることが明らかになり、炎症と心不全の関係が注目されています。なかでもNLRP3は、細胞内のさまざまな危険シグナルを感知する分子として知られています。

NLRP3は、アダプタータンパク質ASC、caspase-1とともに「NLRP3インフラマソーム」と呼ばれるタンパク質複合体を形成します。インフラマソームが活性化すると、IL-1 β やIL-18などの炎症性サイトカインの成熟・放出や、パイロトーシス (pyroptosis) と呼ばれる炎症性細胞死が誘導されます。心筋梗塞や心筋炎などでも、このNLRP3インフラマソーム経路が心筋傷害や、その後のリモデリングや線維化に関与すると考えられてきました。

一方、NLRP3そのものが、インフラマソーム形成とは独立して臓器機能に作用するかどうかについては、十分に解明されていませんでした。特に、NLRP3が長期間にわたり持続的に活性化することで引き起こされる心機能障害が、すべてインフラマソーム依存性炎症で説明できるのかは、これまで明らかになっていませんでした。

そこで研究グループは、NLRP3が恒常的に活性化するgain-of-function (機能獲得型) 変異をもつ新しいマウスモデルを作製し、短期的な炎症だけでなく、長期的に生体、とくに心臓にどのような影響を及ぼすのかを解析しました。

2.【研究成果のポイント】

■ NLRP3が持続的に活性化する新規マウスモデルを作製

研究グループは、NLRP3のgain-of-function変異をもつマウスを作製しました。このマウスでは、若齢期から皮膚病変、発育不良、好中球を主体とした炎症など、持続的なNLRP3活性化に対応する全身性炎症が認められました。

■ 長期生存したマウスに心拡大、収縮機能低下、心線維化を確認

長期生存したマウスを解析すると、加齢に伴って心臓が拡大し、心エコー検査で左室内径の拡大と収縮機能の低下が認められました。また、病理組織学的には心筋間質の線維化がみられ、NLRP3の持続的活性化が長期的な心病変と関連することが示されました。

■ ASC欠損により全身性炎症と心線維化は著しく改善

この心病変がNLRP3インフラマソームを介して引き起こされるかを検証するため、インフラマソーム形成に必須のアダプタータンパク質ASCを欠損させました。その結果、好中球増加などの全身性炎症は大きく改善し、心線維化もほぼ消失しました。これらの所見から、NLRP3の持続的活性化による炎症と心線維化にはASC依存性インフラマソーム経路が重要であることが確認されました。

■ ASCを欠損させても心室拡大と収縮機能低下は残存

一方、ASCを欠損させても、心室拡大と収縮機能低下は改善しませんでした。すなわち、インフラマソーム形成を成立させない条件でも、NLRP3の持続的活性化に伴う心機能障害の一部が残ることが明らかになりました。

■ NLRP3の「インフラマソームに依らない作用」を示唆

これらの結果は、NLRP3による心病変には、ASC依存性インフラマソームを介した炎症・線維化に加えて、従来のインフラマソーム依存性炎症では説明できない別のシグナルが存在する可能性を示しています。

3.【研究の意義】

NLRP3はこれまで、主として「インフラマソームを形成し、炎症性サイトカインや炎症性細胞死を誘導する分子」として研究されてきました。本研究は、NLRP3の長期的な活性化によって引き起こされる心機能障害のすべてを、従来のインフラマソーム作用だけでは説明できないことを、遺伝学的に示した点に意義があります。

また、炎症所見と心線維化が改善しても心室拡大と収縮機能低下が残ったことは、「炎症を抑えること」と「心機能障害を改善すること」が必ずしも同義ではない可能性を示しています。ただし、本研究はインフラマソーム非依存性のシグナルを示唆するものであり、その作用を広い意味で「炎症ではない」と定義するものではありません。NLRP3を中心とする病態を、インフラマソーム活性化という一つの枠組みだけで捉えない新たな視点を提示する成果と考えられます。

さらに、ヒトの心筋症や心不全の中には、既知の虚血、炎症、遺伝子異常などの要因だけでは十分に説明できない症例が存在します。本研究はマウスモデルによる基礎研究ですが、NLRP3がインフラマソームとは異なる仕組みで心機能に影響する経路を解明することが、こうした原因未解明の病態を理解する新たな手がかりとなる可能性があります。

4.【今後の展望】

今後は、ASCを欠損しても残存する心機能障害が、心臓のどの細胞種において、どの分子やシグナル経路を介して引き起こされるのかを明らかにする必要があります。NLRP3がインフラマソーム形成以外にどのような分子と相互作用し、心筋細胞や心組織の恒常性にどのような影響を与えるのかを解析することで、未知のNLRP3シグナルの実体に迫ることができます。

この経路が明らかになれば、NLRP3関連疾患における臓器障害の理解が進むだけでなく、従来の炎症性サイトカイン抑制や、インフラマソーム阻害とは異なる治療標的が見いだされる可能性があります。将来的には、原因が十分に解明されていない心筋症や心不全の病態分類、治療戦略の高度化につながることを期待されます。

5.【研究プロジェクトについて】

本研究は、下記機関より資金的支援を受けて実施されました。

- ・ 日本学術振興会 (JSPS)・文部科学省 科学研究費補助金 (科研費) 基盤研究 (B)、基盤研究 (C)、奨励研究 (23K06464, 23H05323, 23K27635, 24K22132)
- ・ 愛媛大学研究活性化事業・リサーチユニット「先端ナノ・バイオ分析研究ユニット」
- ・ オープンアクセスにあたり、「愛媛大学2026年度転換契約対象ジャーナルにおけるAPC支援」を受けました。

また、本研究におけるマウス凍結胚の作製・保存および胚移植と機器解析は愛媛大学学術支援センター (ADRES) (浦岡彩、片山まりん、白石千絵、竹政遥、藤井沙季、芝野郁美)の技術サポートを受けました。

6.【用語説明】

■ NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3)

細胞内のストレスや危険シグナルに応答するタンパク質。ASC、caspase-1とともにNLRP3インフラマソームを形成し、IL-1 β やIL-18の成熟、パイロトーシスの誘導に関与します。NLRP3遺伝子の機能獲得型変異は、ヒトではクリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS) と呼ばれる自己炎症性疾患の原因となります。

■ インフラマソーム

細胞内で形成されるタンパク質複合体で、感染や細胞傷害などの危険シグナルを感知し、caspase-1を活性化してIL-1 β やIL-18の成熟、炎症性細胞死を誘導します。NLRP3インフラマソームは、その代表的な一つです。

■ ASC (Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD)

NLRP3などのセンサー分子とcaspase-1をつなぐアダプタータンパク質。NLRP3インフラマソーム形成に必須であり、ASCを欠損させることで典型的なNLRP3インフラマソーム活性化を成立しにくくすることができます。

■ IL-1 β (インターロイキン1 β)

発熱や白血球の活性化などを引き起こす代表的な炎症性サイトカインの一つ。NLRP3インフラマソームによるcaspase-1活性化を介して成熟型となり、細胞外へ放出されます。

■ パイロトーシス (pyroptosis)

インフラマソーム活性化などに伴って誘導される炎症性の細胞死。細胞膜に孔が形成され、細胞内容物や炎症関連分子が放出されることにより、周囲の炎症反応を増幅します。

■ gain-of-function (機能獲得型) 変異

遺伝子変異によってタンパク質の活性が高まったり、通常より持続的に働くようになったりする変異。本研究では、NLRP3が恒常的に活性化する変異をもつマウスを解析しました。

■ 心筋リモデリング

心筋が傷害や長期的な負荷を受けた後に、心臓の大きさ、形、細胞構成、細胞外マトリックスなどが変化する過程。進行すると心室拡大や収縮機能低下、心不全につながることがあります。

7. 【論文情報】

掲載誌: The Journal of Immunology

タイトル: Cutting Edge: Long-Term *Nlrp3* Gain-of-Function Mutation Promotes Cardiac Dysfunction Independent of Inflammasome in Mice

和訳題名: 長期的な *Nlrp3* 機能獲得型変異は、インフラマソーム非依存性の心機能障害を促進する

著者: Mie Kurata, Kayo Takahashi, Naoe Kaneko, Kenji Kameda, Takanori Nakamura, Sho Hosokawa, Kasumi Murakami, Hideki Ogura, Satoshi Ishido, Osamu Yamaguchi, Junya Masumoto*

責任著者: 愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンター病理学部門 / 大学院医学系研究科解析病理学講座 教授 増本純也

DOI: 10.1093/jimmun/vkag257

8. 【本件に関するお問い合わせ先】

(研究に関するお問い合わせ先)

愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンター・病理学 / 愛媛大学医学系研究科・解析病理学
増本 純也

TEL: 089-960-5977 Mail: masumoto@m.ehime-u.ac.jp

(報道に関するお問い合わせ先)

愛媛大学 総務部 広報課

TEL: 089-927-9022 Mail: koho@stu.ehime-u.ac.jp

兵庫医科大学 総務部 広報課

TEL: 0798-45-6655 Mail: kouhou@hyo-med.ac.jp