

論文内容の要旨

申請者氏名 Sok Sophia Ping Meow

炎症は病原体感染、環境因子暴露、薬剤、壊死、がん等で誘導されるが、その起因の一つとして自然免疫受容体が知られている。自然免疫受容体として、Toll-like receptor (TLR)ファミリーやインフラマゾームが知られており、これらは病原体構成成分や、壊死に伴い細胞外へ放出される内在性因子や代謝産物、環境因子を直接あるいは間接的に認識することで下流シグナル伝達経路を活性化し炎症性サイトカインやその他炎症メディエーターの放出を促す。その中でも、インフラマゾームは NLRP3、NLRC4、AIM2 といった複数の自然免疫受容体から構成されており、これらはそれぞれのリガンド刺激に伴いタンパク質分解酵素カスパーゼ 1 と複合体を形成する。その結果、炎症性サイトカインであるインターロイキン-1 β (IL-1 β) や IL-18 前駆体の切断と細胞外放出を引き起こすことで炎症応答を惹起する。本論文では、ショウガ科の地下茎に含まれる天然成分 1'-Acetoxychavicol acetate (ACA)が NLRP3 を介する IL-1 β の産生を阻害することが見出された。マウス骨髄より分化させたマクロファージやヒトマクロファージ細胞株において、ACA は NLRP3 を活性化する Nigericin や尿酸ナトリウム 1 水和物刺激後の IL-1 β の産生を有意に減少させた。一方、NLRC4 や AIM2 を活性化するフラジェリンや二本鎖 DNA による IL-1 β 産生の阻害効果は認められず、ACA はすべてのインフラマゾームの抑制に関わっているわけではなく標的に選択性があることが示唆された。さらに、ACA は NLRP3 を介するカスパーゼ 1 の活性化や、NLRP3 とカスパーゼ 1 間のアダプター分子 ASC の凝集を阻害したことから、NLRP3 上流で作用することが示唆された。NLRP3 はリガンド刺激により生じる活性酸素種 (ROS)、リソソーム崩壊、K⁺の流出を機に活性化されることが知られているが、ACA は Nigericin による ROS 産生を有意に阻害した。これらのことから、ACA は ROS 産生を抑制することで NLRP3 インフラマゾームの活性化を阻害することが示唆された。さらに、マウス個体を用いた実験により、ACA 投与は尿酸ナトリウム 1 水和物の腹腔内投与後の好中球の浸潤を抑えたことから、ACA はマウス個体においても炎症の抑制が可能であることを見出した。以上のことから、ACA は NLRP3 インフラマゾーム活性化が起因となる炎症性疾患や生活習慣病などに対する新たな予防・治療の有効な手段となり得ることが期待された。

やむを得ない事由[図書出版, 学術雑誌等への掲載, 特許・実用新案出願, 個人情報等の保護, その他 ()]により本要旨を非公表とする。

【※該当する事由に○印をすること】

論文審査結果の要旨

申請者氏名 Sok Sophia Ping Meow

炎症は、感染防御や損傷治癒において中心的な役割を果たす一方、炎症性腸疾患、生活習慣病、がんの進展等にも寄与しており、炎症を制御する仕組みの解明や炎症制御技術の開発は重要である。病原体、環境因子、内在性因子等は NLRP3、NLRC4、AIM2 といった自然免疫受容体を活性化し、最終的に炎症性サイトカインであるインターロイキン-1 β (IL-1 β) や IL-18 の分泌を促すことで炎症応答を惹起することが知られている。これら受容体の下流では、タンパク質分解酵素カスパーゼ 1 が活性化され、その結果、IL-1 β や IL-18 前駆体が切断され細胞外へ放出される。これら自然免疫受容体を含むたんぱく質複合体はインフラマゾームと呼ばれ、炎症の起点として機能していることや、様々な炎症性疾患との関連が示唆されている。申請者は、ショウガ科の地下茎に含まれる天然成分 1'-Acetoxychavicol acetate (ACA) が炎症抑制に寄与することを見出した。まず、マウス骨髄より分化させたマクロファージやヒトマクロファージ細胞株を用いた実験から、ACA が NLRP3 を活性化する Nigericin や尿酸ナトリウム 1 水和物刺激後の IL-1 β の産生を有意に減少させることを見出した。さらに、ACA が NLRP3 を介するカスパーゼ 1 の活性化や NLRP3 とカスパーゼ 1 を繋ぐアダプター分子 ASC の凝集を阻害することも見出し、NLRP3 上流で作用することを示唆した。NLRP3 はリガンド刺激により生じる活性酸素種 (ROS)、リソソーム崩壊、K⁺ の流出を機に活性化されることが知られているが、ACA は Nigericin による ROS 産生を有意に阻害することも見出した。個体レベルにおいても ACA 投与は尿酸ナトリウム 1 水和物のマウス腹腔内投与後に誘導される炎症性細胞の一つとして知られる好中球の浸潤を抑えることを見出し、マウス個体においても実際に炎症を抑制することを見出した。これらのことから、ACA は NLRP3 インフラマゾーム活性化が起因となる炎症性疾患や生活習慣病などに対する新たな予防・治療の有効な手段となり得ることが期待された。

以上のように、本論文は、炎症誘導のメカニズムの理解に加え、炎症性疾患の治療につながることを期待されるもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士 (バイオサイエンス) の学位論文として価値あるものと認めた。

やむを得ない事由 [図書出版、学術雑誌等への掲載、特許・実用新案出願、個人情報等の保護、その他 ()] により本要旨を非公表とする。

【※該当する事由に○印をすること】