

寄稿論文

インフラマソームの制御と阻害剤

愛媛大学プロテオサイエンスセンター病理学部門 愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学講座
増本 純也、金子 直恵

Keywords: NLRP3インフラマソーム、IL-1 β 、インフラマソーム病、インフラマソーム阻害剤

はじめに

炎症性サイトカインであるインターロイキン1 β (Interleukin-1 β : IL-1 β)は、多様な生理作用によって、生体の恒常性の維持に関わる。一方で、がんや炎症などのさまざまな疾患の病態形成にも重要な役割をもつサイトカインである。IL-1 β はNF- κ Bなどの転写因子の活性化によるプライミングという過程で前駆体 (不活性型)として産生される。そのため、IL-1 β がその機能を発揮するためには、プロセッシング (切断)による活性化という過程が必要である。この活性化に重要な役割を持つタンパク質複合体の総称がインフラマソームである。本稿では、IL-1 β の活性化にかかわるインフラマソームの機能について概説し、インフラマソーム関連疾患とインフラマソーム阻害剤に期待される効果について紹介する。

1. IL-1 β とその活性化

IL-1 β は多様な機能を持つサイトカインで、物理学的、化学的、あるいは生物学的な刺激による細胞傷害に対する組織細胞の適応や除去修復に重要な役割を担う。そのため、生体防御や創傷治癒などの恒常性の維持に重要である¹⁾。一方で、過剰な活性化や不適切な活性化は、疾患の発症や進展に有利にはたらく。例えば、動脈硬化巣でマクロファージによって産生され粥状動脈硬化の進展に関わる²⁾。乳がんの微小環境では、腫瘍関連マクロファージ (Tumor-associated macrophages: TAMs)のリクルートや骨髄由来抑制細胞 (Myeloid-derived suppressor cells: MDSC)のリクルートに関わり、腫瘍の進展拡大に寄与する³⁾。このように、IL-1 β は生体にとって有用な生理作用を持つ一方で、疾患の進行を助長する負の側面がある。

IL-1 β の活性化には2段階のステップが必要である⁴⁾。第1段階は細胞内への原料となるIL-1 β の転写および翻訳である (Step1) (図1)。Step1では、NF- κ BがIL-1 β 遺伝子を転写することにより、不活性型のIL-1 β 前駆体が合成される。IL-1 β 前駆体は、適切な位置で切断されることで、活性化型に変換される。この過程をプロセッシングという。IL-1 β 前駆体は、エラスターゼ、キマーゼ、グランザイムA、カテプシンG、プロテイナーゼ-3などの好中球プロテアーゼによってもプロセッシングされるが、主な切断酵素はカスパーゼ-1であるため、カスパーゼ-1は別名IL-1 β 変換酵素 (Interleukin1 β -converting enzyme: ICE)ともいわれる。IL-1 β 前駆体はカスパーゼ-1によって、C末端の153アミノ酸残基からなる活性化型のIL-1 β として切り出され、細胞外のIL-1

レセプターに結合する^{5,6})。IL-1 β の発見後、しばらくカスパーゼ-1の活性化のメカニズムは不明であったが、カスパーゼ-1前駆体とASC (Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase-recruitment domain (CARD))というアダプタータンパク質が有するカスパーゼ・リクルートメント・ドメイン (Caspase-recruitment domain: CARD)を介して直接結合し、カスパーゼ-1前駆体が近接することで活性化することが明らかになったことから、これらのタンパク質を含む複合体はインフラマソームといわれる (図1)^{7,8})。

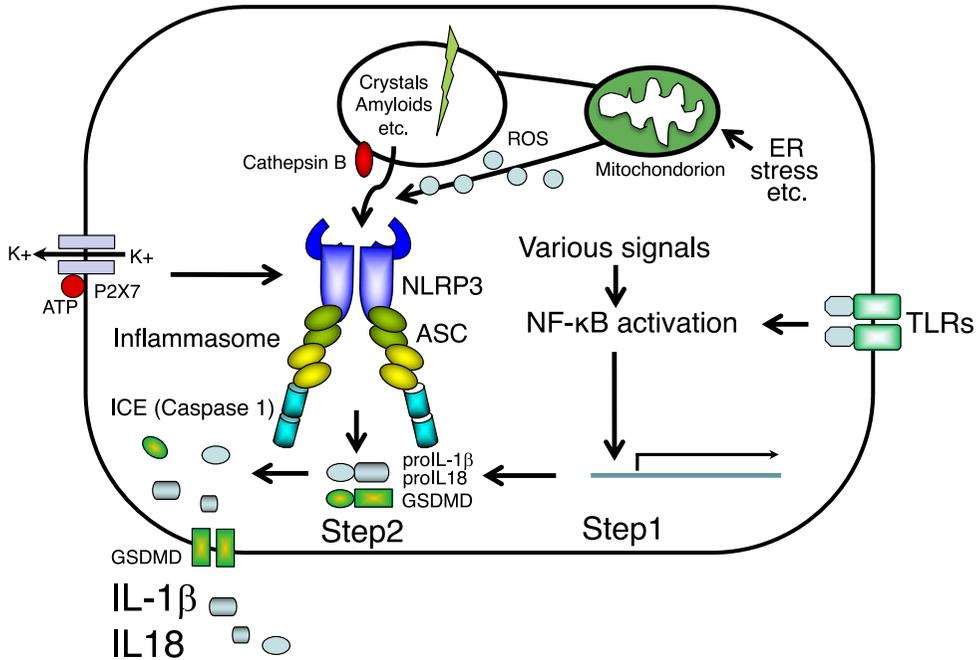


図1. NLRP3インフラマソーム活性化の模式図

2. インフラマソーム

インフラマソームは、病原体関連分子パターン (Pathogen-associated molecular patterns: PAMPs)や傷害関連分子パターン (Damage-associated molecular patterns: DAMPs) を認識するパターン認識受容体 (Pattern Recognition Receptor: PRR)などとカスパーゼ-1およびアダプタータンパク質であるASCを含むタンパク質複合体の総称である。よく研究されているインフラマソームは、NLRP3インフラマソームである。NLRP3インフラマソームは、病原体や細胞傷害の結果として起こる細胞内の変化、すなわち、カリウムイオンの細胞外への流出、ミトコンドリア傷害による活性酸素種 (Reactive Oxygen Species: ROS) の産生、リソソーム傷害によるカテプシンBの細胞質への漏出などによって多量体化し、ASC、カスパーゼ-1前駆体と複合体を形成することで、近接によるカスパーゼ-1の自己活性化を促し、IL-1 β 前駆体をプロセッシングする。この段階をIL-1 β 活性化のStep2という^{9,10})。

NLRP3インフラマソームを活性化する様々なPAMPsが報告されている。細菌やウイルス由来のRNAやDNAなどの核酸、毒素、フラジェリン、ロッドタンパク質、ムラミルジペプチド、M2タンパク質、真菌由来の β -グルカン、ハイマンナン、ザイモサン、原虫由来のヘモジンなどで活性化される¹¹)。NLRP3を活性化するDAMPsも報告されている。グルコース、 β -アミロイド、ヒアルロン酸、ATP、コレステロール結晶、尿酸ナトリウム (MSU)

結晶、ピロリン酸カルシウム二水和物 (CPPD)結晶などがNLRP3インフラマソームを活性化する。また、環境由来のミョウバン、アスベスト、シリカ、合金粒子、紫外線、皮膚刺激物質などもNLRP3インフラマソームを活性化する¹¹⁾。

炎症性カスパーゼであるカスパーゼ-4 (ヒト)、カスパーゼ-5 (ヒト)、カスパーゼ-11 (マウス)によるNLRP3インフラマソーム活性化というノンカノニカル経路も知られている。ノンカノニカル経路では、LPSがそれぞれのカスパーゼのCARDに認識されて、結果としてNLRP3インフラマソームが活性化する。カスパーゼ-1が活性化すると、IL-1 β 前駆体を切断とともに、パイロプトーシスという細胞死が誘導される。パイロプトーシスはカスパーゼ-1によるガスダーミンD (Gasdermin D: GSDMD)の切断でGSDMDが重合することでできる細胞膜孔による細胞死である¹²⁻¹⁵⁾。

3. インフラマソームの活性化と疾患

3-1. 自己炎症疾患

NLRP3をコードするCIAS1遺伝子の多様性により、NLRP3のひとつのアミノ酸が異なると、インフラマソームが活性化しやすくなり、クリオピリン関連周期性症候群 (CAPS)の原因となる。CAPSは、MLRP3の発見以前に、症状の違いによって、家族性寒冷自己炎症性症候群 (FCAS)、Muckle-Wells症候群 (MWS)、新生児発症多臓器自己炎症性疾患 (NOMID)/慢性小児神経・皮膚・関節炎症候群 (CINCA)の疾患名が統一された呼称である。無刺激あるいは少量のDAMPsやPAMPsでIL-1 β の分泌が増加する¹⁶⁻²¹⁾。

最も多い自己炎症性疾患は家族性地中海熱 (FMF)である。FMFは常染色体潜性遺伝であるが、変異PyrinをコードするMEFV遺伝子の多様性により、ピリン・インフラマソームが活性化しやすい特徴を持つ²²⁾。IL-1 β の分泌亢進を特徴とする自己炎症性疾患には、他にもNLRP12自己炎症症候群、高IgD症候群 (HIDS)/メバロン酸キナーゼ欠損症 (MKD)などの自己炎症性疾患群がある^{23,24)}。

3-2. メタボリック症候群

NLRP3インフラマソームは、高濃度の遊離脂肪酸とグルコースに慢性的に曝されることで誘発される低グレードの不顕性炎症にも関与しており、肥満の2型糖尿病患者において、 β 細胞のアポトーシス増加とインスリン抵抗性を引き起こすことが報告されている²⁵⁻²⁷⁾。インスリンの産生時に副次的に産生される膵島アミロイドポリペプチドオリゴマーは、生体内でNLRP3インフラマソームを活性化した^{28,29)}。高濃度のグルコースは、細胞内のNF- κ BとIL-1前駆体を活性化する²⁵⁾。アミロイド β は、アルツハイマー病 (FAD)患者のグリア細胞におけるアミロイド β の貪食と、それに続くリソソーム損傷とカテプシンBの放出を含むプロセスにおいて、NLRP3インフラマソームを介してIL-1 β を誘導することができる³⁰⁾。われわれの研究室では、コムギ無細胞合成系による無細胞系においてアミロイド生成ペプチドとNLRP3が直接相互作用することで、NLRP3インフラマソームの形成が促進される可能性を示した³¹⁾。生体内で結晶化する物質もNLRP3インフラマソームを活性化する。例えば、前述のコレステリン結晶は粥状動脈硬化症の原因となり、尿酸ナトリウム結晶は痛風の原因となる³²⁾。以上の疾患はいずれもインフラマソームが活性化されることから、インフラマソーム病と呼ばれることもある³³⁾。

3-3. 慢性炎症と悪性腫瘍

慢性的な炎症状態は、がんを発症するリスクを増加させる³⁴⁾。ヒトの乳がんでは、IL-1 β の高発現は、腫瘍の浸潤性と腫瘍の悪性度と関連している³⁵⁾。ヒト乳がん組織におけるIL-1 β 、およびそれらの受容体の発現は、細胞集団の活性化をもたらし、がん微小環境における血管新生、腫瘍増殖、腫瘍浸潤に寄与する³⁶⁾。したがって、がんの進展にとってのインフラマソームの活性化は重要な治療標的となると考えられる。

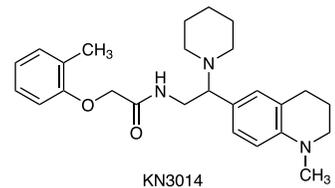
4. IL-18とその活性化

IL-18は、IL-1ファミリーサイトカインのひとつで、IL-1βと同様に主としてカスパーゼ-1によってプロセシングを受ける。IL-1β関連疾患の病因を考えると、IL-18が関与している可能性がある³⁷⁾。IL-18はもともとインターフェロン誘導因子として同定された³⁸⁾。IL-18はIL-1βと最も構造的に関連している。IL-18は、24 kDaの不活性化前駆体として合成されるが、インフラマソームの形成によるカスパーゼ-1の活性化によって切断され、生物学的に活性な17 kDaの成熟型になる^{39,40)}。IL-1βは1 pg/mL以下で生物学的に活性であるが、IL-18の場合、生体内での活性化には10-20 ng/mL、時にはそれ以上の濃度を必要とする^{41,42)}。

5. インフラマソーム阻害剤

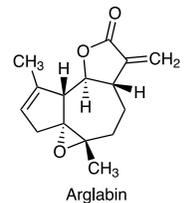
5-1. KN3014

KN3014: *N*-(2-(1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-(piperidin-1-yl)ethyl)-2-(*o*-tolylloxy)acetamide (C₂₆H₃₅N₃O₂)は、分子量422のピペリジン環を有する低分子化合物である。コムギ無細胞合成されたタンパク質同士の試験管内の相互作用阻害スクリーニングによって、NLRP3とASCのPYDドメイン同士の相互作用を直接阻害する化合物のなかから選定された。AIM2とASCのPYDドメイン同士の相互作用も阻害することから、ASCのPYDドメインに親和性がある化合物と推察された⁴³⁾。KN3014はMuckle-Wells症候群患者由来の末梢血単核球からの自己炎症によるIL-1βの分泌を50 μMの濃度で完全に阻害した。KN3014は有効濃度で細胞毒性を示さず、Nod2依存性のNF-κBの活性化を阻害せず、TNFαの産生を阻害しなかったことからプライミングには作用しない⁴³⁾。



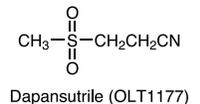
5-2. Arglabin

Arglabinは生薬である蓬葉 *Artemisia glabella* から抽出されたセスキテルペンγ-ラクトンである。マウス腹腔マクロファージをLPS (10 ng/mL)で2時間前処理し、Arglabin (50 nmol/L)の有無で1時間インキュベートしたのち、コレステロール結晶 (1 mg/mL)を全サンプルに添加し、6時間培養後、全細胞溶解液のNLRP3、IL-1β前駆体、カスパーゼ-1前駆体、および活性型カスパーゼ-1の発現を解析したところ、IL-1β前駆体の量に変化はなく、カスパーゼ-1前駆体からの活性型カスパーゼ-1の活性化が抑制されたことから、Step2を特異的に抑制する阻害剤である⁴⁴⁾。



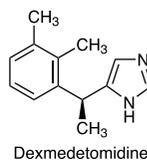
5-3. Dapansutrile (OLT1177)

Dapansutrileは経口投与可能なスルホニル化合物である。IL-1βとIL-18の放出を抑制し、TNFαには影響しないことから、Step1には影響せず、Step2を阻害する化合物である。Dapansutrileは、マウスマクロファージ細胞株J774A.1をLPS (1 μg/mL)で4時間刺激し、10 μMのNigericin あるいは5 mMのATPで刺激後のIL-1β放出を抑制した。この時、nlrp3、asc、カスパーゼ-1、il1b、il18の遺伝子のmRNAレベルには有意差がないため、NLRP3インフラマソーム形成のプライミング(Step1)には影響しない⁴⁵⁾。



5-4. Dexmedetomidine

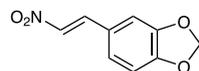
Dexmedetomidineは、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニストである。肺の高濃度酸素状態による肺実質中のIL-1 β と肺胞洗浄液中のIL-1 β を減少させる効果がある。マウスマクロファージ細胞株であるRAW 264.7 cells を100 ng/mLのLPSを含む培地で1時間培養し、1 nMのDexmedetomidineで1時間、5 mMのATPで1時間培養したとき、培養液中へのIL-1 β 放出が抑制された。同時にNLRP3、IL-1 β 前駆体、カスパーゼ-1前駆体の発現が抑制されたことから、インフラマソームに対する直接的阻害によるIL-1 β の放出抑制ではなく、IL-1 β の産生過程であるプライミング(Step1)を阻害すると考えられる⁴⁶⁾。



Dexmedetomidine

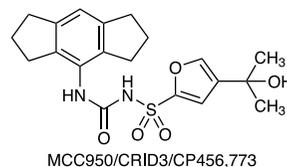
5-5. 3,4-Methylenedioxy- β -nitrostyrene (MNS)

3,4-Methylenedioxy- β -nitrostyrene (MNS)は、チロシンキナーゼ阻害活性を持つ β -ニトロスチレン誘導体である。マウス骨髄由来マクロファージをLPS (100 ng/mL)で4時間プライミングし、15分間0.5-10 μ Mの範囲のMNSで処理し、ATP (5 mM)で30分間インキュベートした時の培養上清へのIL-1 β 放出を容量依存的に抑制する。この時、Step1の指標であるTNF α 産生に影響しないことから、MNSはStep2のみを阻害する(図1)。MNSはNLRP3に直接作用し、ATPase活性を抑制することで、NLRP3インフラマソームの多量体化(Step2)を阻害する⁴⁷⁾。

3,4-Methylenedioxy- β -nitrostyrene (MNS)

5-6. MCC950/CRID3/CP456,773

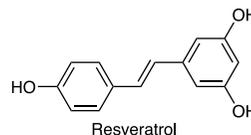
MCC950はスルホンアミド系抗菌薬であるサルファ剤から派生した糖尿病治療薬であるジアリルスルフォニルウレアがIL-1 β 前駆体のプロセッシング(Step2)を阻害することから、MCC950はそれらの化合物のなかから選定された^{48,49)}。初期の検討では、マウス骨髄由来マクロファージを10 ng/mLのLPS、あるいはヒト末梢血単球由来マクロファージを1 μ g/mLのLPSで3時間プライミングしたのち5 mMのATPを30分あるいは10 μ MのNigericinを1時間作用させることで放出されるIL-1 β を0.01-10 μ Mの範囲で容量依存的に抑制した。この時MCC950はTNF α 産生に影響を与えないことから、Step2のみを阻害する⁵⁰⁾。その後の研究からNLRP3のATP結合部位に影響してNLRP3インフラマソームの多量体形成(Step2)を阻害することが示されている⁵¹⁾。



MCC950/CRID3/CP456,773

5-7. Resveratrol

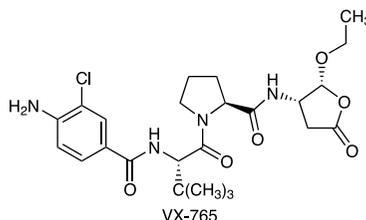
Resveratrolは、ブドウの果皮に含まれるポリフェノールである⁵²⁾。間葉系幹細胞(MSC)を放射線照射の1時間前に200 μ MのResveratrolで前処理すると、4 Gyの放射線照射によって誘導されるNLRP3とIL-1 β の発現が低下したことからインフラマソームの阻害効果は、Step1の阻害に依存していると考えられる⁵³⁾。



Resveratrol

5-8. VX-765

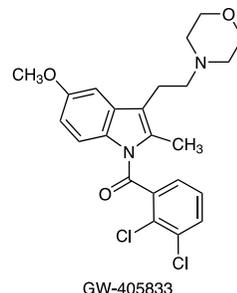
VX-765は代謝されてVRT-043198に変化するプロドラッグで、経口投与可能なカスパーゼ-1の競合阻害剤である。FCASの患者由来PBMCをLPS (0.01-10 ng/mL)と培養した時、いずれも10 μ MのVX-765で培養上清中のIL-1 β の濃度が低下した⁵⁴⁾。



VX-765

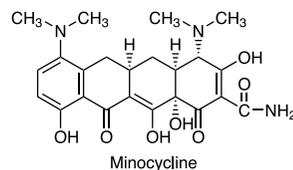
5-9. GW-405833

GW-405833は大麻の主成分であるテトラヒドロカンナビオールを受容体であるCannabinoid (CB)受容体2 (CB2)のアゴニストである⁵⁵⁾。ATP受容体であるP2X7 Receptor に作用してNLRP3 インフラマソームの作用を抑制する⁵⁶⁾。



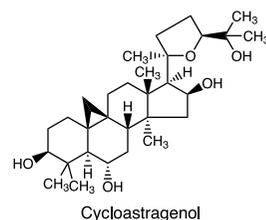
5-10. Minocycline

Minocyclineはテトラサイクリン系抗生物質として知られている。マウスマイクログリア細胞株であるBV2を使った培養実験で、酸素グルコース欠乏後/再酸素化モデルでのIL-1 β とIL-18の産生を0.01 μ Mから100 μ Mの範囲で容量依存的に抑制した。この時、同時にTNF α とIL-6の産生も抑制していることから、IL-1 β の産生抑制は、インフラマソームに対する直接的な阻害によるIL-1 β の放出抑制ではなく、IL-1 β の産生過程であるプライミング (Step1)に対する阻害効果と考えられる⁵⁷⁾。



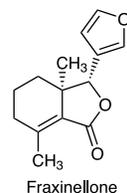
5-11. Cycloastragenol

Cycloastragenolは、配当体であるAstragaloside IVが加水分解されて生じるアグリコンである。細胞をパルミチン酸で刺激するとERストレスが生じ、ROSが産生される。CycloastragenolはROSの産生を容量依存的に抑制した⁵⁸⁾。



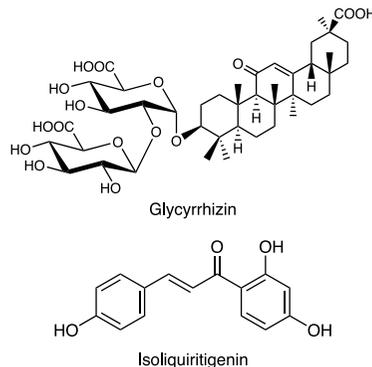
5-12. Fraxinellone

フラキシネロンは、マクロファージ細胞株RAW264.7においてNF- κ Bを阻害する⁵⁹⁾。THP-1由来マクロファージからのLPS (500 ng/mL)誘導のIL-1 β 産生10-30 μ Mの範囲で容量依存的に抑制した。同時にIL-6とTNFの産生も抑制していることから、Step1の阻害効果と考えられるが、イムノプロットの検討では、インフラマソーム構成分子であるNLRP3、ASC、カスパーゼ-1の発現量に影響せずにカスパーゼ-1の切断が阻害されることから、インフラマソームに対する直接作用もあると考えられる⁶⁰⁾。



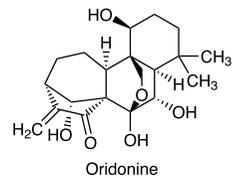
5-13. GlycyrrhizinとIsoliquiritigenin

GlycyrrhizinとIsoliquiritigeninはいずれも生薬である甘草Glycyrrhizaeの主成分で、甘草湯や芍薬甘草湯などの漢方薬の処方に多く含まれる。いずれも、マウス骨髄由来マクロファージをLPS (1 μ g/mL)と1-10 μ MのIsoliquiritigenin, 0.1-1 mMのGlycyrrhizinで3時間培養し、PBSで洗浄したのちに、同濃度のIsoliquiritigeninあるいはGlycyrrhizinで30分間処理したのち、ATP (2 mM)で40分間刺激したとき、proIL-1 β は産生されず、培養上清中に産生されたIL-1 β の分泌を濃度依存的に抑制した。あらかじめLPS (200 ng/mL)で3時間刺激したのち、GlycyrrhizinとIsoliquiritigeninで30分刺激し、ATPとLPSで刺激した時には、proIL-1 β の存在下で、培養上清中にIL-1 β は産生されなかったことから、GlycyrrhizinとIsoliquiritigeninはStep1とStep2のどちらにも抑制効果があると考えられる⁶¹⁾。



5-14. Oridonine

Oridonineは、生薬である山薄荷の主成分で、加味逍遙散や防風通聖散などの漢方薬の処方によく含まれる。Oridonineは、マウスの骨髄由来マクロファージをLPS (50 ng/mL)で3時間プライミングし、0.5-2 μ M のOridonineを30分作用させたのち、NLRP3を活性化するNigericinを作用させると、カスパーゼの切断、IL-1 β の放出およびパイロプトーシスが容量依存的に抑制された。ヒト末梢血でも同様の作用を持っている。OridonineはNLRP3のNODドメインに結合し、NLRP3とNEK7の結合を阻害して、NLRP3インフラマソームを抑制する⁶²⁾。



まとめ

インフラマソームの活性化と疾患について概説し、代表的な阻害剤を紹介した。実際のインフラマソームの活性化制御はより複雑で、疾患の病態はさらに複雑であると考えられるが、阻害剤の種類が多いほど、臨床応用の可能性も広がると考えられる。本稿がインフラマソーム研究とその関連疾患の治療剤開発の一助になれば幸いである。

謝辞

本研究はJSPS科研費17H00599、18H00464、20H03719、23H02944の助成を受けたものです。また、「AMED生命科学・創薬研究支援基盤事業 (BINDS)」(ライブラリー提供:東京大学創薬機構 小島宏建先生)の支援に感謝いたします。

参考文献

- 1) N. Kaneko, M. Kurata, T. Yamamoto, S. Morikawa, J. Masumoto, *Inflamm. Regen.* **2019**, *39*, 12.
- 2) B. Z. Shao, H. Y. Xu, Y. C. Zhao, X. R. Zheng, F. Wang, G. R. Zhao, *Inflammation* **2023**, *46*, 35.
- 3) B. Guo, S. Fu, J. Zhang, B. Liu, Z. Li, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 36107.
- 4) C. Eder, *Immunobiology* **2009**, *214*, 543.
- 5) C. J. March, B. Mosley, A. Larsen, D. P. Cerretti, G. Braedt, V. Price, S. Gillis, C. S. Henney, S. R. Kronheim, K. Grabstein, P. J. Conlon, T. P. Hopp, D. Cosman, *Nature* **1985**, *315*, 641.
- 6) M. G. Netea, F. L. van de Veerdonk, J. W. van der Meer, C. A. Dinarello, L. A. Joosten, *Annu. Rev. Immunol.* **2015**, *33*, 49.
- 7) S. M. Srinivasula, J. L. Poyet, M. Razmara, P. Datta, Z. Zhang, E. S. Alnemri, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 21119.
- 8) F. Martinon, K. Burns, J. Tschopp, *Mol. Cell.* **2002**, *10*, 417.
- 9) E. Latz, T. S. Xiao, A. Stutz, *Nat. Rev. Immunol.* **2013**, *13*, 397.
- 10) M. Lamkanfi, V. M. Dixit, *Cell* **2014**, *157*, 1013.
- 11) B. K. Davis, H. Wen, J. P. Ting, *Annu. Rev. Immunol.* **2011**, *29*, 707.
- 12) N. Kayagaki, M. T. Wong, I. B. Stowe, S. R. Ramani, L. C. Gonzalez, S. Akashi-Takamura, K. Miyake, J. Zhang, W. P. Lee, A. Muszyński, L. S. Forsberg, R. W. Carlson, V. M. Dixit, *Science* **2013**, *341*, 1246.

- 13) J. A. Hagar, D. A. Powell, Y. Aachoui, R. K. Ernst, E. A. Miao, *Science* **2013**, *341*, 1250.
- 14) J. Shi, Y. Zhao, Y. Wang, W. Gao, J. Ding, P. Li, L. Hu, F. Shao, *Nature* **2014**, *514*, 187.
- 15) J. L. Schmid-Burgk, M. M. Gaidt, Schmidt T, T. S. Ebert, E. Bartok, V. Hornung, *Eur. J. Immunol.* **2015**, *45*, 2911.
- 16) H. M. Hoffman, J. L. Mueller, D. H. Broide, A. A. Wanderer, R. D. Kolodner, *Nat. Genet.* **2001**, *29*, 301.
- 17) I. Aksentijevich, M. Nowak, M. Mallah, J. J. Chae, W. T. Watford, S. R. Hofmann, L. Stein, R. Russo, D. Goldsmith, P. Dent, H. F. Rosenberg, F. Austin, E. F. Remmers, J. E. Balow Jr, S. Rosenzweig, H. Komarow, N. G. Shoham, G. Wood, J. Jones, N. Mangra, H. Carrero, B.S. Adams, T. L. Moore, K. Schikler, H. Hoffman, D. J. Lovell, R. Lipnick, K. Barron, J. J. O'Shea, D. L. Kastner, R. Goldbach-Mansky, *Arthritis Rheum.* **2002**, *46*, 3340.
- 18) J. Feldmann, A. M. Prieur, P. Quartier, P. Berquin, S. Certain, E. Cortis, D. Teillac-Hamel, A. Fischer, G. de Saint Basile, *Am. J. Hum. Genet.* **2002**, *1*, 198.
- 19) R. Goldbach-Mansk, N. J. Dailey, S. W. Canna, A. Gelabert, J. Jones, B. I. Rubin, H. J. Kim, C. Brewer, C. Zalewski, E. Wiggs, S. Hill, M. L. Turner, B. I. Karp, I. Aksentijevich, F. Pucino, S. R. Penzak, M. H. Haverkamp, L. Stein, B. S. Adams, T. L. Moore, R. C. Fuhlbrigge, B. Shaham, J. N. Jarvis, K. O'Neil, R. K. Vehe, L. O. Beitz, G. Gardner, W. P. Hannan, R. W. Warren, W. Horn, J. L. Cole, S. M. Paul, P. N. Hawkins, T. H. Pham, C. Snyder, R. A. Wesley, S. C. Hoffmann, S. M. Holland, J. A. Butman, D. L. Kastner, *N. Engl. J. Med.* **2006**, *355*, 581.
- 20) M. Gattorno, S. Tassi, S. Carta, L. Delfino, F. Ferlito, M. A. Pelagatti, A. D'Osualdo, A. Buoncompagni, M. G. Alpigiani, M. Alessio, A. Martini, A. Rubartelli, *Arthritis Rheum.* **2007**, *56*, 3138.
- 21) H. M. Hoffman, S. D. Brydges, *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 10889.
- 22) H. Xu, J. Yang, W. Gao, L. Li, P. Li, L. Zhang, Y. Gong, X. Peng, J. J. Xi, S. Chen, F. Wang, F. Shao, *Nature* **2014**, *513*, 237.
- 23) S. Borghini, S. Tassi, S. Chiesa, F. Caroli, S. Carta, R. Caorsi, M. Fiore, L. Delfino, D. Lasigliè, C. Ferraris, E. Traggiai, M. Di Duca, G. Santamaria, A. D'Osualdo, M. Tosca, A. Martini, I. Ceccherini, A. Rubartelli, M. Gattorno, *Arthritis Rheum.* **2011**, *63*, 830.
- 24) J. Frenkel, G. T. Rijkers, S. H. L. Mandey, S. W. M. Burman, S. M. Houten, R. J. A. Wanders, H. R. Waterham, W. Kuis, *Arthritis Rheum.* **2002**, *46*, 2794.
- 25) K. Maedler, P. Sergeev, F. Ris, J. Oberholzer, H. I. Joller-Jemelka, G. A. Spinas, N. Kaiser, P. A. Halban, M. Y. Donath, *J. Clin. Invest.* **2002**, *110*, 851.
- 26) R. Zhou, A. Tardivel, B. Thorens, I. Choi, J. Tschopp, *Nat. Immunol.* **2010**, *11*, 136.
- 27) M. Böni-Schnetzler, S. Boller, S. Debray, K. Bouzakri, D. T. Meier, R. Prazak, J. Kerr-Conte, F. Pattou, J. A. Ehses, F. C. Schuit, M. Y. Donath, *Endocrinology* **2009**, *150*, 5218.
- 28) S. L. Masters, A. Dunne, S. L. Subramanian, R. L. Hull, G. M. Tannahill, F. A. Sharp, C. Becker, L. Franchi, E. Yoshihara, Z. Chen, N. Mullooly, L. A. Mielke, J. Harris, R. C. Coll, K. H. G. Mills, K. H. Mok, P. Newsholme, G. Nuñez, J. Yodoi, S. E. Kahn, E. C. Lavelle, L. A. J. O'Neill, *Nat. Immunol.* **2010**, *11*, 897.
- 29) T. Mandrup-Poulsen, *Nat. Immunol.* **2010**, *11*, 881.
- 30) A. Halle, V. Hornung, G. C. Petzold, C. R. Stewart, B. G. Monks, T. Reinheckel, K. A. Fitzgerald, E. Latz, K. J. Moore, D. T. Golenbock, *Nat. Immunol.* **2008**, *9*, 857.
- 31) N. Kaneko, W. Mori, M. Kurata, T. Yamamoto, T. Zako, J. Masumoto, *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* **2022**, *36*, 3946320221104554.
- 32) B. Z. Shao, H. Y. Xu, Y. C. Zhao, X. R. Zheng, F. Wang, G. R. Zhao, *Inflammation* **2023**, *46*, 35.
- 33) S. L. Masters, A. Simon, I. Aksentijevich, D. L. Kastner, *Annu. Rev. Immunol.* **2009**, *27*, 621.
- 34) A. Mantovani, P. Allavena, A. Sica, F. Balkwill, *Nature* **2008**, *454*, 436.
- 35) L. Jin, R. Q. Yuan, A. Fuchs, Y. Yao, A. Joseph, R. Schwall, S. J. Schnitt, A. Guida, H. M. Hastings, J. Andres, G. Turkel, P. J. Poverini, I. D. Goldberg, E. M. Rosen, *Cancer* **1997**, *80*, 421.
- 36) A. G. Pantschenko, I. Pushkar, K. H. Anderson, Y. Wang, L. J. Miller, S. H. Kurtzman, G. Barrows, D. L. Kreutzer, *Int. J. Oncol.* **2003**, *23*, 269.
- 37) C. A. Dinarello, D. Novick, S. Kim, G. Kaplanski, *Front. Immunol.* **2013**, *4*, 289.
- 38) K. Nakamura, H. Okamura, M. Wada, K. Nagata, T. Tamura, *Infect. Immun.* **1989**, *57*, 590.

- 39) Y. Gu, K. Kuida, H. Tsutsui, G. Ku, K. Hsiao, M. A. Fleming, N. Hayashi, K. Higashino, H. Okamura, K. Nakanishi, M. Kurimoto, T. Tanimoto, R. A. Flavell, V. Sato, M. W. Harding, D. J. Livingston, M. S. Su, *Science* **1997**, 275, 206.
- 40) T. Ghayur, S. Banerjee, M. Hugunin, D. Butler, L. Herzog, A. Carter, L. Quintal, L. Sekut, R. Talanian, M. Paskind, W. Wong, R. Kamen, D. Tracey, H. Allen, *Nature* **1997**, 386, 619.
- 41) J. C. Morel, C. C. Park, J. M. Woods, A. E. Koch, *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 37069.
- 42) J. K. Lee, S. H. Kim, E. C. Lewis, T. Azam, L. L. Reznikov, C. A. Dinarello, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 8815.
- 43) N. Kaneko, M. Kurata, T. Yamamoto, T. Shigemuri, K. Agematsu, T. Yamazaki, H. Takeda, T. Sawasaki, T. Koga, A. Kawakami, A. Yachie, K. Migita, K. I. Yoshiura, T. Urano, J. Masumoto, *Sci. Rep.* **2020**, 10, 13562.
- 44) A. Abderrazak, D. Couchie, D. F. D. Mahmood, R. Elhage, C. Vindis, M. Laffargue, V. Matéo, B. Büchele, M. R. Ayala, M. E. Gaafary, T. Syrovets, M. N. Slimane, B. Friguet, T. Fulop, T. Simmet, K. E. Hadri, M. Rouis, *Circulation* **2015**, 131, 1061.
- 45) C. Marchetti, B. Swartzwelter, F. Gamboni, C. P. Neff, K. Richter, T. Azam, S. Carta, I. Tengesdal, T. Nemkov, A. D'Alessandro, C. Henry, G. S. Jones, S. A. Goodrich, J. P. St Laurent, T. M. Jones, C. L. Scribner, R. B. Barrow, R. D. Altman, D. B. Skouras, M. Gattorno, V. Grau, S. Janciauskiene, A. Rubartelli, L. A. B. Joosten, C. A. Dinarello, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2018**, 115, E1530.
- 46) Q. Zhang, D. Wu, Y. Yang, T. Liu, H. Liu, *Cell Physiol. Biochem.* **2017**, 42, 1907.
- 47) Y. He, S. Varadarajan, R. Muñoz-Planillo, A. Burberry, Y. Nakamura, G. Núñez, *J. Biol. Chem.* **2014**, 289, 1142.
- 48) D. G. Perregaux, P. McNiff, R. Laliberte, N. Hawryluk, H. Peurano, E. Stam, J. Eggler, R. Griffiths, M. A. Dombroski, C. A. Gabel, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, 299, 187.
- 49) R. C. Coll, A. Robertson, M. Butler, M. Cooper, L. A. J. O'Neill, *PLoS One* **2011**, 6, e29539.
- 50) R. C. Coll, A. A. B. Robertson, J. J. Chae, S. C. Higgins, R. M. Planillo, M. C. Inserra, I. Vetter, L. S. Dungan, B. G. Monks, A. Stutz, D. E. Croker, M. S. Butler, M. Haneklaus, C. E. Sutton, G. Núñez, E. Latz, D. L. Kastner, K. H. G. Mills, S. L. Masters, K. Schroder, M. A. Cooper, L. A. J. O'Neill, *Nat. Med.* **2015**, 21, 248.
- 51) U. Ohto, Y. Kamitsukasa, H. Ishida, Z. Zhang, K. Murakami, C. Hiram, S. Maekawa, T. Shimizu, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2022**, 119, e2121353119.
- 52) R. Nakata, S. Takahashi, H. Inoue, *Biol. Pharm. Bull.* **2012**, 35, 273.
- 53) Y. Fu, Y. Wang, L. Du, C. Xu, J. Cao, T. Fan, J. Liu, X. Su, S. Fan, Q. Liu, F. Fan, *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, 14, 14105.
- 54) J. H. Stack, K. Beaumont, P. D. Larsen, K. S. Straley, G. W. Henkel, J. C. R. Randle, H. M. Hoffman, *J. Immunol.* **2005**, 175, 2630.
- 55) K. J. Valenzano, L. Tafesse, G. Lee, J. E. Harrison, J. M. Boulet, S. L. Gottshall, L. Mark, M. S. Pearson, W. Miller, S. Shan, L. Rabi, Y. Rotshteyn, S. M. Chaffer, P. I. Turchin, D. A. Elsemore, M. Toth, L. Koetzner, G. T. Whiteside, *Neuropharmacology* **2005**, 48, 658.
- 56) C. Liu, H. Ma, A. L. Slitt, N. P. Seeram, *J. Nat. Prod.* **2020**, 83, 2025.
- 57) Y. Lu, G. Xiao, W. Luo, *Neuroimmunomodulation* **2016**, 23, 230.
- 58) Y. Zhao, Q. Li, W. Zhao, J. Li, Y. Sun, K. Liu, B. Liu, N. Zhang, *J. Ethnopharmacol.* **2015**, 169, 210.
- 59) J. H. Kim, Y. M. Park, J. S. Shin, S. J. Park, J. H. Choi, H. J. Jung, H. J. Park, K. T. Lee, *Biol. Pharm. Bull.* **2009**, 32, 1062.
- 60) X. F. Wu, Z. J. Ouyang, L. L. Feng, G. Chen, W. J. Guo, Y. Shen, X. D. Wu, Y. Sun, Q. Xu, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2014**, 281, 146.
- 61) H. Honda, Y. Nagai, T. Matsunaga, N. Okamoto, Y. Watanabe, K. Tsuneyama, H. Hayashi, I. Fujii, M. Ikutani, Y. Hirai, A. Muraguchi, K. Takatsu, *J. Leukoc. Biol.* **2014**, 96, 1087.
- 62) H. He, H. Jiang, Y. Chen, J. Ye, A. Wang, C. Wang, Q. Liu, G. Liang, X. Deng, W. Jiang, R. Zhou, *Nat. Commun.* **2018**, 9, 2550.

執筆紹介



増本 純也

愛媛大学 プロテオサイエンスセンター 病理学部門 教授

1986.4-1990.3	富山医科薬科大学薬学部薬科学科卒
1990.4-1996.3	信州大学医学部医学科卒
1996.4-1999.12	信州大学大学院医学系研究科修了
2000.1-2001.3	信州大学医学部非常勤研究員
2001.4-2001.12	信州大学医学部附属病院臨床検査部医員
2002.1-2004.3	ミシガン大学医学部病理学リサーチ・フェロー
2004.4-2005.3	信州大学医学部附属病院臨床検査部医員
2005.4-2007.3	信州大学医学部病理組織学助手
2007.4-2007.5	信州大学医学部病理組織学助教
2007.5-2012.1	信州大学医学部病理組織学/医学系研究科分子病理学講師
2012.1-現在	愛媛大学大学院医学系研究科/プロテオサイエンスセンター教授

金子 直恵

愛媛大学大学院 医学系研究科 解析病理学講座 技術専門職員

2004.4-2008.3	広島大学生物生産学部生物生産学科卒
2008.4-2010.3	広島大学大学院生物圏科学研究科生物機能開発学専攻修了
2013.10-現在	愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学講座(技術員-技術専門職員)

関連製品

KN3014	10mg 5,000円	50mg 20,000円	K0077
Arglabin		5mg 41,100円	A3449
Dapansutril	100mg 17,000円	1g 90,500円	D5955
Dexmedetomidine Hydrochloride	20mg 9,200円	100mg 29,500円	D5062
MNS	100mg 7,100円	500mg 25,000円	M3390
MCC950 Sodium Salt		10mg 19,200円	M3396
Resveratrol	1g 3,500円	5g 10,300円	R0071
VX-765		25g 30,800円	V0176
GW-405833		10mg 12,900円	V0176
Minocycline Hydrochloride		10mg 17,500円	G0600
Cycloastragenol	1g 15,800円	5g 53,700円	M2288
Astragaloside IV	25mg 7,600円	100mg 22,700円	C3469
Fraxinellone	250mg 25,700円	1g 77,000円	A3305
Glycyrrhizin	10mg 12,500円	50mg 43,800円	F1187
Isoliquiritigenin	1g 2,300円	25g 14,000円	G0150
Oridonine	100mg 4,200円	1g 22,500円	I0822
		50mg 16,900円	O0387