



令和元年5月23日

各報道機関文教担当記者 殿

## ～神経変性疾患などの発症メカニズム解明へ～ 細胞自殺酵素カスパーゼ1が二種類の細胞死を 使い分ける謎を分子レベルで解明

金沢大学がん進展制御研究所の須田貴司教授、がん進展制御研究所／新学術創成研究機構の土屋晃介助教らの研究グループは、細胞死を引き起こすタンパク質分解酵素であるカスパーゼ1（※1）が、細胞質タンパク質「ガスダーミンD」（※2）の有無により、異なるプログラム細胞死を引き起こすことを明らかにしました。

病気や感染で細胞内のカスパーゼ1が活性化すると、神経細胞ではアポトーシス（※3）、マクロファージ（※4）ではパイロトーシス（※5）と呼ばれる形態的特徴や分子メカニズムが異なる細胞死を起こすことが知られています（図1）。しかし、その理由は分かっていませんでした。また、最近、カスパーゼ1で切断されてパイロトーシスを誘導するタンパク質であるガスダーミンDが発見されました。しかし、カスパーゼ1はガスダーミンD欠損マクロファージにも細胞死を誘導してしまい、その理由も明らかにされていませんでした。

本研究グループは、ガスダーミンD遺伝子を人工的に破壊したマウスのマクロファージやヒト大腸がん細胞を用いて、ガスダーミンD欠損細胞ではカスパーゼ1の活性化によりBid（※6）と呼ばれる細胞質タンパク質が切断され、アポトーシスが誘導されることを明らかにしました。さらに、金沢大学医薬保健研究域医学系の堀修教授らとの共同研究で生来的にガスダーミンDを発現しない神経細胞も、カスパーゼ1の活性化によりBid依存性のアポトーシスを起こすことを示しました。すなわち、これまでの報告を合わせると、カスパーゼ1はガスダーミンD発現細胞にはパイロトーシス、ガスダーミンDを発現しない細胞にはBid依存性アポトーシスを誘導することが明らかになりました（図2）。

脳梗塞やアルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症などの動物モデルでは神経細胞死にカスパーゼ1が関与していることが報告されており、本研究成果は、これらの疾患の発症メカニズムの解明にも役立つと期待されます。

本研究成果は、2019年5月7日（英国時間）に英国科学誌『Nature Communications』のオンライン版に掲載されました。

## 【研究の背景】

ウイルス感染細胞やがん細胞など生体にとって不要な細胞や危険な細胞の多くは、細胞自身の自殺プログラムが活性化することで自殺します。このような細胞死はプログラム細胞死と呼ばれており、近年、分子メカニズムや形態的特徴の違いによって、アポトーシスやパイロトーシスなどさまざまなプログラム細胞死が存在することが分かってきました。アポトーシスの実行段階では、ヒトでは10種類ほど存在するカスパーゼと呼ばれるタンパク質分解酵素群が自殺酵素として働くことが分かっています。カスパーゼ1は哺乳類で最初に同定されたカスパーゼで、脳梗塞やアルツハイマー病、筋委縮性側索硬化症などの神経疾患の動物モデルでは、カスパーゼ1が神経細胞にアポトーシスを誘導すると報告されています。一方その後の研究で、細菌などに寄生されたマクロファージにおいては、カスパーゼ1がネクローシス（※7）様のプログラム細胞死を誘導すると報告され、この細胞死はパイロトーシスと名付けられました。つまり、**カスパーゼ1がアポトーシスを誘導する細胞とパイロトーシスを誘導する細胞の両方存在しており（図1）、その理由を分子機序から説明することはこれまで困難でした。**

また、カスパーゼ1による細胞死の誘導機序は長い間不明でしたが、最近、ガスダーミンDと呼ばれるタンパク質がカスパーゼ1によって切断されることでパイロトーシスを引き起こすことが明らかにされました。しかし、ガスダーミンD遺伝子を破壊したマクロファージにおいても、カスパーゼ1が活性化すると、普通のマクロファージより時間はかかるものの、細胞死に至ることから、**ガスダーミンDに依存しないカスパーゼ1誘導細胞死が存在すると考えられています。しかし、それがどのような細胞死であり、どのような機序で起きるのかについては明らかにされていませんでした。**

## 【研究成果の概要】

本研究グループは、普通の（野生型）マクロファージにサルモネラ菌を感染させるとパイロトーシスを起こすのに対し、ガスダーミンD欠損マクロファージに同じサルモネラ菌を感染させるとアポトーシスを起こすことを見いだしました。カスパーゼ1欠損マクロファージでは細胞死そのものが強く抑制されることから、どちらの細胞死もカスパーゼ1によって誘導されることは明らかです。

そこで、ガスダーミンD欠損細胞を用いて、カスパーゼ1の活性化により誘導される細胞死に必要な他のカスパーゼを調べたところ、広汎なアポトーシスの誘導に必要なカスパーゼ3と共に、ミトコンドリアから放出されたチトクロムCに応答して活性化されるカスパーゼ9も関与していることが分かりました。面白いことに、カスパーゼ1によって切断されることが報告されているタンパク質を調べたところ、ミトコンドリアからのチトクロムcの放出を制御するBidと呼ばれる細胞質のアポトーシス誘導タンパク質が浮上しました。そこで、ガスダーミンDとBidを二重に欠損した細胞を作製し、カスパーゼ1の活性化を誘導したところ、ガスダーミンDのみを欠損した細胞に比べ、ガスダーミンDとBidを二重に欠損した細胞ではアポトーシスが抑制されることが判明しました。これらの結果から、ガスダーミンD欠損マクロファージでは、代わりにBidがカスパーゼ1によって活性化され、アポトーシスを誘導することが明らかになりました。

また、過去の研究において、筋委縮性側索硬化症モデルマウスにみられる脊髄神経細胞死と低酸素・低グルコース条件で誘導される大脳皮質神経細胞死で、カスパーゼ1が

アポトーシスの誘導に関与しているとともに、この時 Bid の活性化を伴うことが報告されていました。しかし、これらの神経細胞死に Bid が必要かどうかや、脊髄や大脳皮質の神経細胞がガスダーミン D を発現しているかどうかについては明らかにされていませんでした。そこで、メッセンジャーRNA やタンパク質の発現を解析したところ、脊髄や大脳皮質の神経細胞は元々ガスダーミンDをほとんど発現していませんでした。また、カスパーゼ 1 欠損マウスと Bid 欠損マウスの大脳皮質の神経細胞を低酸素・低グルコース条件で培養すると、どちらも野生型の神経細胞に比べてアポトーシスを起こしにくいことが分かりました。さらに、公開された遺伝子発現データベース BioGPS (<http://biogps.org>) を調べることで、免疫細胞の一種であるマスト細胞がカスパーゼ 1 と Bid を発現し、ガスダーミン D の発現は低いことを見いだしました。そこで、マクロファージにパイロトーシスを誘導することが知られている細菌毒素ニゲリシンでマスト細胞を刺激したところ、カスパーゼ 1 の活性化に伴い、Bid 依存性のアポトーシスが誘導されることが分かりました。

以上のことから、元々ガスダーミン D の発現が低い神経細胞やマスト細胞でも、カスパーゼ 1 が Bid を活性化することで、アポトーシスを誘導することが分かりました。

#### 【今後の展開】

カスパーゼ 1 はマクロファージや神経細胞以外にもさまざまな組織、臓器に発現しており、心筋梗塞や腎障害などの疾患との関連も示唆されています。今後、これらの臓器におけるカスパーゼ 1 依存性細胞死がガスダーミン D 依存性パイロトーシスなのか、Bid 依存性アポトーシスなのか、あるいは別の細胞死メカニズムが存在するか解明する必要があります。

それぞれの細胞死メカニズムを解明するとともに、それらに選択的な阻害剤を開発することで、将来、細胞死に起因するさまざまな疾患の予防法や治療法の向上につながることを期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業・新学術領域研究（研究領域提案型）「細胞死を起点とする生体制御ネットワークの解明」、萌芽研究、基盤研究（C）および金沢大学新学術領域創成機構の支援を受けて実施されました。

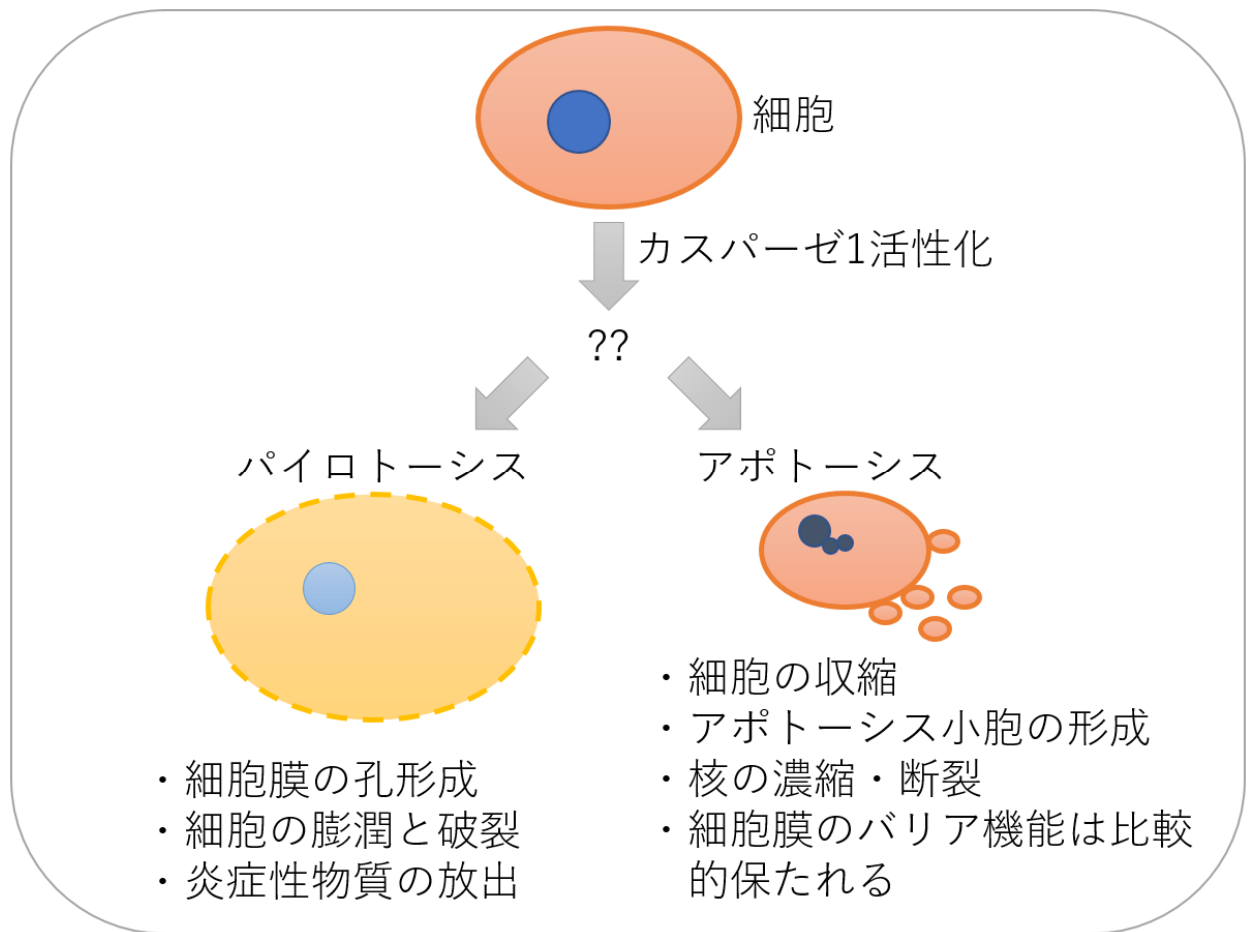


図 1. カスパーゼ 1 活性化が引き起こす 2 種類の細胞死の特徴

カスパーゼ 1 はパイロトーシスと呼ばれるネクローシス様の細胞死を誘導するが、発見された当初はアポトーシスを誘導すると言われていた。しかし、特徴の異なる 2 種類の細胞死を引き起こす理由は明らかにされていなかった。

ガスダーミンD発現細胞  
(マクロファージなど)

ガスダーミンD非発現細胞  
(神経細胞、マスト細胞など)

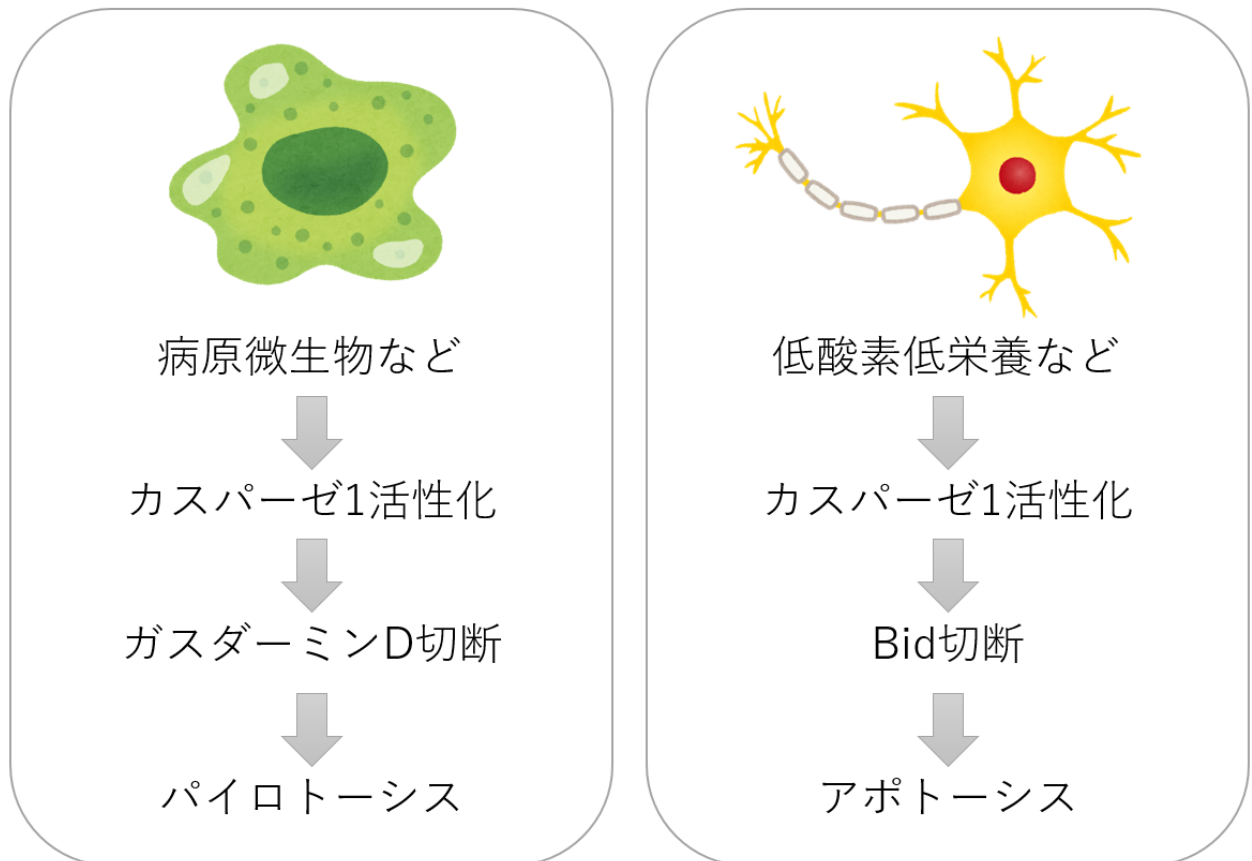


図2. カスパーゼ1による2種類のプログラム細胞死のメカニズム

カスパーゼは、マクロファージのようなガスダーミンDを発現する細胞ではパイロトーシスを誘導する。他方、ガスダーミンDを発現しない神経細胞などの細胞では、カスパーゼ1がBidを活性化することでアポトーシスを誘導することが明らかになった。

### 【用語解説】

#### ※1 カスパーゼ1

細胞質に存在し、病原体の感染やさまざまなストレスに応答して活性化されると細胞に自殺を誘導するタンパク質分解酵素。インターロイキン-1 (IL-1)  $\beta$ やIL-18などの炎症誘導因子の未熟型（不活性型）を切断し、成熟型（活性型）に変換することで、炎症の誘導にも働く。

#### ※2 ガスダーミンD

細胞質に存在し、カスパーゼ1によって切断されるとパイロトーシスを誘導するタンパク質。カスパーゼ1によって切断された断片の一方が集合して細胞膜に穴を開けると、細胞内へ水などが流入し、細胞を破裂させると考えられている。

### ※3 アポトーシス

カスパーゼの活性化に伴って誘導される代表的なプログラム細胞死であり、発生、免疫、がん抑制などの多岐にわたる生命現象に関与する。細胞の収縮、細胞膜からの小胞（アポトーシス小体）形成、核の濃縮・断片化などの特徴的な形態変化を伴うが、しばらくは細胞膜のバリア機能が維持される。一方、細胞表面に貪食を誘発する因子が出現し、マクロファージや周囲の細胞によって速やかに貪食される。このため細胞内の炎症誘導物質などが放出され難く、マクロファージの処理能力を超えるほど多くの細胞が一度にアポトーシスを起こさない限り、一般的にはあまり炎症を誘導しないと言われている。

### ※4 マクロファージ

高い貪食能を持つ白血球の一種。細菌などの貪食・排除に働くが、病原性の高い細菌の中にはマクロファージに寄生して、増殖するものもある。

### ※5 パイロトーシス

カスパーゼ 1, 4 または 5 の活性化によって誘導される炎症誘導性のプログラム細胞死。パイロトーシスを起こした細胞は速やかに破裂し、細胞内からさまざまな炎症誘導物質が放出される。そのため、周囲に強い炎症が誘導される。細菌感染等に対する生体防御に働くが、敗血症などの病気の発症にも働く。

### ※6 Bid

カスパーゼ 8 などによって切断されると活性化し、ミトコンドリアからチトクロム C を放出させ、アポトーシスを誘導する細胞質タンパク質として知られている。カスパーゼ 1 も Bid を切断することが報告されていたが、その意義は不明であった。

### ※7 ネクローシス

速やかな細胞膜の破壊を特徴とする細胞死。細胞内の炎症誘導物質の漏出により、炎症を誘導する。以前は、専ら外因による非プログラム細胞死と考えられていたが、近年、パイロトーシスやネクロトーシスなど、ネクローシス様の形態変化を伴うプログラム細胞死の存在が明らかになった。

**【掲載論文】**

雑誌名 : Nature Communications

論文名 : Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D

(カスパーゼ 1 はガスダーミン D 非存在下ではアポトーシスを誘導する)

著者名 : Kohsuke Tsuchiya, Shinsuke Nakajima, Shoko Hosojima, Dinh Thi Nguyen, Tsuyoshi Hattori, Thuong Manh Le, Osamu Hori, Mamunur Rashid Mahib, Yoshifumi Yamaguchi, Masayuki Miura, Takeshi Kinoshita, Hiroko Kushiyama, Mayumi Sakurai, Toshihiko Shiroishi and Takashi Suda

(土屋晃介, 中嶋伸介, 細島祥子, ディン チ グエン, 服部剛志, トウン マイン レ, 堀修, マムナ ラシド マヒブ, 山口良文, 三浦正幸, 木下健, 串山裕子, 櫻井真由美, 城石俊彦, 須田貴司)

掲載日 : 2019 年 5 月 7 日 (英国時間)

URL : <https://www.nature.com/articles/s41467-019-09753-2>

-----  
**【本件に関するお問い合わせ先】**

■ 研究内容に関すること

金沢大学がん進展制御研究所

教授 須田 貴司 (すだ たかし)

TEL : 076-264-6720

E-mail : [sudat@staff.kanazawa-u.ac.jp](mailto:sudat@staff.kanazawa-u.ac.jp)

■ 広報担当

金沢大学総務部広報室広報係

嘉信 由紀 (かしん ゆき)

TEL : 076-264-5024

E-mail : [koho@adm.kanazawa-u.ac.jp](mailto:koho@adm.kanazawa-u.ac.jp)

金沢大学医薬保健系事務部薬学・がん研支援課企画総務係

永平 智子 (ながひら ともこ)

TEL : 076-234-6858

E-mail : [y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp](mailto:y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp)