

微粒子疾患を起こすマクロファージ受容体の役割

中山 勝文, 山口 慎一郎

さまざまな無機微粒子はマクロファージに貪食されるとNLRP3インフラマソーム活性化と細胞死を誘導し、それらは難治性の慢性炎症性疾患の発症に大きく関わっている。たとえばシリカ（二酸化ケイ素）やアスベスト（石綿）といった環境微粒子は肺がんや中皮腫を引き起こすことが知られる。また体内で形成された尿酸塩結晶、コレステロール結晶、およびアミロイド β 凝集体はそれぞれ痛風、動脈硬化関連疾患、およびアルツハイマー病の発症に関わると考えられている。本稿ではこれら微粒子疾患の要因となるマクロファージ受容体および炎症応答機構について概説する。

1. はじめに

環境微粒子はマクロファージを刺激し炎症を惹起することが知られているが、その代表はシリカ（二酸化ケイ素）とアスベスト（石綿）であり、研究の歴史は古い。100年ほど前にはシリカ粉塵の曝露により肺炎や肺がんが発症することが知られており¹⁾、1960年代の肺線維化病変の電子顕微鏡解析によりシリカやアスベストは線維芽細胞よりもマクロファージに取り込まれていることが理解された。1980年代に入りシリカで刺激したマクロファージはinterleukin (IL)-1 β を分泌することが報告された²⁾。IL-1 β は最も強力な炎症性サイトカインの一つとして知られる³⁾。しかしIL-1 β の産生機構は他のサイトカインの産生機構と比べて少し複雑であり、それが明らかになったのは最近（といっても20年前）のことである。

それはスイスのTschoppグループの生化学的手法により明らかにされた⁴⁾。詳細は後述するが、活性化マクロ

ファージ細胞質中ではpro-caspase-1, nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing protein (NLRP: 別名NALP), およびapoptosis-associated speck-like containing a CARD (ASC: 別名Pycard) が複合体を形成してcaspase-1が活性化型となり、それがIL-1 β の前駆体を切断して成熟型IL-1 β ができることが証明された⁴⁾。このcaspase-1の活性化を起こすタンパク質複合体はインフラマソームと名づけられ、Toll-like receptors (TLRs) とは異なる炎症シグナルとして瞬く間に免疫学の最もホットな研究分野の一つとなり、それは今も続いている⁵⁻⁸⁾。2008年に同じTschoppグループを含む複数の研究グループによる、シリカとアスベストはマクロファージNLRP3インフラマソームを活性化するという発見^{9,10)}を機に、無機微粒子による炎症と疾患の研究が注目されるようになった。マクロファージの炎症応答から慢性炎症性疾患の発症に至るまでには長期間にわたりさまざまな間質細胞や液性因子が複雑に関わるため、その病態についてはいまだに不明な点が多く残されている。本稿では、その初期応答、つまりマクロファージがどのように無機微粒子を認識して炎症を惹起するのかについて、我々の研究成果を含めて概説したい。マクロファージ細胞表面上には微生物を認識するための受容体が多く発現しているため、はじめにその特徴について簡単に説明する。

2. マクロファージ受容体

感染防御におけるマクロファージの役割は、生体内に侵入した病原微生物をいち早く感知して炎症を起こすことによってその情報を他の免疫細胞に知らせるとともに、病原

立命館大学薬学部免疫微生物学研究室（〒525-8577 滋賀県草津市野路東1-1-1）

The role of macrophage receptors in particle diseases

Masafumi Nakayama and Shin-Ichiro Yamaguchi (Laboratory of Immunology and Microbiology, College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University, 1-1-1 Noji-Higashi, Kusatsu, Shiga 525-8577, Japan)

本論文の図版はモノクロ（冊子版）およびカラー（電子版）で掲載。

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2023.950184

© 2023 公益社団法人日本生化学会

微生物を貪食・消化して排除することである。我々の祖先は進化の過程で常に多種多様な微生物に曝露されてきたため、感染防御の砦として機能するマクロファージは微生物を認識する多くの受容体を獲得してきたと考えられる。マクロファージ細胞表面上の病原体認識受容体は大きく二つのタイプに分けられる(図1A)。一つ目はサイトカイン受容体のように可溶性物質を高感度で認識する受容体であり、いわゆるセンサーとして機能する。その代表例としてTLRsがあげられる。TLRsは生体内に侵入してきた微生物から遊離してきたリポ多糖(LPS)やリポプロテインといった病原体関連分子パターン(pathogen-associated molecular patterns: PAMPs)を感知して二量体を形成し、Myd88などのアダプター分子を介して炎症シグナルを伝える¹¹⁾。しかしTLRsが直接微生物を貪食するわけではない。マクロファージが微生物を貪食した際にTLRsはファゴソーム(食胞)に集積するが¹²⁾、それはおそらくPAMPsを探しに行っているためであり、TLRsがなくても貪食機能は低下しない¹³⁾。二つ目のマクロファージ受容体は貪食受容体である。代表例としてスカベンジャー受容体ファミリー分子があげられる^{14, 15)}。多くのスカベンジャー受容体のリガンド認識部位には正に帯電するアミノ酸クラスターが存在し、また多くの微生物表面は負に帯電するため、両者は電荷依存的に結合する¹⁵⁾。貪食受容体は多量体化して微生物を包み込む必要があるため、多数の分子がマクロ

ファージ表面上に恒常的に発現している。このようにセンサーと貪食受容体が協調して微生物を排除する¹⁶⁾。

無機微粒子に対しては貪食受容体のみが応答すると考えられる(図1B)。ただし無機微粒子を特異的に認識する受容体が進化的に獲得されたとは考えにくい。微生物の貪食受容体が無機微粒子を病原体と見誤って認識しているものと考えられる^{17, 18)}。無機微粒子は当然ファゴソーム内で消化されず、ファゴソーム損傷を引き起こして細胞死と炎症を惹起する^{19, 20)}。この消化されない無機微粒子はマクロファージ細胞死に伴い再び放出されて別のマクロファージに認識される。これが炎症を持続化する原因になると考えられる。またエンドトキシンなどのPAMPsが付着している環境微粒子に対してはTLRsが感知して炎症を惹起する。無機微粒子表面は貪食受容体のリガンドとなりうる特徴的な構造は持たず、概して均一な構造をとる。生体内で粒子表面にアルブミンやグロブリンといったタンパク質が吸着し、その層はprotein coronaと呼ばれる²¹⁾が、それがリガンドになっているとは考えにくい。多くの微粒子表面は微生物と同様にpH中性緩衝液中で負に帯電するため、電荷依存的に貪食受容体に認識されると考えられる。ただしすべてが電荷依存的認識で説明できるわけではなく、マクロファージは受容体を使い分けて無機微粒子を認識していると思われる。次にその認識機構と微粒子疾患について説明したい。

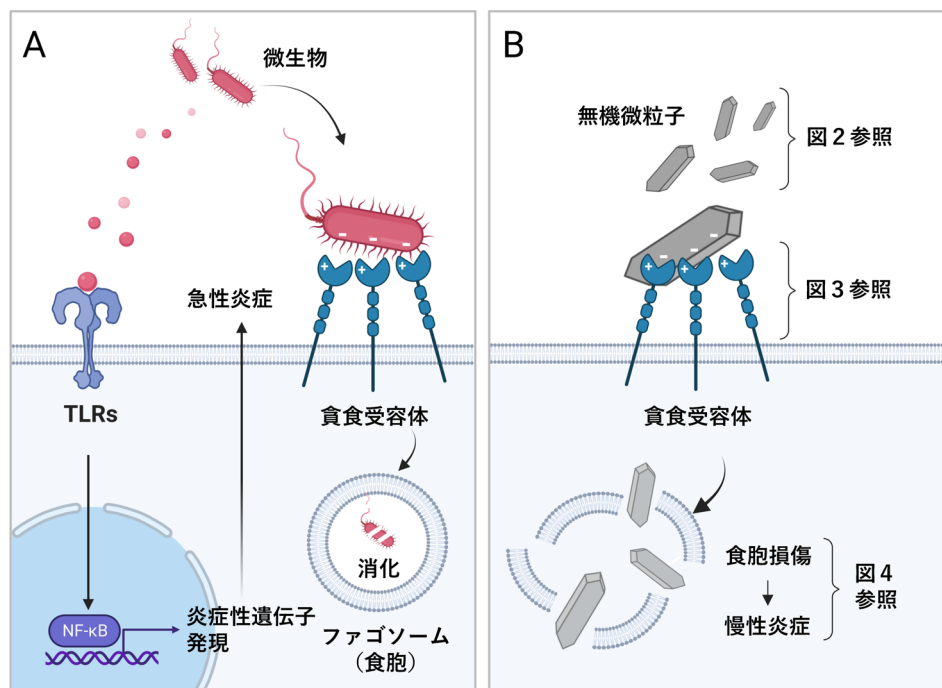


図1 マクロファージ受容体による微生物と無機微粒子の認識機構

(A)微生物に対してマクロファージは、TLRsなどのセンサーを介して微生物から遊離する可溶性成分を感知して炎症を惹起し、また貪食受容体を介して(スカベンジャー受容体の場合は電荷依存的に)微生物本体と結合して貪食する。微生物はファゴソーム(食胞)内で消化される。(B)無機微粒子に対してマクロファージは、貪食受容体を介して(スカベンジャー受容体の場合は電荷依存的に)結合して貪食する。無機微粒子は食胞内で消化されない。食胞が損傷すると細胞死と慢性炎症につながる。微粒子、受容体、および炎症シグナル経路の詳細はそれぞれ図2、図3、および図4を参照されたい。図はBioRenderで作成した。

3. 外因性（環境）無機微粒子

環境微粒子の研究はシリカとアスベストについて中心に進められてきたが、最近ではparticulate matter (PM) 2.5（直径がおおむね2.5 μm 以下の大気浮遊粒子状物質）やマイクロプラスチックも「持続可能な開発目標 (SDGs)」の課題としてもあげられており、国際社会の関心は高い。また次世代材料として期待されているナノ粒子による健康被害が懸念され、今後の使用規制について国際的に激しく論争されている。

1) シリカと酸化チタン

シリカにはSiとOが規則性を持って配列する結晶（クリスタル）とその規則性がない非晶質（アモルファス）（図2）の二つの構造が存在する。シリカは地球上で最も多い化合物の一つであり、岩や砂の主成分であるためPM2.5、黄砂や多くの粉塵に含まれている²²⁾。結晶シリカ粉塵を大量に吸い込むと珪肺症と呼ばれる重篤な肺疾患を引き起こすことが知られるが²²⁾、最近の疫学研究から、シリカ粉塵の曝露レベルと肺がん、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）、リウマチ等のさまざまな炎症性疾患の発症との間に正の相関が認められている²²⁾。一方、非晶質シリカは安全であり、乾燥剤や賦形剤として多くの食品や医薬品に含まれている。しかし最近の動物実験から、非晶質でも粒子径が100nm以下のナノ粒子については急性炎症を引き起こす可能性が指摘されている^{23, 24)}。酸化チタン（図2）も従来安全であると考えられ、ナノ粒子の原料としてシリカと並んで世界的生産量が最も多い。それは工業製品だけでなく食品の着色料や日焼け止めなどの化粧品に使用されてきた。しかしながらその一部のナノ粒子は動物実験で炎症を引き起こすことが報告されている^{25, 26)}。

シリカと酸化チタンはいずれも scavenger receptor (SR)-A1（別名 MSR1/CD204）および macrophage receptor with collagenous structure (MARCO：別名 SR-A6) といったクラスAスカベンジャー受容体と電荷依存的に結合してマクロファージに取り込まれることが知られている¹⁷⁾（図3）。理

由は不明であるが、シリカは酸化チタンに比べてはるかに強いNLRP3インフラマソーム活性化と細胞死を誘導する²⁷⁾（図4）。またSR-A1とMARCOの遺伝子を欠損させてもその炎症応答は低下しない^{28, 29)}。そのため我々は発現クロニング法を行い、新たなシリカ受容体としてクラスBスカベンジャー受容体のSR-B1を同定した（本来はスカベンジャー受容体とはまったく構造の異なる予想外の分子がとれるのではないかと期待してスクリーニングをしたが、SR-B1しかとれなかった）²⁷⁾。SR-B1は肝細胞のHDL（高密度リポタンパク質）受容体として古くから知られている³⁰⁾。我々はSR-B1と同じファミリー分子のLIMP-2の結晶構造解析データを用いたホモロジーモデリングによりSR-B1の3次元構造を構築し、そのモデルからSR-B1も電荷依存的にシリカとHDLを認識することが判明した²⁷⁾。また同じクラスBスカベンジャー受容体のCD36（別名SR-B2）もシリカを認識し、四つのスカベンジャー受容体をすべてブロックすると食食と炎症応答が顕著に低下することが判明した。ただしいずれもスカベンジャー受容体も細胞内領域は短く、機能的ドメインを持たないため¹⁵⁾、食食シグナルを伝える他の何らかの共受容体が存在する可能性が考えられる。

2) アスベストとカーボンナノチューブ

アスベスト（図2）は天然の鉱物繊維であり安価で耐熱性や防音性に優れ、“夢の素材”として1960年代の高度経済成長期に多くの建築材料に使用された。2030年ごろをピークに多くの老朽化したアスベスト含有建設物の解体作業が行われると見込まれ、その曝露による健康被害が懸念されている。アスベストにより誘発される中皮腫とは肺の外側に位置する胸膜の中皮細胞層に由来する悪性腫瘍であり、その曝露後20～30年経過して発症する³¹⁾。そのため使用規制後50年以上経過した今もなお全国でアスベスト訴訟が起きている。

カーボンナノチューブ（carbon nanotubes：CNTs）はナノテクノロジーの代表的産物であり、電池、半導体、航空機、宇宙関連、医療といった多岐にわたる産業での次世代材料として期待されている³²⁾。しかしながら、一部の多

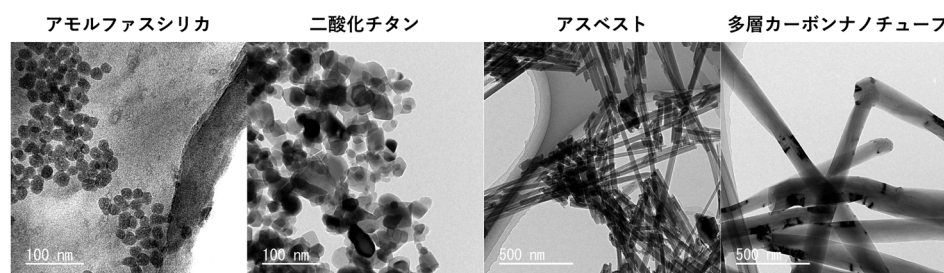


図2 無機微粒子の電子顕微鏡解析

マクロファージ炎症応答を起こす無機微粒子のアモルファスシリカ（#43-00-301, Micromod Partikeltechnologies GmbH）、二酸化チタン（アナターゼ：ルチル＝80：20混合物，#718467, Sigma-Aldrich）、クリソタイルアスベスト（#01449-97, 関東化学）、および多層カーボンナノチューブ（#659258, Sigma-Aldrich）を透過型電子顕微鏡で観察した。（文献26および27から転載）

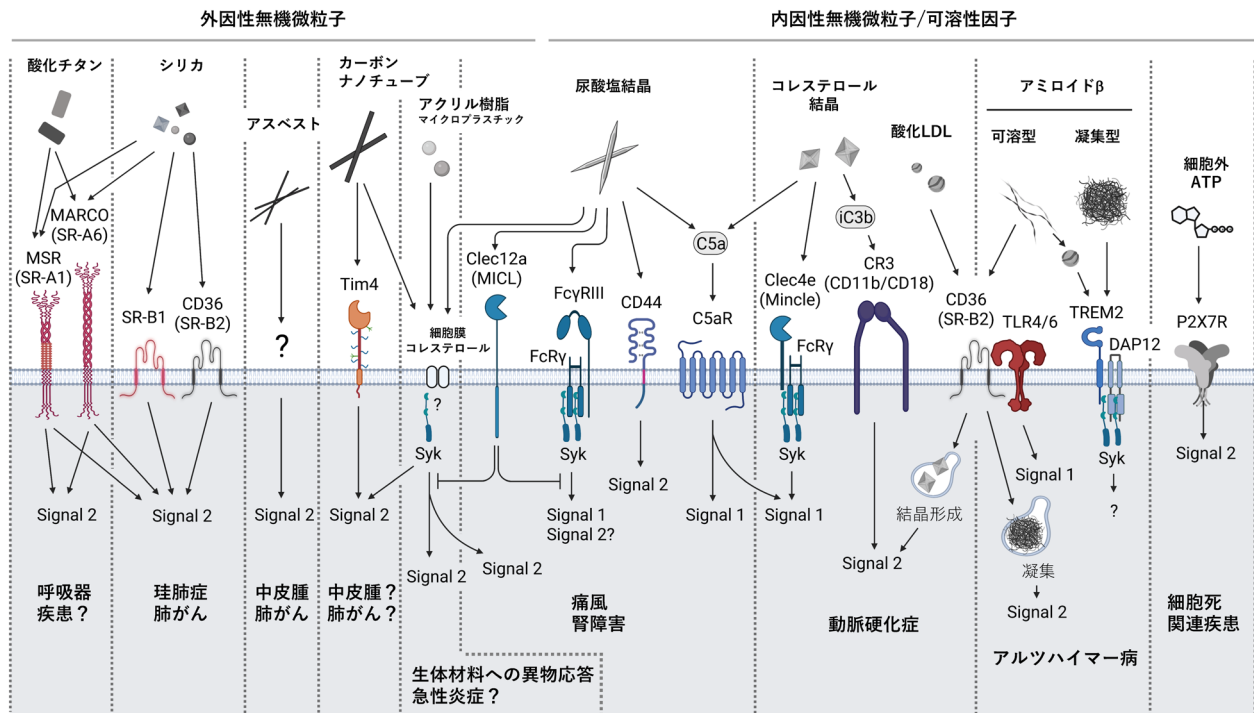


図3 マクロファージ受容体による無機微粒子の認識と炎症性疾患

外因性（環境）無機微粒子および内因性無機微粒子（一部は可溶性因子）を認識するマクロファージ受容体と関連疾患を示した。各受容体はSignal 1あるいはSignal 2を伝える。Signal 1はインフラサーム構成分子とIL-1 β 前駆体の発現を誘導し、Signal 2はインフラサーム活性化（タンパク質複合体形成）を介してIL-1 β 前駆体を切断して成熟型にする。シグナルの詳細は図4を参照されたい。図はBioRenderで作成した。

層CNTs（multi-walled CNTs：MWCNTs）はアスベストに類似した針状構造をとり（図2）、実際にアスベストと同じように肉芽腫や中皮腫を起こすことが多くの動物実験で報告され³³⁾、今後の使用について慎重派と推進派の研究者間で激しく議論されている³⁴⁻³⁷⁾。

中皮腫の発症に至るまでに多様な間質細胞が複雑に関与しており、その機構はいまだに十分に理解されていないが、初期段階においてはアスベストあるいはMWCNTsを食したマクロファージ炎症応答が重要だと考えられる³⁸⁾。マクロファージによる認識機構については、微粒子に吸着した血清補体成分や免疫グロブリンなどの生体成分によるprotein coronaがリガンドになりうると考えられてきた³⁹⁾。しかし我々の実験では血清存在下でCNTsの補体受容体やFc受容体への結合が認められなかった⁴⁰⁾。またCNTsは疎水性相互作用により直接細胞膜リン脂質に結合して受容体非依存的に細胞内に取り込まれるとも考えられている⁴¹⁾。もしこれら結晶が直接細胞膜に結合するのであれば、すべての細胞に同じように結合するはずである。しかしながら実際はマクロファージに最もよく結合する。この事実から我々はマクロファージ特異的な認識機構があると考えた。

そこで我々は、はじめにクラスAおよびクラスBスカベンジャー受容体について検討したが、どの受容体もCNTsに顕著に結合しなかった。次にマクロファージcDNAライブラリーを用いた発現クローニング法によりCNT受容体を探索したが、CNTsを取り込んだ細胞は死んでいくなど

の理由でうまくいかなかった。その次にさまざまなマクロファージ受容体を個別にマウス線維芽細胞株NIH-3T3に導入し、順次CNT結合能を評価した。その結果、予想外にphosphatidylserine（PS）受容体のT cell immunoglobulin mucin（Tim）4⁴²⁾がCNTsを認識することが判明した⁴⁰⁾（図3）。分子動力学シミュレーションによりTim4は細胞外IgV領域のW119とF120で構成される芳香族アミノ酸クラスターを介してCNTsを認識することが予測され、実際にこれらをアラニン残基に置換するとその結合能は完全に消失した。この結合様式はTim4とPSの結合様式とは異なる。一般的に疎水性アミノ酸クラスターは水にふれにくいタンパク質構造内部や細胞膜貫通領域に存在し、それがタンパク質の立体構造の安定化に寄与している⁴³⁾。しかしながら生化学の基本原則に反してTim4は水とふれる表面上に疎水性アミノ酸クラスターを持つ。その理由は不明であるが、その部分が π - π 相互作用（二つの芳香環がコインを重ね合わせたような状態で安定化する作用）を介したCNT結合に必須である。実際にTim4はCNTsに限らずカーボンブラックナノ粒子などの炭素微粒子とも結合し、芳香環を持たないアスベストには結合しない⁴⁰⁾。Tim4もクラスAおよびクラスBスカベンジャー受容体と同様に細胞内に機能的ドメインを持たないため、微粒子結合が主な役割だと考えられる。食入に共受容体が必要か否かは不明であるが、食入されたCNTsがファゴソーム障害を起こしてNLRP3インフラサーム活性化を起こす⁴⁰⁾（図4）。

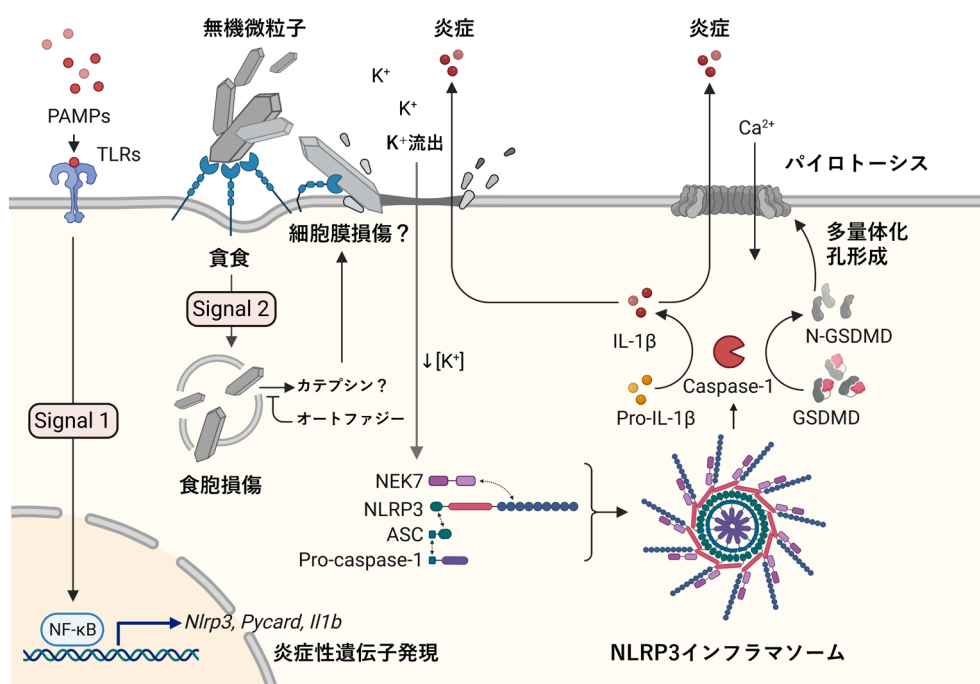


図4 無機微粒子によるマクロファージNLRP3インフラマソーム活性化および細胞死誘導機構

Signal 1はTLRs-NF-κB経路などを介してインフラマソーム構成分子とIL-1β前駆体の発現を誘導する。Signal 2はファゴソーム（食胞）損傷によりNLRP3インフラマソームを活性化（タンパク質複合体形成）し、IL-1β前駆体を切断して成熟型にする。無機微粒子による細胞死誘導メカニズムはまだよくわかっていない。図はBioRenderで作成した。

3) PM2.5

PM2.5は、気管支や肺胞に到達して沈着すると考えられ、その健康被害が懸念されている。解剖学研究によりヒト肺組織に炭素微粒子やシリカ粒子が沈着していることが頻繁に観察されている^{44, 45)}。疫学調査からも動物実験からもPM2.5の大量曝露は肺がんや気管支喘息などの健康被害をもたらすことが懸念されている²⁰⁾。ただしPM2.5は採取場所や採取時で成分が大きく異なり、粒子表面にはさまざまな化学物質や微生物由来成分等が付着している。最近その粒子表層はprotein coronaとは区別してeco-coronaと命名されている²¹⁾。当然エンドトキシンが付着していればTLR4を介して炎症を起こし、化学発がん物質が付着していれば発がんにつながる可能性がある。そのため付着物質と粒子の成分を総合的に理解する必要がある。粒子成分として炭素、ケイ素、金属イオンなどが含まれることからスカベンジャー受容体やTim4によって認識される可能性が考えられるが、まだよくわかっていない。

4) マイクロプラスチック

特に欧州ではマイクロプラスチックについて関心が高く、研究も進んでいることから、その環境汚染にとどまらず人体への影響も懸念されている^{46, 47)}。我々がマイクロプラスチックを大量に飲み込んだ魚を食べても糞便中に排泄されるだけのように考えられるが、最近、健康人の血液中や肝硬変患者から切除した肝中にマイクロプラスチックが検出されたと報告されている^{48, 49)}。ただし別の研究者から

実験中のコンタミの可能性が疑われており⁵⁰⁾、データの解釈に注意が必要である。またポリスチレンビーズを海洋水族館の海水に浸して実験的にeco-corona²¹⁾をまとうせるとマクロファージへの取り込みが亢進することも報告されている⁵¹⁾。体内に入ったマイクロプラスチックが炎症を引き起こすか否かは不明であるが、実験的にはポリスチレンやアクリル樹脂のpolymethyl methacrylate (PMMA) ビーズがマクロファージNLRP3インフラマソームの活性化を引き起こすことが報告されている^{52, 53)}。PMMAは生体材料としても使用されており、このマクロファージ応答は体内に埋め込んだ後で起きる炎症反応の原因の一つとして考えられる。取り込み機構としてポリスチレンビーズは電荷依存的にクラスAスカベンジャー受容体に結合することがよく知られており¹⁴⁾、PMMAビーズは直接細胞膜コレステロールに結合して受容体非依存的経路を介することが報告されている⁵²⁾ (図3)。

4. 内因性無機微粒子

シリカやアスベストによるNLRP3インフラマソーム活性化が報告されたことを機に、体内で形成される結晶微粒子も同様の機構でIL-1βを分泌し、炎症性疾患の発症・増悪に関わっていることがわかってきた。

1) 尿酸塩結晶 (monosodium urate crystals : MSU)

血中尿酸値が高いと痛風の発症リスクが高まることは

昔からよく知られていたが、その理由は長い間不明であった。Rockグループによって死細胞から放出される炎症性因子として尿酸が同定されたこと⁵⁴⁾をヒントに、TschooppグループはMSUがNLRP3インフラマソームを活性化することを明らかにした^{55,56)}。MSUの取り込み機構についてはShiグループから、PMMAと同様にMSUは細胞膜コレステロールへの直接結合に依存するといった受容体非依存的貪食モデルが提唱された⁵⁷⁾。しかしコレステロールはすべての細胞膜に存在するのにもかかわらずMSUは主にマクロファージに取り込まれるため、マクロファージ特異的な取り込み機構が存在すると考えられる。我々はMSU表面もシリカ表面と同様にpH中性緩衝液中で負に帯電することを観察したが、スカベンジャー受容体との結合は認められなかった²⁷⁾。他のマクロファージ受容体のFcγRIIIや補体受容体のC5aRに認識されることが報告されているが、これらの受容体が貪食に関わっているかどうかは明らかにされていない^{58,59)}。最近CD44がMSUの貪食に関与することが報告されている⁶⁰⁾。また免疫抑制受容体として知られるC型レクチン受容体のClec12a(別名M1CL)はMSUと結合するが、炎症抑制シグナルを伝達することも報告されている⁶¹⁾(図3)。

2) コレステロール結晶

脂質異常症は動脈硬化や心筋梗塞の発症や自己免疫疾患の増悪に関与することが知られているが、それらの炎症性疾患にもNLRP3インフラマソームの活性化が関わっていることが数多く報告されている^{62,63)}。初めの報告はLatzグループによるアテローム性動脈硬化症モデルマウスを用いた*in vivo*実験で、NLRP3遺伝子欠損によりその病態が軽減されることが観察され、*in vitro*実験でコレステロール結晶はマクロファージNLRP3インフラマソームの活性化を誘導することを明らかにした⁶⁴⁾。コレステロール結晶はMSUと同様に補体を活性化し、その活性化によって発現誘導された補体受容体のCR3(CD11bとCD18のヘテロ二量体)によってマクロファージ細胞内に取り込まれることが報告されている⁶⁵⁾。またヒトにおいてはC型レクチン受容体のClec4e(別名Mincle)がコレステロール結晶を認識し、Mincleと会合するFc受容体γ鎖を介して炎症シグナルを伝達することが報告されている⁶⁶⁾(図3)。

コレステロール結晶だけでなく、酸化LDLがCD36を介してマクロファージに大量に取り込まれると、マクロファージ細胞内でコレステロール結晶が形成されてNLRP3インフラマソームの活性化が起きることも報告されている⁶⁷⁾。同じように樹状細胞内にコレステロールが蓄積すると樹状細胞のNLRP3インフラマソーム活性化を介した炎症性サイトカインの分泌や抗原提示能が亢進することも認められ、脂質異常症による自己免疫疾患の増悪のメカニズムを説明している^{68,69)}(図3)。

3) アミロイドβ (Aβ) とタウ

これらの脳内蓄積はアルツハイマーおよび前頭側頭型認知症といった神経疾患の発症に深く関与していると考えられる。Aβペプチドが直鎖状に凝集したAβ線維あるいはタウタンパク質凝集体を貪食したマイクログリアは、無機微粒子を貪食したマクロファージと同様にNLRP3インフラマソームの活性化を介してIL-1β分泌を誘導することが報告されており^{70,71)}、実際にこれら疾患モデルマウスおよび実際のヒトの病態においてNLRP3が関与していることが報告されている^{71,72)}。それらの取り込み機構についてまだによくわかっていないが、クラスBスカベンジャー受容体のCD36は可溶性Aβを取り込み、その結果、細胞内に蓄積したAβが凝集してNLRP3インフラマソームを活性化することが報告されている⁶⁷⁾(図3)。また活性化マイクログリアから放出されたインフラマソーム複合体が核となってAβ沈着ができることも報告されている⁷²⁾。免疫受容体のTREM2のアルツハイマー病への関与も数多く報告されている⁷³⁻⁷⁵⁾。TREM2がAβを直接的あるいは間接的に認識して取り込むが、それが病態の増悪因子としても抑制因子としても作用するといった相反する報告があり、混沌としている⁷³⁻⁷⁵⁾。

5. 微粒子によるNLRP3インフラマソーム活性化と細胞死誘導機構

TNF-αやIL-6など多くの炎症性サイトカインは、翻訳されたタンパク質がそのまま活性化型として分泌されるが、IL-1βの分泌は厳重に管理されており、少なくとも二つのシグナルを必要とする⁵⁻⁸⁾(図4)。シグナル1は、TLRs-NF-κB経路などを介したIL-1β前駆体の産生を誘導する。このとき細胞によってはNLRP3なども同時に誘導される。シグナル2は、NLRP3、ASC、pro-caspase-1を含むタンパク質複合体の形成を誘導する。これによって活性化されたcaspase-1がIL-1β前駆体を切断して成熟型IL-1βが分泌される。培養細胞を用いた*in vitro*実験では、微粒子を添加する前にシグナル1としてLPSなどの前処理が必要であるが、*in vivo*実験では必要でない。つまりシリカなどの微粒子をマウスに気管内投与すれば肺胞洗浄液中にIL-1βが分泌される。おそらく生体内では常在菌のPAMPsもしくは他の何らかの刺激によってIL-1β前駆体が発現していると思われる。

微粒子によるシグナル2の誘導にはファゴソーム損傷が関与していると考えられる¹⁸⁻²⁰⁾。たとえば非晶質シリカの場合、ナノサイズでもマイクロサイズでも同じようにSR-B1に認識され貪食されるが、ナノサイズだけがファゴソーム損傷を起こしIL-1β分泌を誘導する^{23,27)}。カーボンナノマテリアルの場合、形状に関係なくTim4に認識されるが、針状構造のMWCNTsは激しくIL-1β分泌を誘導するのに対し、球状のカーボンブラックナノ粒子はまったく誘導しない⁴⁰⁾。またリソソーム膜を損傷する薬剤のL-

Leucyl-L-Leucine methyl ester (LLOMe) はIL-1 β 分泌を誘導する⁷⁶⁾。このときオートファジーは損傷ファゴソームを除去することによって積極的にインフラマソームの活性化を抑制すると考えられる⁷⁷⁾ (図4)。実際にMSU投与による腎障害モデルマウスにおいて腎特異的Atg5欠損により病態が増悪することが報告されている⁷⁸⁾。ただしファゴソームの損傷を起こす粒子と起こさない粒子を決定する物性はよくわかっていない。

ファゴソーム損傷から何らかのシグナルによって細胞膜損傷が起き、K⁺の細胞外流出が起きる。また細胞外アデノシン5'-三リン酸 (adenosine 5'-triphosphate: ATP) (図3) は、ファゴソーム損傷は起こさないが、K⁺流出を起こす。細胞内K⁺濃度が低下することによって何らかを介してNEK7が活性化され、NLRP3インフラマソームが形成される⁷⁹⁾。活性化されたcaspase-1はIL-1 β 前駆体だけでなくパイロトーシス実行因子のgasdermin D (GSDMD) も切断する⁸⁰⁾。そのGSDMDにより細胞膜孔が形成され、さらにそれに続く小型膜タンパク質NINJ1が細胞膜破裂を誘導する⁸¹⁾ (図4)。GSDMDは細胞内グラム陰性菌感染などによる炎症には重要であるが⁸¹⁾、微粒子による炎症には必須でないことが報告されている^{18, 82)}。その他の炎症性細胞死としてreceptor-interacting serine/threonine kinase-3 (RIPK3)-mixed lineage kinase domain-like (MLKL) 経路を介するnecroptosisがよく知られている⁸³⁾。上皮系細胞では微粒子による細胞死誘導はRIPK3-MLKL依存的であるが⁸⁴⁾、マクロファージでは非依存的であることが報告されている^{82, 85)}。微粒子が直接細胞膜を破壊する可能性⁸⁶⁾も考えられるが、経時的な1細胞解析により微粒子による細胞死はプログラム化されているとも考えられ⁸⁷⁾、その詳細はわかっていない (図4)。

in vitro 実験では微粒子刺激によるIL-1 β 分泌はNLRP3に完全に依存するものの、モデルマウスを用いた*in vivo* 実験では、微粒子疾患の病態にNLRP3はあまり重要でないこともわかってきた。たとえばアスベストによる中皮腫⁸⁸⁾、シリカによる珪肺⁸⁹⁾、そして高脂肪食摂取による動脈硬化症⁸⁶⁾のいずれのマウスモデルにおいてもNLRP3遺伝子欠損とcaspase-1遺伝子欠損は病態を軽減しないことが明らかになっている。我々の予試験でもCNTsによる肉芽腫形成はNLRP3遺伝子欠損マウスと野生型マウスとの間に有意な差が認められなかった (著者ら未発表データ)。これらの結果から、微粒子疾患の病態には、NLRP3-IL-1 β よりも細胞死の方がより重要だと考えられる。さらに細胞死によって一度マクロファージに取り込まれた微粒子が放出されて、再び別のマクロファージに認識されるという負のスパイラルが、慢性炎症を起こすと考えられる。

6. おわりに

本稿で紹介したように微粒子疾患は多岐にわたり、最近それらの発症メカニズムの一端は理解されつつあるがい

まだに不明な点が多く残されている。またいずれの微粒子疾患も根治療法が確立されていない。NLRP3阻害薬や抗IL-1 β 抗体は微粒子疾患の治療として期待されるものの、これらの長期投与による感染症リスクが懸念される。また最近、微粒子によるマクロファージ細胞死はNLRP3非依存的であり、さらにマウス実験から微粒子疾患の病態もNLRP3非依存的であることが報告されており、そのメカニズムの解明が新たな治療法の開発につながると期待される。

謝辞

本稿で述べた著者らの研究は、JST戦略的創造研究推進機構さきがけ (研究領域: 生体における微粒子の機能と制御, 研究総括: 中野明彦先生) およびCREST (研究領域: 細胞外微粒子に起因する生命現象の解明とその制御に向けた基盤技術の創出, 研究総括: 馬場嘉信先生) の支援を受け、東北大学大学院情報科学研究科の大森聡先生、木下賢吾先生、東北大学学際科学フロンティア研究所の継田美里さん、東北大学大学院工学研究科の森本展行先生、宮崎孝道先生、名古屋大学大学院医学研究科の豊田伸哉先生、大阪大学免疫学フロンティア研究センターの長田重一先生他多くの研究者の協力を得て行ったものです。この場を借りて感謝申し上げます。

文 献

- 1) Sayers, R.R. (1927) The effects of silica dust upon the lungs: Part I. *Am. J. Public Health (N. Y.)*, **17**, 208–214.
- 2) Luger, T.A., Stadler, B.M., Luger, B.M., Mathieson, B.J., Mage, M., Schmidt, J.A., & Oppenheim, J.J. (1982) Murine epidermal cell-derived thymocyte-activating factor resembles murine interleukin 1. *J. Immunol.*, **128**, 2147–2152.
- 3) Mantovani, A., Dinarello, C.A., Molgora, M., & Garlanda, C. (2019) Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity*, **50**, 778–795.
- 4) Martinon, F., Burns, K., & Tschopp, J. (2002) The inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol. Cell*, **10**, 417–426.
- 5) Schroder, K. & Tschopp, J. (2010) The inflammasomes. *Cell*, **140**, 821–832.
- 6) Swanson, K.V., Deng, M., & Ting, J.P. (2019) The NLRP3 inflammasome: Molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat. Rev. Immunol.*, **19**, 477–489.
- 7) Deets, K.A. & Vance, R.E. (2021) Inflammasomes and adaptive immune responses. *Nat. Immunol.*, **22**, 412–422.
- 8) Nozaki, K., Li, L., & Miao, E.A. (2022) Innate sensors trigger regulated cell death to combat intracellular infection. *Annu. Rev. Immunol.*, **40**, 469–498.
- 9) Dostert, C., Petrilli, V., Van Bruggen, R., Steele, C., Mossman, B.T., & Tschopp, J. (2008) Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science*, **320**, 674–677.
- 10) Hornung, V., Bauernfeind, F., Halle, A., Samstad, E.O., Kono, H., Rock, K.L., Fitzgerald, K.A., & Latz, E. (2008) Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat. Immunol.*, **9**, 847–856.

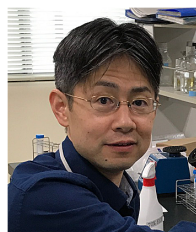
- 11) Takeuchi, O. & Akira, S. (2010) Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, **140**, 805–820.
- 12) Underhill, D.M., Ozinsky, A., Hajjar, A.M., Stevens, A., Wilson, C.B., Bassetti, M., & Aderem, A. (1999) The toll-like receptor 2 is recruited to macrophage phagosomes and discriminates between pathogens. *Nature*, **401**, 811–815.
- 13) Yates, R.M. & Russell, D.G. (2005) Phagosome maturation proceeds independently of stimulation of toll-like receptors 2 and 4. *Immunity*, **23**, 409–417.
- 14) Gordon, S. (2016) Phagocytosis: An immunobiologic process. *Immunity*, **44**, 463–475.
- 15) Taylor, P.R., Martinez-Pomares, L., Stacey, M., Lin, H.H., Brown, G.D., & Gordon, S. (2005) Macrophage receptors and immune recognition. *Annu. Rev. Immunol.*, **23**, 901–944.
- 16) Underhill, D.M. (2004) Toll-like receptors and microbes take aim at each other. *Curr. Opin. Immunol.*, **16**, 483–487.
- 17) Nakayama, M. (2018) Macrophage recognition of crystals and nanoparticles. *Front. Immunol.*, **9**, 103.
- 18) Rashidi, M., Wicks, I.P., & Vince, J.E. (2020) Inflammasomes and cell death: Common pathways in microparticle diseases. *Trends Mol. Med.*, **26**, 1003–1020.
- 19) Mulay, S.R. & Anders, H.J. (2016) Crystallopathies. *N. Engl. J. Med.*, **375**, e29.
- 20) Franklin, B.S., Mangan, M.S., & Latz, E. (2016) Crystal formation in inflammation. *Annu. Rev. Immunol.*, **34**, 173–202.
- 21) Wheeler, K.E., Chetwynd, A.J., Fahy, K.M., Hong, B.S., Tochihuitl, J.A., Foster, L.A., & Lynch, I. (2021) Environmental dimensions of the protein corona. *Nat. Nanotechnol.*, **16**, 617–629.
- 22) Leung, C.C., Yu, I.T., & Chen, W. (2012) Silicosis. *Lancet*, **379**, 2008–2018.
- 23) Kusaka, T., Nakayama, M., Nakamura, K., Ishimiya, M., Furusawa, E., & Ogasawara, K. (2014) Effect of silica particle size on macrophage inflammatory responses. *PLoS One*, **9**, e92634.
- 24) Rabolli, V., Lison, D., & Huaux, F. (2016) The complex cascade of cellular events governing inflammasome activation and IL-1 β processing in response to inhaled particles. *Part. Fibre Toxicol.*, **13**, 40.
- 25) Yazdi, A.S., Guarda, G., Riteau, N., Drexler, S.K., Tardivel, A., Couillin, I., & Tschopp, J. (2010) Nanoparticles activate the NLR pyrin domain containing 3 (Nlrp3) inflammasome and cause pulmonary inflammation through release of IL-1 α and IL-1 β . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 19449–19454.
- 26) Tsugita, M., Morimoto, N., & Nakayama, M. (2017) SiO₂ and TiO₂ nanoparticles synergistically trigger macrophage inflammatory responses. *Part. Fibre Toxicol.*, **14**, 11.
- 27) Tsugita, M., Morimoto, N., Tashiro, M., Kinoshita, K., & Nakayama, M. (2017) SR-B1 is a silica receptor that mediates canonical inflammasome activation. *Cell Rep.*, **18**, 1298–1311.
- 28) Arredouani, M., Yang, Z., Ning, Y., Qin, G., Soininen, R., Tryggvason, K., & Kobzik, L. (2004) The scavenger receptor MARCO is required for lung defense against pneumococcal pneumonia and inhaled particles. *J. Exp. Med.*, **200**, 267–272.
- 29) Beamer, C.A. & Holian, A. (2005) Scavenger receptor class A type I/II (CD204) null mice fail to develop fibrosis following silica exposure. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **289**, L186–L195.
- 30) Shen, W.J., Azhar, S., & Kraemer, F.B. (2018) SR-B1: A unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux. *Annu. Rev. Physiol.*, **80**, 95–116.
- 31) Robinson, B.W., Musk, A.W., & Lake, R.A. (2005) Malignant mesothelioma. *Lancet*, **366**, 397–408.
- 32) De Volder, M.F., Tawfick, S.H., Baughman, R.H., & Hart, A.J. (2013) Carbon nanotubes: Present and future commercial applications. *Science*, **339**, 535–539.
- 33) Kobayashi, N., Izumi, H., & Morimoto, Y. (2017) Review of toxicity studies of carbon nanotubes. *J. Occup. Health*, **59**, 394–407.
- 34) Hansen, S.F. & Lennquist, A. (2020) Carbon nanotubes added to the SIN list as a nanomaterial of very high concern. *Nat. Nanotechnol.*, **15**, 3–4.
- 35) Hansen, S.F. & Lennquist, A. (2020) SIN list criticism based on misunderstandings. *Nat. Nanotechnol.*, **15**, 418.
- 36) Heller, D.A., Jena, P.V., Pasquali, M., Kostarelos, K., Delogu, L.G., Meidl, R.E., Rotkin, S.V., Scheinberg, D.A., Schwartz, R.E., Terrones, M., et al. (2020) Banning carbon nanotubes would be scientifically unjustified and damaging to innovation. *Nat. Nanotechnol.*, **15**, 164–166.
- 37) Fadeel, B. & Kostarelos, K. (2020) Grouping all carbon nanotubes into a single substance category is scientifically unjustified. *Nat. Nanotechnol.*, **15**, 164.
- 38) Kane, A.B. & Hurt, R.H. (2008) Nanotoxicology: The asbestos analogy revisited. *Nat. Nanotechnol.*, **3**, 378–379.
- 39) Nel, A.E., Madler, L., Velegol, D., Xia, T., Hoek, E.M., Somasundaran, P., Klaessig, F., Castranova, V., & Thompson, M. (2009) Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface. *Nat. Mater.*, **8**, 543–557.
- 40) Omori, S., Tsugita, M., Hoshikawa, Y., Morita, M., Ito, F., Yamaguchi, S.I., Xie, Q., Noyori, O., Yamaguchi, T., Takada, A., et al. (2021) Tim4 recognizes carbon nanotubes and mediates phagocytosis leading to granuloma formation. *Cell Rep.*, **34**, 108734.
- 41) Garcia-Fandino, R., Pineiro, A., Trick, J.L., & Sansom, M.S. (2016) Lipid bilayer membrane perturbation by embedded nanopores: A simulation study. *ACS Nano*, **10**, 3693–3701.
- 42) Miyanishi, M., Tada, K., Koike, M., Uchiyama, Y., Kitamura, T., & Nagata, S. (2007) Identification of tim4 as a phosphatidylserine receptor. *Nature*, **450**, 435–439.
- 43) Dill, K.A. (1990) Dominant forces in protein folding. *Biochemistry*, **29**, 7133–7155.
- 44) Brauer, M., Avila-Casado, C., Fortoul, T.I., Vedal, S., Stevens, B., & Churg, A. (2001) Air pollution and retained particles in the lung. *Environ. Health Perspect.*, **109**, 1039–1043.
- 45) Harris, D.A., Willis, J., & Tomann, M. (2020) A new era of coal workers' pneumoconiosis: Decades in mines may not be required. *Lancet*, **395**, e82.
- 46) Lim, X. (2021) Microplastics are everywhere—but are they harmful? *Nature*, **593**, 22–25.
- 47) Mitrano, D.M., Wick, P., & Nowack, B. (2021) Placing nanoplastics in the context of global plastic pollution. *Nat. Nanotechnol.*, **16**, 491–500.
- 48) Leslie, H.A., van Velzen, M.J.M., Brandsma, S.H., Vethaak, A.D., Garcia-Vallejo, J.J., & Lamoree, M.H. (2022) Discovery and quantification of plastic particle pollution in human blood. *Environ. Int.*, **163**, 107199.
- 49) Horvatits, T., Tamminga, M., Liu, B., Sebode, M., Carambia, A., Fischer, L., Puschel, K., Huber, S., & Fischer, E.K. (2022) Microplastics detected in cirrhotic liver tissue. *EBioMedicine*, **82**, 104147.
- 50) Kuhlman, R.L. (2022) Letter to the editor, discovery and quantification of plastic particle pollution in human blood. *Environ. Int.*, **167**, 107400.
- 51) Ramsperger, A., Narayana, V.K.B., Gross, W., Mohanraj, J.,

- Thelakkat, M., Greiner, A., Schmalz, H., Kress, H., & Laforsch, C. (2020) Environmental exposure enhances the internalization of microplastic particles into cells. *Sci. Adv.*, **6**, eabd1211.
- 52) Malik, A.F., Hoque, R., Ouyang, X., Ghani, A., Hong, E., Khan, K., Moore, L.B., Ng, G., Munro, F., Flavell, R.A., et al. (2011) Inflammasome components Asc and caspase-1 mediate biomaterial-induced inflammation and foreign body response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 20095–20100.
 - 53) Wei, J., Wang, X., Liu, Q., Zhou, N., Zhu, S., Li, Z., Li, X., Yao, J., & Zhang, L. (2021) The impact of polystyrene microplastics on cardiomyocytes pyroptosis through NLRP3/Caspase-1 signaling pathway and oxidative stress in Wistar rats. *Environ. Toxicol.*, **36**, 935–944.
 - 54) Shi, Y., Evans, J.E., & Rock, K.L. (2003) Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature*, **425**, 516–521.
 - 55) Martinon, F., Petrilli, V., Mayor, A., Tardivel, A., & Tschopp, J. (2006) Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*, **440**, 237–241.
 - 56) Rock, K.L., Kataoka, H., & Lai, J.J. (2013) Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat. Rev. Rheumatol.*, **9**, 13–23.
 - 57) Ng, G., Sharma, K., Ward, S.M., Desrosiers, M.D., Stephens, L.A., Schoel, W.M., Li, T., Lowell, C.A., Ling, C.C., Amrein, M.W., et al. (2008) Receptor-independent, direct membrane binding leads to cell-surface lipid sorting and syk kinase activation in dendritic cells. *Immunity*, **29**, 807–818.
 - 58) Barabe, F., Gilbert, C., Liao, N., Bourgoin, S.G., & Naccache, P.H. (1998) Crystal-induced neutrophil activation VI. involvement of fcgammaRIIIB (CD16) and CD11b in response to inflammatory microcrystals. *FASEB J.*, **12**, 209–220.
 - 59) An, L.L., Mehta, P., Xu, L., Turman, S., Reimer, T., Naiman, B., Connor, J., Sanjuan, M., Kolbeck, R., & Fung, M. (2014) Complement C5a potentiates uric acid crystal-induced IL-1beta production. *Eur. J. Immunol.*, **44**, 3669–3679.
 - 60) Bousoik, E., Qadri, M., & Elsaid, K.A. (2020) CD44 receptor mediates urate crystal phagocytosis by macrophages and regulates inflammation in A murine peritoneal model of acute gout. *Sci. Rep.*, **10**, 5748.
 - 61) Neumann, K., Castineiras-Vilarino, M., Hockendorf, U., Hanneschlager, N., Lemeer, S., Kupka, D., Meyermann, S., Lech, M., Anders, H.J., Kuster, B., et al. (2014) Clec12a is an inhibitory receptor for uric acid crystals that regulates inflammation in response to cell death. *Immunity*, **40**, 389–399.
 - 62) Tall, A.R. & Yvan-Charvet, L. (2015) Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, **15**, 104–116.
 - 63) Williams, J.W., Huang, L.H., & Randolph, G.J. (2019) Cytokine circuits in cardiovascular disease. *Immunity*, **50**, 941–954.
 - 64) Duewell, P., Kono, H., Rayner, K.J., Sirois, C.M., Vladimer, G., Bauernfeind, F.G., Abela, G.S., Franchi, L., Nunez, G., Schnurr, M., et al. (2010) NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*, **464**, 1357–1361.
 - 65) Samstad, E.O., Niyonzima, N., Nymo, S., Aune, M.H., Ryan, L., Bakke, S.S., Lappégard, K.T., Brekke, O.L., Lambris, J.D., Damas, J.K., et al. (2014) Cholesterol crystals induce complement-dependent inflammasome activation and cytokine release. *J. Immunol.*, **192**, 2837–2845.
 - 66) Kiyotake, R., Oh-Hora, M., Ishikawa, E., Miyamoto, T., Ishibashi, T., & Yamasaki, S. (2015) Human mincle binds to cholesterol crystals and triggers innate immune responses. *J. Biol. Chem.*, **290**, 25322–25332.
 - 67) Sheedy, F.J., Grebe, A., Rayner, K.J., Kalantari, P., Ramkhalawon, B., Carpenter, S.B., Becker, C.E., Ediriweera, H.N., Mullick, A.E., Golenbock, D.T., et al. (2013) CD36 coordinates NLRP3 inflammasome activation by facilitating intracellular nucleation of soluble ligands into particulate ligands in sterile inflammation. *Nat. Immunol.*, **14**, 812–820.
 - 68) Ito, A., Hong, C., Oka, K., Salazar, J.V., Diehl, C., Witztum, J.L., Diaz, M., Castrillo, A., Bensinger, S.J., Chan, L., et al. (2016) Cholesterol accumulation in CD11c(+) immune cells is a causal and targetable factor in autoimmune disease. *Immunity*, **45**, 1311–1326.
 - 69) Westerterp, M., Gautier, E.L., Ganda, A., Molusky, M.M., Wang, W., Fotakis, P., Wang, N., Randolph, G.J., D'Agati, V.D., Yvan-Charvet, L., et al. (2017) Cholesterol Accumulation in Dendritic Cells Links the Inflammasome to Acquired Immunity. *Cell Metab.*, **25**, 1294–1304.e6.
 - 70) Halle, A., Hornung, V., Petzold, G.C., Stewart, C.R., Monks, B.G., Reinheckel, T., Fitzgerald, K.A., Latz, E., Moore, K.J., & Golenbock, D.T. (2008) The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta. *Nat. Immunol.*, **9**, 857–865.
 - 71) Ising, C., Venegas, C., Zhang, S., Scheiblich, H., Schmidt, S.V., Vieira-Saecker, A., Schwartz, S., Albasset, S., McManus, R.M., Tejera, D., et al. (2019) NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology. *Nature*, **575**, 669–673.
 - 72) Venegas, C., Kumar, S., Franklin, B.S., Dierkes, T., Brinkschulte, R., Tejera, D., Vieira-Saecker, A., Schwartz, S., Santarelli, F., Kummer, M.P., et al. (2017) Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid-beta in Alzheimer's disease. *Nature*, **552**, 355–361.
 - 73) Ulland, T.K. & Colonna, M. (2018) TREM2—A key player in microglial biology and Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.*, **14**, 667–675.
 - 74) Hickman, S., Izzy, S., Sen, P., Morsett, L., & El Khoury, J. (2018) Microglia in neurodegeneration. *Nat. Neurosci.*, **21**, 1359–1369.
 - 75) Leng, F. & Edison, P. (2021) Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: Where do we go from here? *Nat. Rev. Neurol.*, **17**, 157–172.
 - 76) Campden, R.I. & Zhang, Y. (2019) The role of lysosomal cysteine cathepsins in NLRP3 inflammasome activation. *Arch. Biochem. Biophys.*, **670**, 32–42.
 - 77) Takahama, M., Akira, S., & Saitoh, T. (2018) Autophagy limits activation of the inflammasomes. *Immunol. Rev.*, **281**, 62–73.
 - 78) Maejima, I., Takahashi, A., Omori, H., Kimura, T., Takabatake, Y., Saitoh, T., Yamamoto, A., Hamasaki, M., Noda, T., Isaka, Y., et al. (2013) Autophagy sequesters damaged lysosomes to control lysosomal biogenesis and kidney injury. *EMBO J.*, **32**, 2336–2347.
 - 79) Sharif, H., Wang, L., Wang, W.L., Magupalli, V.G., Andreeva, L., Qiao, Q., Hauenstein, A.V., Wu, Z., Nunez, G., Mao, Y., et al. (2019) Structural mechanism for NEK7-licensed activation of NLRP3 inflammasome. *Nature*, **570**, 338–343.
 - 80) Kayagaki, N., Stowe, I.B., Lee, B.L., O'Rourke, K., Anderson, K., Warming, S., Cuellar, T., Haley, B., Roose-Girma, M., Phung, Q.T., et al. (2015) Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling. *Nature*, **526**, 666–671.
 - 81) Newton, K., Dixit, V.M., & Kayagaki, N. (2021) Dying cells fan the flames of inflammation. *Science*, **374**, 1076–1080.
 - 82) Rashidi, M., Simpson, D.S., Hempel, A., Frank, D., Petrie, E., Vince, A., Feltham, R., Murphy, J., Chatfield, S.M., Salvessen, G.S., et al. (2019) The pyroptotic cell death effector gasdermin D is activated by gout-associated uric acid crystals but is dis-

- pensable for cell death and IL-1 β release. *J. Immunol.*, **203**, 736–748.
- 83) Liu, X. & Lieberman, J. (2020) Knocking'em dead: Pore-forming proteins in immune defense. *Annu. Rev. Immunol.*, **38**, 455–485.
- 84) Mulay, S.R., Desai, J., Kumar, S.V., Eberhard, J.N., Thomasova, D., Romoli, S., Grigorescu, M., Kulkarni, O.P., Popper, B., Vielhauer, V., et al. (2016) Cytotoxicity of crystals involves RIPK3-MLKL-mediated necroptosis. *Nat. Commun.*, **7**, 10274.
- 85) Orłowski, G.M., Sharma, S., Colbert, J.D., Bogoy, M., Robertson, S.A., Kataoka, H., Chan, F.K., & Rock, K.L. (2017) Frontline science: Multiple cathepsins promote inflammasome-independent, particle-induced cell death during NLRP3-dependent IL-1 β activation. *J. Leukoc. Biol.*, **102**, 7–17.
- 86) Shu, F., Chen, J., Ma, X., Fan, Y., Yu, L., Zheng, W., Amrein, M.W., Xia, T., & Shi, Y. (2018) Cholesterol crystal-mediated inflammation is driven by plasma membrane destabilization. *Front. Immunol.*, **9**, 1163.
- 87) Liu, T., Yamaguchi, Y., Shirasaki, Y., Shikada, K., Yamagishi, M., Hoshino, K., Kaisho, T., Takemoto, K., Suzuki, T., Kuranaga, E., et al. (2014) Single-cell imaging of caspase-1 dynamics reveals an all-or-none inflammasome signaling response. *Cell Rep.*, **8**, 974–982.
- 88) Chow, M.T., Tschopp, J., Moller, A., & Smyth, M.J. (2012) NLRP3 promotes inflammation-induced skin cancer but is dispensable for asbestos-induced mesothelioma. *Immunol. Cell Biol.*, **90**, 983–986.
- 89) Re, S.L., Giordano, G., Yakoub, Y., Devosse, R., Uwambayinema, F., Couillin, I., Ryffel, B., Marbaix, E., Lison, D., & Huaux, F. (2014) Uncoupling between inflammatory and fibrotic responses to silica: Evidence from myd88 knockout mice. *PLoS One*, **9**, e99383.

著者寸描

●中山 勝文（なかやま まさふみ）



立命館大学薬学部教授。博士（医学）。

■略歴 1994年東北大学薬学部卒業。Institute for Systems Biology博士研究員，順天堂大学大学院医学研究科助教，東北大学学際科学フロンティア研究所准教授，JST さきがけ研究者を経て2019年より現職。

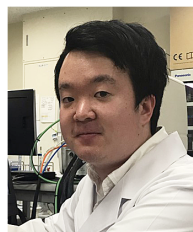
■研究テーマと抱負 細胞の“食べる”という現象に魅力を感じ，貪食細胞の機能

解析を行っている。その研究から薬学系人材養成と創業に繋がりたいと考えている。

■ウェブサイト <https://www.ritsumei.ac.jp/~mnakayam/index.html>

■趣味 適度な運動と食べること。

●山口 慎一郎（やまぐち しんいちろう）



立命館大学大学院薬学研究科博士課程1年。

■略歴 2021年立命館大学薬学部卒業。同大学院薬学研究科修士課程を経て2023年4月より博士課程在学。

■研究テーマと抱負 カーボンナノチューブなど環境微粒子の生体応答認識機構の解明を行っている。現在の研究テーマの論文化を目指している。

■ウェブサイト <https://www.ritsumei.ac.jp/~mnakayam/index.html>

■趣味 アイドルのファン活動。