

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	伊藤 美菜子
主 論 文 題 名				
Bruton's tyrosine kinase is essential for NLRP3 inflammasome activation and contributes to ischemic brain injury (ブルトン型チロシンキナーゼがNLRP3インフラマソームの活性化に重要であり、脳虚血障害に寄与する)				
(内容の要旨)				
<p>近年、脳梗塞後の過剰な炎症が神経細胞死や梗塞領域の拡大に寄与することが明らかとなってきた。脳虚血再還流によりマイクログリアやアストロサイトおよび浸潤マクロファージは様々なサイトカインやケモカインを産生する。その中でもインターロイキン1β (Interleukin-1β:IL-1β) の増加は血液脳関門の破綻や他の炎症細胞の浸潤を誘導し、神経学的予後を悪化させることが報告されている。IL-1βの活性化にはインフラマソームによるプロセッシングが必要であり、脳虚血障害時ではNLRP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3) インフラマソームが関与することが報告されている。NLRP3 インフラマソームは痛風、動脈硬化、ウイルス・細菌感染等においても尿酸結晶、アデノシン三リン酸、イオノフォア、活性酸素などの様々な刺激で活性化されることが知られており、インフラマソーム活性化を阻害する新規薬剤が最近注目されている。</p> <p>私は阻害剤スクリーニングの過程で非受容型チロシンキナーゼであるBTK (Bruton's tyrosine kinase) がNLRP3インフラマソームの活性化に重要な役割を果たすことを見出した。BTK阻害剤はNLRP3やASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a carboxy-terminal CARD) の重合を阻害し、その結果caspase-1の活性化やIL-1βのプロセッシング、放出が抑制されることを明らかにした。さらにマウスを用いて脳虚血障害へのBTK阻害剤ibrutinibの効果を検討したところ、ibrutinib投与により脳梗塞領域の減少・神経症状の改善が認められた。また、実際に脳組織中のIL-1β放出はibrutinib投与によって抑制された。脳虚血障害時でも、BTK阻害剤がインフラマソーム活性化、IL-1β放出を抑制することにより脳梗塞の予後を改善すると考えられた。</p> <p>ibrutinibは、慢性リンパ性白血病やマンツル細胞リンパ腫の治療薬として米国で承認された薬で、関節リウマチや自己免疫疾患の治療薬としても期待されており、脳虚血後の神経障害の改善にも有効である可能性が示唆された。</p>				