

I. 疾患特異的 iPS の基礎

2. iPS 細胞を用いた CINCA 症候群 / NOMID における骨軟骨病変の病態解析

Understanding the pathology of the arthropathy in CINCA/NOMID by using iPS cells technology

横山 宏司¹・中川 権史²

Koji Yokoyama

Kenji Nakagawa

1. 日本赤十字社和歌山医療センター小児科部
2. 京都大学医学部附属病院小児科

梅田 雄嗣²・西小森隆太²・平家 俊男²

Katsutsugu Umeda

Ryuta Nishikomori

Toshio Heike

(准教授)

(教授)

Summary

CINCA 症候群 /NOMID の抗 IL-1 治療は、全身炎症を速やかに改善するが関節症に対しては効果不十分である。同関節症は成長軟骨板の異常であり、患者検体を用いた解析は倫理的に困難である。今回、体細胞モザイク患者より、NLRP3 変異陽性および陰性 iPS 細胞を樹立、その軟骨分化により同関節症の病態再現を試みた。NLRP3 変異陽性 iPS 細胞由来軟骨は同陰性 iPS 細胞由来軟骨より大きく、軟骨分化主要制御遺伝子 SOX9 の発現亢進、細胞外マトリックス産生増加が観察された。軟骨内骨化の課程を解析するため免疫不全症マウスに軟骨塊を異種移植したところ、NLRP3 変異陽性軟骨ではより大きく、カルシウム沈着部位と残存軟骨が不均一に分布する組織が得られた。これらの結果は、iPS 細胞により CINCA 症候群 /NOMID の関節症の病態の少なくとも一部を再現し、倫理的に入手困難な組織に対して iPS 細胞技術の有用性を示した。

Key Words

CINCA 症候群, NOMID, 軟骨分化, NLRP3, 自己炎症性症候群, iPS 細胞

CINCA 症候群 /NOMID (Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome, Neonatal-onset multisystem inflammatory disease ; CINCA/NOMID) は炎症性サイトカインである IL-1 β の活性化を制御する NLRP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3) の機能獲得型変異により発症する常染色体優性遺伝疾患である¹⁾。CINCA/NOMID の臨床症状は、乳児早期から認める発熱等の炎症、蕁麻疹様の発疹、無菌性髄膜炎・感音性難聴などの中枢神経症状、関節症である。なかでも関節症は CINCA/NOMID に特異性が高く、長管骨の骨管端部中心に巨大な腫瘤が生じて関節症を引き起こす(図 1B)²⁾。

NLRP3 遺伝子は単球・マクロ

ファージを中心とした血球系の細胞と軟骨細胞に発現している³⁾。単球・マクロファージにおいては、NLRP3 は刺激を受けて NLRP3 インフラマソームという蛋白複合体を形成し、pro IL-1 β を IL-1 β に変化させ炎症反応を惹起する(図 2)⁴⁾⁻⁶⁾。CINCA/NOMID の分子機序は、変異型 NLRP3 が活性化となり刺激非依存的に NLRP3 インフラマソームを活性化、IL-1 β の産生亢進が生じると推定されている。実際、臨床現場での抗 IL-1 治療が CINCA/NOMID の炎症を劇的に改善させたことから、この分子機序の妥当性が証明された(図 1A)⁷⁾⁻⁹⁾。

一方、骨幹端部過形成は抗 IL-1 治療に抵抗性であることも明らかになった¹⁰⁾。CINCA/NOMID の関節症を観

◆メモランダム◆

iPS 細胞技術は高い注目をあびている。器官再生・臓器再生といった、いわゆる再生医療への期待が高まる一方で、安全性に対する不安の声も絶えない。今回われわれが示した疾患モデリングや創薬への iPS 細胞技術の応用には派手さはないが、実践可能なアイデアとして今後も引き続き継続されるべき領域と考える。

Surgery Frontier 22(2) : 18-23, 2015