

課題番号	LS107
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)  
実施状況報告書(平成 23 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	自然炎症により生活習慣病の分子基盤:インフラマソームを介したストレス誘導性炎症仮説の解明
研究機関・ 部局・職名	自治医科大学 ・ 医学部 ・ 教授
氏名	高橋 将文

1. 当該年度の研究目的

インフラマソームと呼ばれる細胞内のシグナル分子複合体が心血管疾患における無菌性炎症反応において重要であるとの手がかりを得ていることから、本研究では生活習慣病や心血管病を引き起こすストレスがどのようにして炎症反応を惹起するのかをインフラマソームを中心に解析し、これらストレスから炎症反応に至るその感知機構（“ストレス誘導性炎症仮説”）の解明と、インフラマソーム制御による局所炎症カスケードの最上流でコントロールする治療法の開発を目的に研究を展開する。また、インフラマソーム構成分子の一塩基遺伝子多型（SNP）を解析し、臨床応用可能な新たな生活習慣病の危険因子（分子診断マーカー）の同定を目指す。特に、当該年度には、生活習慣病・心血管病マウスモデルを作成し、これらの病態におけるインフラマソームの関与の検討とともに、インフラマソーム制御による治療あるいは増悪効果の検証、およびインフラマソーム活性化の分子機序の解明を目的に研究を行う。また、疾患モデルマウスとのダブル遺伝子改変マウスの作成や活性化責任細胞の同定のため、組織特異的遺伝子改変マウスの作成を進める。さらに、臨床検体の収集により検体数の増加を図り、SNP 解析による生活習慣病パラメーターとの関連解析も進める。

2. 研究の実施状況

腹部大動脈瘤や脂肪肝、メタボリック症候群モデルマウスでは、血管や肝臓、脂肪組織といった責任組織で炎症細胞の浸潤を伴っており、インフラマソームが著明に活性化していることを明らかとした。これらの疾患モデルでは、炎症細胞の中でも特に、マクロファージにおけるインフラマソーム活性化を介して炎症反応が誘導されていた。また、インフラマソーム遺伝子改変（構成分子の欠損）マウスでは、炎症反応が減少するとともに、病態も改善され、インフラマソームの構成分子がその治療標的になり得ることが示唆された。さらに現在、インフラマソーム構成分子の組織・細胞特異的欠損マウスを作成中であり、これを解析することによって、より詳細なインフラマソーム活性化の分子機序が明らかとなることが期待される。一方、無菌性炎症に関わるインフラマソームは NLRP3、ASC、caspase-1 で複合体が構成

様式19 別紙1

されるが、動脈硬化モデルにおいては、caspase-1 欠損で病態が改善するにもかかわらず、ASC 欠損では不変あるいは増悪することから、インフラマソーム構成分子による独自の機能の可能性が示唆され、ASC 独自のインフラマソーム非依存性作用についても検討を進めている。また、インフラマソーム活性化には酸化ストレスが重要であることをすでに報告していたが、マクロファージのミトコンドリアで産生される活性酸素を介していることを新たに明らかとした。さらに、自治医大・健診センター受診者 3013 名（平均年齢 51.7 歳・インフォームドコンセント取得）から末梢血ゲノム DNA を得て、内臓脂肪蓄積等の生活習慣病パラメーターとの関連を解析した結果、NLRP3 の SNP と高血圧において有意な相関を認めており、高血圧の発症機序にもインフラマソームが関わっている可能性が示されている。

3. 研究発表等

雑誌論文	(掲載済み一査読有り) 計 15 件
計 23 件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, Kashima Y, Usui F, Morimoto H, Izawa A, Takahashi Y, Masumoto J, Koyama J, Hongo M, Noda T, Nakayama J, Sagara J, Taniguchi S, Ikeda U. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia-reperfusion injury. <i>Circulation</i> 123: 594-604, 2011</li> <li>2. Hata T, Takahashi M, Hida S, Kawaguchi M, Kashima Y, Usui F, Morimoto, Nishiyama A, Izawa A, Koyama J, Iwakura Y, Taki S, Ikeda U. Critical role of Th17 cells in inflammation and neovascularization after ischemia. <i>Cardiovasc Res</i> 90: 364-372, 2011</li> <li>3. Takahashi M. Role of the inflammasome in myocardial infarction. <i>Trends Cardiovasc Med</i> 21:37-41, 2012</li> <li>4. Usui F, Kimura H, Ohshiro T, Tatsumi K, Kawashima A, Nishiyama A, Iwakura Y, Ishibashi S, Takahashi M. Interleukin-17 deficiency reduced vascular inflammation and development of atherosclerosis in western diet-induced ApoE-deficient mice. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 420:72-77, 2012</li> <li>5. Takeda S, Chinda J, Murakami T, Numata A, Iwazu Y, Akimoto T, Hamano Y, Muto S, Takahashi M, Kusano E. Development of features of glomerulopathy in tumor-bearing rats: a potential model for paraneoplastic glomerulopathy. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 27: 1786-1792, 2012</li> <li>6. Kobayashi M, Morita T, Chunn NAL, Matsui A, Takahashi M, Murakami T. Effect of host immunity on metastatic potential in renal cell carcinoma: the assessment of optimal in vivo models to study metastatic behavior of renal cells. <i>Tumor Biol</i> 33: 551-559, 2012</li> <li>7. Hosoya A, Hiraga T, Ninomiya T, Yukita S, Yoshiba K, Yoshiba N, Takahashi M, Ito S, Nakamura H. Thy-1 positive cells in the subodontoblastic layer possess high potential to differentiate into hard tissue-forming cells. <i>Histochem Cell Biol</i> 137: 733-742, 2012</li> <li>8. Motoki H, Koyama J, Nakazawa H, Aizawa K, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y,</li> </ol>

	<p>Kumazaki S, Takahashi M, Ikeda U. Torsion analysis in the early detection of anthracycline-mediated cardiomyopathy. <i>Eur Heart J Cardiovasc Imaging</i> 13: 95-103, 2012</p> <p>9. Akita S, Kubota K, Kobayashi A, Misawa R, Shimizu A, Nakata T, Yokoyama T, Takahashi M, Miyagawa S. Role of bone marrow cells in the development of pancreatic fibrosis in a rat model of pancreatitis induced by choline-deficient/ethionone-supplemented diet. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 420: 743-749, 2012</p> <p>10. Motoki H, Koyama J, Tomita T, Aizawa K, Kasai H, Koshikawa M, Izawa A, Kumazaki S, Takahashi M, Ikeda U. Transient pseudorestrictive pattern of transmitral flow velocity curve in patients with paroxysmal atrial fibrillation. <i>Echocardiology</i> 28: 289-297, 2011</p> <p>11. Yamaguchi A, Murakami T, Takahashi M, Kobayashi E, Sugawara Y. Luminescence imaging of regenerating free bone graft in rats. <i>Plast Reconstr Surg</i> 127: 78-87, 2011</p> <p>12. Takahashi S, Ito T, Zenimaru Y, Suzuki J, Miyamori I, Takahashi M, Takahashi M, Ishida T, Ishida T, Hirata K, Yamamoto T, Iwasaki T, Hattori H, Shiomi M. Species differences of macrophage very low-density lipoprotein (VLDL) receptor protein expression. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 407: 656-662, 2011</p> <p>13. Kinugawa S, Tojo A, Sakai T, Tsumura H, Takahashi M, Hirata Y, Fujita T. Selective albuminuria via podocyte albumin transport in puromycin nephritic rats is attenuated by an inhibitor of NADPH oxidase. <i>Kidney Int</i> 80:1328-1338, 2011</p> <p>14. Sekine H, Shimizu T, Dobashi I, Matsuura K, Hagiwara N, Takahashi M, Kobayashi E, Yamato M, Okano T. Cardiac cell sheet transplantation improves damaged heart function via superior cell survival in comparison with dissociated cell injection. <i>Tissue Eng</i> 17: 2973-2980, 2011</p> <p>15. Ise M, Ise H, Shiba Y, Kobayashi S, Goto M, Takahashi M, Akaike T, Ikeda U. Targeting N-acetylglucosamine-bearing polymer-coated liposomes to vascular smooth muscle cells. <i>J Artif Organ</i> 14: 301-309, 2011</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計4件</p> <p>1. 高橋将文. 炎症性サイトカイン. 炎症と動脈硬化: 基礎・臨床研究の最新動向. 日本臨床 69: 30-33, 2011</p> <p>2. 高橋将文. 血管と炎症. <i>Angiotensin Research</i> 8: 12-16, 2011</p> <p>3. 高橋将文. ケモカインとマクロファージ. <i>The Lipid</i> 22: 48-52, 2011</p> <p>4. 村上孝, 高橋将文. 動物モデルの最新治療: イメージング技術と分子標的治療. がん分子標的治療 9: 234-243, 2011</p> <p>(未掲載) 計4件</p> <p>1. Takahashi M. Adipose tissue: an alternative source for therapeutic angiogenesis. <i>Circ J</i> (in</p>
--	---

	<p>press)</p> <p>2. Okano T, Wakitani S, Okabe T, Takahashi M, Koike T, Nakamura H. Nucleated cells circulating in the peripheral blood contribute to the repair of osteochondral defects in the early phase of healing. <i>J Tissue Eng Reg Med</i> (in press)</p> <p>3. Takahashi M. Role of the inflammasome in vascular injury and atherosclerosis. <i>Inflammation and Regeneration</i> (in press)</p> <p>4. 高橋将文. 心血管病の無菌性炎症とインフラマソーム. 実験医学 (印刷中)</p>
<p>会議発表 計 16 件</p>	<p>専門家向け 計 16 件</p> <p>【国際学会】</p> <p>1. Takahashi M, Kawaguchi M, Usui F, Kimura H, Taniguchi J, Ikeda U. The Inflammasome is involved in myocardial ischemia-reperfusion injury. <i>American Heart Association Basic Cardiovascular Sciences (BCVS) 2011 Scientific Sessions</i> New Orleans (USA), July 18-21, 2011</p> <p>2. Kashima Y, Takahashi M, Hata T, Kawaguchi M, Izawa A, Itano N, Kimata K, Ikeda U. Specific overexpression of hyaluronan in vascular smooth muscle cells augments neointimal formation after vascular injury in mice. <i>American Heart Association Scientific Sessions 2011, Orlando (USA)</i>, Nov. 12-16, 2011,</p> <p>【国内学会】</p> <p>1. 高橋将文、臼井文武、木村博昭、谷口俊一郎. 心血管疾患におけるインフラマソームを介した自然免疫の役割. 第 32 回 日本炎症・再生医学会 (京都) 2011 年 6 月 1-3 日</p> <p>2. 木村博昭、鈴木幸一、臼井文武、Noel Rose、Patrizio Caturegli、高橋将文. 慢性甲状腺炎における免疫プロテアソームの役割. 第 32 回 日本炎症・再生医学会 (京都) 2011 年 6 月 1-3 日</p> <p>3. 臼井文武、木村博昭、岩倉洋一郎、高橋将文. 動脈硬化の形成における IL-17 の役割. 第 32 回 日本炎症・再生医学会 (京都) 2011 年 6 月 1-3 日</p> <p>4. Kashima Y, Takahashi M, Hata T, Kawaguchi M, Izawa A, Itano N, Kimata K, Ikeda U. Specific overexpression of hyaluronan in vascular smooth muscle cells augments neointimal formation after vascular injury in mice. 第 75 回 日本循環器学会総会・学術集会 (横浜) 2011 年 8 月 3-4 日</p> <p>5. 高橋 将文. 心血管疾患における新規自己炎症経路インフラマソーム. 第 32 回 日本肥満学会 (淡路) 2011 年 9 月 23 日-24 日</p> <p>6. 臼井文武、木村博昭、岩倉洋一郎、高橋将文. 動脈硬化の形成における IL-17 の役割. 第 32 回 日本肥満学会 (淡路) 2011 年 9 月 23-24 日</p> <p>7. 臼井文武、木村博昭、谷口俊一郎、高橋将文. 動脈硬化の形成におけるインフラマソームの役割. 第 32 回 日本肥満学会 (淡路) 2011 年 9 月 23-24 日</p> <p>【講演会・研究会】</p> <p>1. 高橋将文. 心血管疾患におけるインフラマソームの役割. 第 3 回 Cardiovascular Research Frontier 研究会 (東京) 特別講演 2011 年 2 月 26 日</p> <p>2. 高橋将文. 心血管疾患におけるインフラマソームを介した自然免疫の役割. 第 209 回 川崎医学会講演会 (岡山) 講演 2011 年 7 月 1 日</p>

様式19 別紙1

	<p>3. 白井文武、高橋将文. 動脈硬化および大動脈瘤形成におけるインフラマソームの役割. 第4回 大動脈瘤分子病態研究会 (久留米) 2011年8月25日</p> <p>4. 高橋将文. 感染の関与しない心血管病ではどのようにして炎症が起こるのだろうか? 第12回 関東心・血管フォーラム (東京) 講演 2011年10月15日</p> <p>5. 高橋将文. 心虚血再灌流傷害における炎症反応の惹起機序. 第1回 心血管 Translational 研究会 (福島) 講演 2011年10月22日</p> <p>6. 高橋将文. 動脈硬化を基盤とした大動脈瘤形成におけるインフラマソームの役割. アンチエイジングフェスタ 2011 (大阪) 講演 2011年12月2-3日</p> <p>7. 高橋将文. 心血管疾患におけるインフラマソームの役割. Advans 研究会 2011 (名古屋) 講演 2011年12月17日</p> <p>一般向け 計0件</p>
<p>図書 計0件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>(1) 自治医科大学分子病態治療研究センター バイオイメージング研究部 (<a href="http://www.jichi.ac.jp/bioimaging/index.html">http://www.jichi.ac.jp/bioimaging/index.html</a>)</p> <p>(2) 自治医科大学 ニュース&amp;トピックス新着情報 (2012年5月12日) (<a href="http://www.jichi.ac.jp/">http://www.jichi.ac.jp/</a>)</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>「心臓と血管に関する病気」との標題で、平成23年10月6日に栃木県下野市国分寺中学校において中学2年生162名を対象に開催した。内容は、心臓や血管の構造、どうして心血管病になるのか、心血管病の一般的な治療と最先端治療、さらには、生徒どうしでお互いに血圧測定をする体験学習であった。終了後のアンケートでは、理解できた(87%)、わかりやすかった(99%)、研究への興味がわいた(90%)、進路の参考になった(81%)と非常に好評であった。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計0件</p>	

様式19 別紙1

その他	
-----	--

4. その他特記事項

平成 23 年に米科学雑誌 Circulation 誌に発表した論文が、同誌における 2011 年ベスト基礎科学論文賞 (Circulation' s Best Paper Award of Basic Science) に選出された。

## 実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

## 1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	112,000,000	54,550,000	0	57,450,000	0
間接経費	33,600,000	16,365,000	0	17,235,000	0
合計	145,600,000	70,915,000	0	74,685,000	0

## 2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未取利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	54,451,300	0	0	54,451,300	54,025,935	425,365	0
間接経費	16,335,000	0	0	16,335,000	9,872,993	6,462,007	0
合計	70,786,300	0	0	70,786,300	63,898,928	6,887,372	0

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	31,011,489	共焦点レーザー走査型顕微鏡、超低温フリーザー、個別型換気式動物飼育装置、実験試薬等
旅費	852,640	研究成果発表旅費(ニューオリンズ、オーラント)等
謝金・人件費等	9,516,735	ポストドクター、アルバイト人件費
その他	12,645,071	コンデイショナルロックアウトマウス作製等
直接経費計	54,025,935	
間接経費計	9,872,993	
合計	63,898,928	

## 4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
共焦点レーザー走査型顕微鏡	FV10iLIVタイプセット オリンパス株	1	15,120,000	15,120,000	2011/9/28	自治医科大学
超低温フリーザー	MDF-1156ATN 三洋電機株	1	2,898,000	2,898,000	2012/2/16	自治医科大学
個別型換気式動物飼育装置	KN-726-HD 株夏目製作所	1	7,455,000	7,455,000	2012/3/1	自治医科大学