

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 24 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	自然炎症による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、生活習慣病や心血管病を含む様々な病態モデルでの解析を詳細に行い、インフラマソーム活性化の分子機序の解明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製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製を継続する。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**

腹部大動脈瘤やメタボリック症候群に伴う脂肪肝、慢性腎臓病、肝虚血再灌流傷害、深部静脈血栓症等のモデルにおけるインフラマソームの関与を明らかとした。特に、腹部大動脈瘤では外膜に浸潤するミトコンドリア由来酸化ストレスがインフラマソームを活性化してその発症に関与すること、動脈硬化における血管石灰化による炎症がリン酸カルシウム結晶によるインフラマソーム活性化を介していること、慢性腎臓病モデルでのインフラマソーム活性化の責任細胞が集合管上皮細胞であることなどを明らかとした。一方、興味深いことに、インフラマソーム構成分子それぞれの遺伝子（NLRP3、ASC、Caspase-1）欠損マウス間で病態モデルによる表現型の違いがあることを見出した。特に、肝虚血再灌流傷害ではNLRP3がインフラマソーム非依存的に病態へ寄与していること、静脈血栓モデルではASCがインフラマソーム非依存性に血小板活性化を制御していることを観察している。また、組織特異的遺伝子改変マウスとして、

## 様式19 別紙1

NLRP3-flox マウスと Casp1-flox マウスの作製に成功し、C57BL/6 マウスへの戻し交配および組織特異的遺伝子欠損マウスの作製を進めている。一方、ASC-flox マウスに関しては、残念ながら十分に機能する個体を得られず、再作製を開始した。自治医大・健診センター受診者 3013 名から得た臨床検体の解析では、メタボリック症候群および脂肪肝と関連するいくつかの候補遺伝子を同定した。これら遺伝子は直接的なインフラマソーム構成遺伝子ではなかったが、内臓脂肪蓄積レベルと TRIB2 遺伝子の SNP が関連すること、脂肪肝では TRIB1 遺伝子の下流に存在する SNP が関連することを見出した。

### 3. 研究発表等

雑誌論文	(掲載済み一査読有り) 計 14 件
計 22 件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Usui F, Shirasuna K, Kimura H, Tatsumi K, Kawashima A, Karasawa T, Hida S, Sagara J, Taniguchi S, Takahashi M. Critical role of caspase-1 in vascular inflammation and development of atherosclerosis in western diet-fed apolipoprotein E-deficient Mice. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 425:162-168, 2012</li> <li>2. Kashima Y, Takahashi M, Shiba Y, Itano N, Izawa A, Koyama J, Nakayama J, Sagara J, Taniguchi S, Kimata K, Ikeda U. Critical role of hyaluronan in neointimal formation after vascular injury. <i>PLoS One</i> 8: e58760, 2013</li> <li>3. 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>4. Matsui A, Yokoo H, Negishi Y, Endo-Takahashi Y, Chun N, Kadouchi I, Suzuki R, Maruyama K, Aramaki Y, Semba K, Kobayashi E, Takahashi M, Murakami T. CXCL17 expression by tumor cells recruits CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>high</sup>F4/80<sup>-</sup> cells and promotes tumor progression. <i>PLoS One</i> 7: 44080 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. Hosoya A, Hiraga T, Ninomiya T, Yukita A, Yoshida K, Yoshida 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>7. Motoki H, Koyama J, Nakazawa H, Aizawa K, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, 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</li> <li>8. 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</li> <li>9. 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> </ol>

	<p>10. Takahashi M. Adipose tissue: an alternative source for therapeutic angiogenesis. <i>Circ J</i> 76:1597-1598, 2012</p> <p>11. Hosoya A, Yukita A, Yoshiba K, Yoshiba N, Takahashi M, Nakamura H. Two distinct processes of bone-like tissue formation by dental pulp cells after tooth transplantation. <i>J Histochem Cytochem</i> 60: 861-873, 2012</p> <p>12. Kasai H, Kashima Y, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Koyama J, Takahashi M, Yoshio T, Yazaki Y, Higuchi M, Ikeda U. Immunoabsorption therapy reduces oxidative stress in patients with dilated cardiomyopathy. <i>World J Cardiovasc Dis</i> 2: 305-312, 2012</p> <p>13. Tezuka Y, Endo S, Matsui A, Sato A, Sato K, Semba K, Takahashi M, Murakami T. Potential anti-tumor effect of IFN-<math>\gamma</math> against human lung cancer cells. <i>Lung Cancer</i> 78: 185-192, 2012</p> <p>14. Takahashi M. Role of the inflammasome in vascular injury and atherosclerosis. <i>Inflammation and Regeneration</i> 32:112-118, 2012 (掲載済み一査読無し) 計 4 件</p> <p>1. 高橋将文:インフラマソームを介した無菌性炎症と心血管病. 実験医学 30: 1750-1755, 2012</p> <p>2. 高橋将文:新血管系の慢性炎症:心筋梗塞. BIO Clinica (別冊) 1: 27-32, 2012</p> <p>3. 高橋将文:動脈硬化と炎症:インフラマソーム. 動脈硬化予防 11: 31-35, 2012</p> <p>4. 高橋将文:血管での慢性炎症の分子機序を知る. Vascular Medicine 9: 23-28, 2013 (未掲載) 計 4 件</p> <p>1. Ninomiya T, Hiraga T, Hosoya A, Ohnuma K, Ito Y, Takahashi M, Ito S, Asashima M, Nakamura H. Enhanced bone-forming activity of side population cells in the periodontal ligament. <i>Cell Transplant</i> (in press)</p> <p>2. Inoue Y, Yasuda Y, Takahashi M. Role of the inflammasome in inflammatory responses and subsequent injury after hepatic ischemia-reperfusion injury. <i>Hepatology</i> (in press)</p> <p>3. 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>4. Takahashi M. Role of innate immune system in inflammation and cardiac remodeling after myocardial infarction. <i>Curr Vascular Pharm</i> (in press)</p>
<p>会議発表 計 25 件</p>	<p>専門家向け 計 25 件</p> <p>【国際学会】</p> <p>1. Kashima Y, Takahashi M, Shiba Y, Itano N, Kitama K, Izawa A, Ikeda U: Critical role of hyaluronan in neointimal formation after vascular injury in mice. <i>AHA Science Sessions 2012</i>, Nov.3-7, 2012, Los Angeles (USA)</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. 心虚血再灌流傷害におけるインフラマソームを介した自然炎症の役割. 第49回日本臨床分子医学会学術集会 (京都市) 2012年4月13日-14日</p> <p>2. 臼井文武、木村博昭、谷口俊一郎、高橋将文. 腹部大動脈瘤形成におけるインフラマソームを介した自然炎症の役割. 第49回日本臨床分子医学会学術集会 (京都市) 2012年4月13日-14日</p> <p>3. 高橋将文. 心血管疾患における自己炎症の役割. 第33回日本炎症・再生医学会 (福岡市) 2012年7月5日-6日</p>

4. 臼井文武、木村博昭、白砂孔明、谷口俊一郎、高橋将文. 腹部動脈瘤の形成におけるインフラマソームの役割. 第33回日本炎症・再生医学会（福岡市）2012年7月5日-6日
  5. 高橋将文. インフラマソームを介した無菌性炎症と心血管病. 第40回日本臨床免疫学会総会（東京）2012年9月27日
  6. 高橋将文、臼井文武、白砂孔明、木村博昭. 動脈硬化形成および血管炎症におけるカスパーゼ-1の役割. 脳心血管抗加齢研究会 2012（大阪）2012年11月17-18日
  7. 臼井文武、木村博昭、白砂孔明、谷口俊一郎、高橋将文. 腹部動脈瘤形成におけるインフラマソームの役割の解明. 第16回日本心血管内分泌代謝学会学術総会（東京）2012年11月23-24日
  8. 木村博昭、岩間信太郎、鈴木幸一、高橋将文、Patrizio Caturegli. 甲状腺特異的IFN $\gamma$ トランスジェニックマウスのHurthle細胞の出現と甲状腺機能低下は相関する. 第55回日本甲状腺学会（福岡）2012年11月29日-12月1日
  9. 高橋将文. 生活習慣病における無菌性炎症とインフラマソーム. 第13回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会（宇都宮）2012年12月14日
  10. 高橋将文. 心血管疾患における無菌性炎症とインフラマソーム. 第42回日本心臓血管作動物質学会（奈良）2013年2月8-9日
- 【講演会・研究会】
1. 高橋将文. 心血管疾患における新規自然炎症経路であるインフラマソームの役割. 講演 第72回 仙台心臓血管研究会（仙台）2012年5月23日
  2. 高橋将文. 感染の関与しない心血管病でなぜ炎症が起こるのだろうか？ 講演 The 5th Atherosclerosis & Cardiovascular Research Conference（東京）2012年5月26日
  3. 高橋将文. 感染の関与しない心血管病でなぜ炎症が起こるのだろうか？ 講演 The 5th Multiple Risk Investigators Conference（東京）2012年7月14日
  4. 高橋将文. 心血管病における無菌性炎症とインフラマソーム. 講演 第5回臨床研究フォーラム（静岡）2012年8月3-4日
  5. 高橋将文. 心血管病における無菌性炎症とインフラマソーム. 講演 東京慈恵会医科大学研究セミナー（東京）2012年9月27日
  6. Takahashi M. The Inflammasome and cardiovascular diseases. The 9th Nikko International Symposium 2012 Understanding Complex Network Systems in Disease Biology. Jichi Medical University, Tochigi, October 12, 2012
  7. 高橋将文. 心血管病における無菌性炎症とインフラマソーム. 講演 第20回北海道カルディアックセミナー（札幌）2012年10月20日
  8. 高橋将文. 心血管病における無菌性炎症とインフラマソーム. 講演 第1回 つくば免疫炎症と脂質代謝セミナー2012（茨城県つくば市）2012年11月16日
  9. 高橋将文. 演題名 心血管病における無菌性炎症とインフラマソーム. 講演 VASCULAR CONFERENCE（東京）2013年1月17日
  10. 高橋将文. 心血管病における無菌性炎症とインフラマソーム. 講演 第1回 Cutting Edge Forum for Vascular Complications（千葉）2013年1月23日
  11. 高橋将文. 心血管病における無菌性炎症とインフラマソーム. 講演 第8回 Hypertension Round Table Conference（東京）2013年1月25日
  12. 高橋将文. 心血管病の新たなキープレイヤーとしてのインフラマソーム. 講演 第

様式19 別紙1

	<p>55回東京脂質代謝研究会（東京）2013年2月22日</p> <p>13. 高橋将文. Role of the inflammasome in cardiovascular disease. 講演 第2回御茶ノ水動脈硬化フォーラム（東京）2013年2月23日</p> <p>14. 高橋将文. 心血管病における無菌性炎症とインフラマソーム. 講演 代謝・内分泌セミナー（福井）2013年3月1日</p> <p>一般向け 計0件</p>
<p>図書</p> <p>計2件</p>	<p>1. 高橋将文：血管再生療法. 「病気と薬パーフェクトブック 2012」（監修・編集：横田千津子、池田宇一、大越教夫）1565-1567頁、南山堂（東京）2012</p> <p>2. 高橋将文：動脈硬化におけるインフラマソームの役割. 「Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2013」（編集：寺内康夫、伊藤裕、石橋俊）106-111頁、中外医学社（東京）2013</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</p> <p>（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 炎症・免疫研究部 (<a href="http://www.jichi.ac.jp/bioimaging/index.html">http://www.jichi.ac.jp/bioimaging/index.html</a>)</p> <p>(<a href="http://www.jichi.ac.jp/inflammation/index.html">http://www.jichi.ac.jp/inflammation/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） (<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>「メタボと心臓・血管病」との標題で、平成24年11月21日に栃木県立石橋高等学校において高校2年生153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脈拍測定をする体験学習を行った。終了後のアンケートでは、理解できた（95%）、わかりやすかった（98%）、研究への興味がわいた（75%）、進路の参考になった（73%）と非常に好評であった。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載</p> <p>計0件</p> <p>その他</p>	

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、2012年11月に米国ロサンゼルスで開催されたAmerican Heart Association Scientific Sessionsにおいて表彰を受けた。

## 実施状況報告書(平成24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	37,850,000	19,600,000	0
間接経費	33,600,000	16,365,000	11,355,000	5,880,000	0
合計	145,600,000	70,915,000	49,205,000	25,480,000	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 (未収利息を除 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	425,365	37,850,000	0	38,275,365	31,583,096	6,692,269	0
間接経費	6,462,007	11,355,000	0	17,817,007	8,213,596	9,603,411	0
合計	6,887,372	49,205,000	0	56,092,372	39,796,692	16,295,680	0

## 3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	8,358,121	全自動ティッシュプロセッサ、実体顕微鏡 等
旅費	438,190	研究成果発表旅費(AHA,日本循環器学会) 等
謝金・人件費等	15,031,263	博士研究員・アルバイト人件費
その他	7,755,522	遺伝子改変動物作成費、動物飼育管理費 等
直接経費計	31,583,096	
間接経費計	8,213,596	
合計	39,796,692	

## 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
全自動ティッシュ プロセッサ	ライカTP1020/B1/FC/VA	1	3,895,500	3,895,500	2012/8/30	自治医科大学
				0		
				0		