

**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 25 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 SNP 解析による生活習慣病パラメーターとの関連解析を行う。

### 2. 研究の実施状況

腹部大動脈瘤や肝虚血再灌流障害、慢性腎臓病、急性腎不全、ナノシリカ粒子による妊娠合併症、深部静脈血栓症等の疾患モデルにおけるインフラマソームの関与、およびその活性化機序を明らかとした。興味深いことに、病態モデルによってはインフラマソーム構成分子欠損マウスで表現型が異なることを見出し、NLRP3 や ASC による新たなインフラマソーム非依存性調節機構の存在を明らかとした。また、内因性阻害分子である COP 分子群の解析やインフラマソームに結合する新規調節分子の同定を行った。特に、今回同定された調節分子は、全く新しい機序でインフラマソーム活性を制御していると考えられ、現在も解析を進めている。一方、組織特異的遺伝子改変マウスとして、NLRP3、ASC、Casp1、それぞれの 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

様式19 別紙1

を進めており、一部病態解析を開始したところである。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相関するいくつかの候補遺伝子を同定した。これら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 が関連することを明らかとした。

3. 研究発表等

雑誌論文	(掲載済み一査読有り) 計 12 件
計 19 件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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>2. Takahashi M. NLRP3 in myocardial ischemia-reperfusion injury: Inflammasome- dependent or -independent role in different cell types. <i>Cardiovasc Res</i> 99: 4-5, 2013</li> <li>3. Inoue Y, Yasuda Y, Takahashi M. Role of the inflammasome in inflammatory responses and subsequent injury after hepatic ischemia-reperfusion injury. <i>Hepatology</i> 58: 2212, 2013</li> <li>4. Koyama J, Minamisawa A, Aizawa K, Kasai H, Koshikawa M, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Kumazaki S, Takahashi M, Ikeda U. Peak systolic velocity of pulmonary venous flow and peak systolic mitral annular velocity are independent predictors of left ventricular global longitudinal strain in patients with cardiomyopathy. <i>Int J Cardiol</i> 168: 5462-5464, 2013</li> <li>5. 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> 2013 Feb 5 [Epub ahead of print]</li> <li>6. Takahashi M. Role of innate immune system in inflammation and cardiac remodeling after myocardial infarction. <i>Curr Vascular Pharm</i> 2013 Apr 29 [Epub ahead of print]</li> <li>7. Ishizuka Y, Nakayama K, Ogawa A, Makishima S, Boonvist S, Hirao A, Iwasaki Y, Yada T, Yanagisawa Y, Miyashita H, Takahashi M, Iwamoto S. TRIB1 down-regulates hepatic lipogenesis and glycogenesis via multiple molecular interactions. <i>J Mol Endocrinol</i> 52: 145-158, 2014</li> <li>8. Komada T, Usui F, Shirasuna K, Kawashima A, Kimura H, Karasawa T, Nishimura S, Sagara J, Noda T, Taniguchi S, Muto S, Nagata D, Kusano E, Takahashi M. ASC in renal collecting duct epithelial cells contributes to inflammation and injury after unilateral ureteral obstruction. <i>Am J Pathol</i> 184: 1287-1298, 2014</li> <li>9. Inoue Y, Shirasuna K, Kimura H, Usui F, Kawashima A, Karasawa T, Tago K, Dezaki K, Nishimura S, Sagara J, Noda T, Iwakura Y, Tsutsui H, Taniguchi S, Yanagisawa K, Yada T, Yasuda Y, Takahashi M. NLRP3 regulates neutrophil function and contributes to hepatic ischemia-reperfusion injury independently of inflammasomes. <i>J Immunol</i> 192: 4342-4351, 2014</li> <li>10. Takahashi M. NLRP3 inflammasome as a novel player in myocardial infarction. <i>Int Heart J</i> 55: 101-105, 2014</li> <li>11. 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> 8: 414-420, 2014</li> <li>12. Motoki H, Koyama J, Aizawa K, Koshikawa M, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Kumazaki S, Takahashi M, Ikeda U. Impact of azelnidipine and amlodipine on left ventricular mass and</li> </ol>

	<p>longitudinal function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. <i>Echocardiography</i> 2014 March 20 [Epub ahead of print]</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計2件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 高橋将文：血管での慢性炎症の分子機序を知る. <i>Vascular Medicine</i> 9 : 23-28, 2013</li> <li>2. 高橋将文：無菌性炎症とインフラマソーム. <i>トピックス. Organ Biology</i> 20: 164-165, 2013</li> </ol> <p>(未掲載) 計5件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Takahashi M. Letter regarding article “Targeting interleukin-1 in heart disease”. <i>Circulation</i> (in press)</li> <li>2. 臼井文武、高橋将文：脂質代謝異常と関連疾患：慢性炎症関連因子 ASC. 疾患モデルの作製と利用. LIC 出版 (印刷中)</li> <li>3. 唐澤直義、高橋将文：シグナル伝達を理解するために必要な知識：インフラマソーム. 分子消化器病 (印刷中)</li> <li>4. 井上賢之、高橋将文：敗血症に関する基礎医学の最新知見：炎症. <i>Intesivist</i> (印刷中)</li> <li>5. 小林基、高橋将文：Vascular inflammation とはどのような概念か. 血液内科 (印刷中)</li> </ol>
<p>会議発表 計7件</p>	<p>専門家向け 計7件</p> <p>【国際学会】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Takahashi M. Inflammasomes and sterile inflammation in cardiovascular disease. The30th Annual Meeting of the International Society for Heart Research Japanese Section. Jun 29, 2013, San Diego (USA)</li> <li>2. Komada T, Muto S, Kusano E, Takahashi M. Inflammasome in renal collecting duct cells contributes to inflammation and fibrosis after unilateral ureteral obstruction. American Society of Nephrology KIDNEY WEEK 2013. TH-OR071, November 5-10, 2013, Atlanta (USA)</li> </ol> <p>【国内学会】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 高橋将文. 動脈硬化におけるインフラマソームの役割. (シンポジウム) 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (東京) 2013年7月18-19日</li> <li>2. 高橋将文. インフラマソームと大動脈瘤. (シンポジウム) 第21回日本血管生物医学学会学術集会 (大阪) 2013年9月26-28日</li> <li>3. 駒田 敬則、臼井 文武、白砂 孔明、木村 博昭、川島 晃、唐澤 直義、武藤 重明、草野 英二、高橋 将文. 片側尿管結紮腎における炎症惹起には集合尿細管でのインフラマソーム活性化が寄与する. 第12回自治医大シンポジウム (栃木) 2013年9月5日</li> <li>4. 井上賢之、白砂 孔明、木村 博昭、臼井 文武、川島 晃、唐澤 直義、多胡憲治、出崎克也、柳沢健、矢田俊彦、安田是和、高橋 将文. 自然炎症を介した肝虚血再灌流障害の分子的機序の解明. 第12回自治医大シンポジウム (栃木) 2013年9月5日</li> </ol>

様式19 別紙1

	<p>【講演会・研究会】</p> <p>1. 高橋将文. インフラマソームと循環器疾患. 講演 第14回 Atherosclerosis and Biolipid Conference (大津) 2013年8月3日</p> <p>一般向け 計0件</p>
<p>図書</p> <p>計1件</p>	<p>1. 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</p> <p>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>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</p> <p>(<a href="http://www.jichi.ac.jp/inflammation/index.html">http://www.jichi.ac.jp/inflammation/index.html</a>)</p>
<p>国民との科 学・技術対 話の 実施状況</p>	<p>「体を守る免疫の仕組み」との標題で、平成 25 年 12 月 6 日に栃木県立宇都宮東高等学校において高校 2 年生 48 名 (医療系選択者) を対象に開催した。内容は、免疫の歴史や概念、免疫の関わる病気について解説し、後半ではどうして感染の関わらない心臓病や生活習慣病で炎症が起こるのかとして、本研究課題であるインフラマソームを免疫学のトピックスとして紹介した。終了後のアンケートでは、理解できた (98%)、わかりやすかった (100%)、研究への興味がわいた (94%)、有益だった (100%)、進路の参考になった (98%) と非常に好評であった。特に、時間が短くもっと授業を聞きたかったとの意見が 13% もあったことが印象的であった。</p>
<p>新聞・一般 雑誌等掲載 計0件</p>	
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成25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	92,400,000	19,600,000	0	0
間接経費	33,600,000	27,720,000	5,880,000	0	0
合計	145,600,000	120,120,000	25,480,000	0	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	6,692,269	19,600,000	0	26,292,269	26,292,269	0	0
間接経費	9,603,411	5,880,000	0	15,483,411	15,483,411	0	0
合計	16,295,680	25,480,000	0	41,775,680	41,775,680	0	0

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	14,487,351	バイオアンプ、実験用消耗品 等
旅費	627,245	研究成果発表旅費(海外) 等
謝金・人件費等	6,593,750	博士研究員・アルバイト人件費 等
その他	4,583,923	遺伝子改変動物作成費、動物飼育管理費 等
直接経費計	26,292,269	
間接経費計	15,483,411	
合計	41,775,680	

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