

## 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) 実績報告書

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. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	112,000,000	112,000,000	0	112,000,000	112,000,000	0	0
間接経費	33,600,000	33,600,000	0	33,600,000	33,600,000	0	0
合計	145,600,000	145,600,000	0	145,600,000	145,600,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	98,700	31,011,489	8,358,121	14,487,351	53,955,661
旅費		852,640	438,190	627,245	1,918,075
謝金・人件費等		9,516,735	15,031,263	6,593,750	31,141,748
その他		12,645,071	7,755,522	4,583,923	24,984,516
直接経費計	98,700	54,025,935	31,583,096	26,292,269	112,000,000
間接経費計	30,000	9,872,993	8,213,596	15,483,411	33,600,000
合計	128,700	63,898,928	39,796,692	41,775,680	145,600,000

4. 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	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	1	2,898,000	2,898,000	2012/2/16	自治医科大学
個別型喚気式動物飼育装置	KN-726-HD	1	7,455,000	7,455,000	2012/3/1	自治医科大学
全自動ティッシュプロセッサ	TP1020/B1/FC/VA	1	3,895,500	3,895,500	2012/8/30	自治医科大学

5. 研究成果の概要

心血管病やメタボリック症候群などの非感染性疾患における炎症の重要性が注目されていますが、なぜこの炎症が起こるのかはわかっていません。本研究では、この炎症がインフラマソームと呼ばれる新しい自然免疫経路によって引き起こされると仮説を立てて研究を行い、心血管病や肥満、肝臓病、腎臓病などでインフラマソームを介した炎症が中心的な役割を果たしており、その制御が新たな治療に繋がることを見出しました。本研究成果は、非感染性疾患の新たな診断・治療・予防法の開発に大きく貢献すると考えられます。また、これらの疾患は医療費の観点からも大きな負担となっていることから、国民の健康だけでなく経済的な効果も期待されます。

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) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	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
	Molecular mechanisms of autoinflammation in lifestyle-related diseases: Role of the inflammasome-mediated inflammation
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	自治医科大学・医学部・教授
	Jichi Medical University・School of Medicine・Professor
氏名 (下段英語表記)	高橋 将文
	Masafumi Takahashi

### 研究成果の概要

(和文):

心血管病やメタボリック症候群などの非感染性疾患における炎症の重要性が注目されていますが、なぜこの炎症が起こるのかはわかっていません。本研究では、この炎症がインフラマソームと呼ばれる新しい自然免疫経路によって引き起こされると仮説を立てて研究を行い、心血管病や肥満、肝臓病、腎臓病などでインフラマソームを介した炎症が中心的な役割を果たしており、その制御が新たな治療に繋がることを見出しました。本研究成果は、非感染性疾患の新たな診断・治療・予防法の開発に大きく貢献すると考えられます。また、これらの疾患は医療費の観点からも大きな負担となっていることから、国民の健康だけでなく経済的な効果も期待されます。

(英文):

It is now widely accepted that inflammation plays an important role in the pathogenesis of non-communicable diseases including cardiovascular diseases and metabolic syndromes. However, little is known about the mechanisms how the sterile inflammation could be initiated in these diseases. We hypothesized that a newly discovered innate immune pathway, called as inflammasomes, act as an

## 様式21

initial sensor for detecting stresses in these diseases and found that the inflammasomes are involved in the process of inflammation in various diseases. The findings could prove helpful for understanding the molecular mechanisms as well as developing novel therapeutic and preventive strategies in non-communicable diseases.

1. 執行金額 145,600,000 円  
(うち、直接経費 112,000,000 円、 間接経費 33,600,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

### 3. 研究目的

生活習慣病や心血管病といった非感染性疾患における炎症の重要性が示されている。この炎症では病原体が関与しないことから、無菌性炎症と呼ばれて注目を集めているが、その惹起機序は明らかではない。研究代表者は、インフラマソームと呼ばれる新規の自然免疫経路が心血管病での無菌性炎症において重要であるとの手がかりを得ていたことから、インフラマソームがこれら疾患における初期炎症反応の感知センサーとして働いているのではとの仮説に至った。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治療・予防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、臨床応用可能な生活習慣病の新たな危険因子（分子診断マーカー）の同定を目指す。具体的には、本研究期間内に以下の研究を遂行する。

- (1) 種々のストレス刺激によるインフラマソームの活性化およびその分子機序を明らかにする。
- (2) 心血管病や生活習慣病の疾患モデル動物におけるインフラマソームの役割を明らかにし、その活性化制御による治療効果を検証する。
- (3) ヒト臨床検体におけるインフラマソーム構成分子の SNP を解析し、新たな生活習慣病の危険因子の同定を行う。

### 4. 研究計画・方法

#### (1) インフラマソーム活性化の分子機序

疾患モデルでの検討で同定あるいは推測されたインフラマソーム活性化の責任細胞を培養し、各種刺激によるインフラマソーム活性化機序を検討した。また、インフラマソーム構成分子のホモログ遺伝子群である COP の発現および機能解析を行った。さらに、

IL-1 $\beta$  産生は、TLR シグナルを介した前駆体の合成（シグナル 1）とインフラマソーム活性化による成熟化（シグナル 2）の 2 つのシグナルで制御されているが、シグナル 2 のみを解析できる IL-1 $\beta$  前駆体恒常発現マクロファージ細胞株を作成した。この細胞を用いて、様々な刺激によるインフラマソーム活性化機序を直接評価するとともに、インフラマソーム活性化に直接影響する薬剤スクリーニングを行った。

### （2）疾患モデルにおけるインフラマソームの役割

生活習慣病や心血管病を中心とした様々な疾患マウスモデルを作成し、インフラマソームの活性化を確認した。インフラマソームの関与が確認された疾患モデルについて、インフラマソーム構成・関連分子（NLRP3・ASC・Caspase-1・IL-1 $\beta$ ・IL-1 $\alpha$ ）の各欠損マウスに作成し、その炎症の程度や治療効果などの表現型を解析した。また、インフラマソーム構成分子の組織特異的遺伝子改変マウスを作成した。

### （3）臨床検体におけるインフラマソーム構成分子の SNP 解析

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、肥満や高血圧、糖尿病、内臓脂肪蓄積等の生活習慣病パラメーターとインフラマソーム構成分子の SNP との関連を解析した。

## 5. 研究成果・波及効果

### （1）インフラマソーム活性化の分子機序

様々な疾患モデルで得られた知見をもとに、インフラマソーム活性化の責任細胞と推測された初代培養細胞を用いて、それぞれの細胞（マクロファージ・心線維芽細胞・集合尿管細胞等）におけるその活性化機序を明らかとした。また、インフラマソーム構成分子のホモログ遺伝子群である COP の発現調節機構とインフラマソーム活性化の制御機構を明らかとした。さらに、活性化マクロファージからインフラマソーム構成分子に直接結合する新規候補分子を同定し、NLRP3 への結合およびインフラマソーム活性化の抑制作用についてすでに確認している。一方、インフラマソームのみの活性化を直接評価できるマクロファージ細胞株を作成し、天然化合物の薬剤ライブラリを用いた薬剤スクリーニングを行い、いくつかの活性化抑制・刺激薬剤を同定した。

### （2）疾患モデルにおけるインフラマソームの役割

動脈硬化や腹部大動脈瘤、メタボリック症候群に伴う脂肪肝、慢性腎臓病、急性腎不全、肝虚血再灌流傷害、深部静脈血栓症、ナノ粒子による妊娠合併症等のマウスモデルを作成・解析し、これら疾患においてインフラマソームが重要な役割を果たしていることを明らかとした。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初期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おり、NLRP3を欠損した好中球はケモカインに対する遊走能が著明に減少していることを明らかとした。また、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栓形成を促進することも明らかとした。また、NLRP3およびASC、Caspase-1の各 flox マウスの作成に成功し、組織特異的遺伝子欠損マウスを得るために、各種組織特異的プロモーターCre 発現マウスと交配を行っている。

### （3）臨床検体におけるインフラマソーム構成分子の SNP 解析

インフラマソーム構成分子であるNLRP3のSNPと高血圧において有意な相関を認め、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た。また、この臨床検体の解析により、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が関連することを明らかとした。

以上の研究成果により、生活習慣病や心血管病を含む様々な疾患におけるインフラマソームの役割が示され、その活性化を制御することが治療標的となり得ることが明らかとなった。また、インフラマソーム活性を制御する新規薬剤の手がかりも得られた。これらの疾患は、高齢化社会や食生活の欧米化とも相まって増加の一途をたどっており、現在、大きな社会問題にもなっていることから、本研究の成果はこれら疾患に対する新たな、そしてより有効な治療および予防法開発に繋がる可能性がある。また、これらの疾患は医療費の観点からも大きな負担となっていることから、国民の健康だけでなく経済的な効果も期待される。

## 6. 研究発表等

雑誌論文 計 42 件	<p>(掲載済み一査読有り) 計 28 件</p> <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. 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>8. 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>9. 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> </ol>
----------------	---

10. 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. *Nephrol Dial Transplant* 27: 1786-1792, 2012
11. Hosoya A, Hiraga T, Ninomiya T, Yukita A, 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. *Histochem Cell Biol* 137: 733-742, 2012
12. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 13: 95-103, 2012
13. 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. *Biochem Biophys Res Commun* 420: 743-749, 2012
14. 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. *Tumor Biol* 33: 551-559, 2012
15. Takahashi M. Adipose tissue: an alternative source for therapeutic angiogenesis. *Circ J* 76:597-1598, 2012
16. 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. *J Histochem Cytochem* 60: 861-873, 2012
17. 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. *World J Cardiovasc Dis* 2: 305-312, 2012
18. Tezuka Y, Endo S, Matsui A, Sato A, Sito K, Semba K, Takahashi M, Murakami T. Potential anti-tumor effect of IFN- $\gamma$  (IL-28A) against human lung cancer cells. *Lung Cancer* 78: 185-192, 2012
19. Takahashi M. Role of the inflammasome in vascular injury and atherosclerosis. *Inflammation and Regeneration* 32:112-118, 2012
20. Takahashi M. Role of the inflammasome in myocardial infarction. *Trends*

	<p><i>Cardiovasc Med</i> 21:37-41, 2012</p> <p>21. 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</p> <p>22. 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</p> <p>23. 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>24. 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>25. 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>26. 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>27. 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>28. 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 9 件</p> <p>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</p>
--	--

	<p>2. 高橋将文：無菌性炎症とインフラマソーム. トピックス. <i>Organ Biology</i> 20: 164-165, 2013</p> <p>3. 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. <i>実験医学</i> 30: 1750-1755, 2012</p> <p>4. 高橋将文：新血管系の慢性炎症：心筋梗塞. <i>BIO Clinica</i> (別冊) 1: 27-32, 2012</p> <p>5. 高橋将文：動脈硬化と炎症：インフラマソーム. <i>動脈硬化予防</i> 11: 31-35, 2012</p> <p>6. 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. <i>日本臨床</i> 69: 30-33, 2011</p> <p>7. 高橋将文：血管と炎症. <i>Angiotensin Research</i> 8: 12-16, 2011</p> <p>8. 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>9. 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. <i>がん分子標的治療</i> 9: 234-243, 2011</p> <p>(未掲載) 計 5 件</p> <p>1. Takahashi M. Letter regarding article “Targeting interleukin-1 in heart disease”. <i>Circulation</i> (in press)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p>
<p>会議発表 計 48 件</p>	<p>専門家向け 計 48 件 【国際学会】</p> <p>1. Takahashi M. Inflammasomes and sterile inflammation in cardiovascular disease. <i>The 30th Annual Meeting of the International Society for Heart Research Japanese Section</i>. Jun 29, 2013, San Diego (USA)</p> <p>2. Komada T, Muto S, Kusano E, Takahashi M. Inflammasome in renal collecting duct cells contributes to inflammation and fibrosis after unilateral ureteral obstruction. <i>American Society of Nephrology KIDNEY WEEK 2013</i>. TH-OR071, November 5-10, 2013, Atlanta (USA)</p> <p>3. 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</p>

	<p>mice. <i>AHA Science Sessions 2012</i>, Nov.3-7, 2012, Los Angeles (USA)</p> <p>4. 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</i> Scientific Sessions New Orleans (USA), July 18-21, 2011</p> <p>5. 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</i>, Orlando (USA), Nov. 12-16, 2011,</p> <p>【国内学会】</p> <p>1. 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会学術集会 (大阪) 2013年9月26-28日</p> <p>2. 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</p> <p>3. 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</p> <p>4. 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</p> <p>5. 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回日本心脈管作動物質学会 (奈良) 2013年2月8-9日</p> <p>6. 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</p> <p>7. 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<math>\gamma</math>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</p> <p>8. 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</p> <p>9. 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</p> <p>10. 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</p>
--	---

	<p>本臨床免疫学会総会（東京）2012年9月27日</p> <p>11. 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5-6日</p> <p>12. 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5-6日</p> <p>13. 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13-14日</p> <p>14. 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13-14日</p> <p>15. 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23-24日</p> <p>16. 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>17. 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>18. 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>19. 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炎症の役割. 第32回 日本炎症・再生医学会（京都）2011年6月1-3日</p> <p>20. 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>21. 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><b>【講演会・研究会】</b></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>2. 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. 代謝・内</p>
--	---

	<p>分泌セミナー（福井）2013年3月1日</p> <p>3. 高橋将文. Role of the inflammasome in cardiovascular disease. 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>4. 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. 第55回東京脂質代謝研究会（東京）2013年2月22日</p> <p>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. 第8回 Hypertension Round Table Conference（東京）2013年1月25日</p> <p>6. 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. 第1回 Cutting edge forum for vascular complications（千葉）2013年1月23日</p> <p>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. VASCULAR CONFERENCE（東京）2013年1月17日</p> <p>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</p> <p>9. 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</p> <p>10. 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</p> <p>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 東京慈恵会医科大学研究セミナー（東京）2012年9月27日</p> <p>12. 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</p> <p>13. 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</p> <p>14. 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 &amp; Cardiovascular Research Conference（東京）2012年5月26日</p> <p>15. 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</p> <p>16. 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>17. 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</p>
--	--

	<p>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>18. 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>19. 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>20. 臼井文武、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>21. 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炎症の役割. 第209回 川崎医学会講演会 (岡山) 講演 2011年7月1日</p> <p>22. 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>一般向け 計0件</p>
<p>図書 計5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>2. 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>3. 高橋将文: 分子イメージング「新しい薬学事典」(笠原忠、木津純子、諏訪俊男編) A14: 55-58頁、朝倉書店 (東京) 2012</p> <p>4. 柴祐司、高橋将文: 血管異常モデル (動脈硬化など). 「疾患モデルマウス・ラット活用ハンドブック」(秋山徹、奥山隆平、河府和義編) 533-552頁、羊土社 (東京) 2011</p> <p>5. 高橋将文: 心不全. 「ワシントンマニュアル」第12版 (監訳: 高久史麿、和田攻) 159-205頁、メディカルサイエンスインターナショナル社 (東京) 2011</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>

様式21

Webページ (URL)	<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/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12日) (<a href="http://www.jichi.ac.jp/">http://www.jichi.ac.jp/</a>)</p>
国民との科学・技術対話の実施状況	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平成23年10月6日、栃木県下野市国分寺中学校：「心臓と血管に関する病気」との標題で、中学2年生162名を対象に開催した。</li> <li>・平成24年11月21日、栃木県立石橋高等学校：「メタボと心臓・血管病」との標題で、高校2年生153名を対象に開催した。</li> <li>・平成25年12月6日、栃木県立宇都宮東高等学校：「体を守る免疫の仕組み」との標題で、高校2年生48名（医療系選択者）を対象に開催した。</li> </ul>
新聞・一般雑誌等掲載	
計0件	
その他	

7. 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。