

| | |
|------------------------|--|
| 研究室名 | 分子病態治療研究センター 炎症・免疫研究部 |
| 大 学 院 専 攻 科 | 修士課程：医科学専攻 先端医科学分野 再生移植医科学 |
| | 博士課程：地域医療学系専攻 血液・免疫疾患学分野 炎症免疫学 |
| | 博士課程：地域医療学系専攻 腫瘍医学分野 腫瘍免疫学 |
| 連 絡 先 | E-mail：masafumi2@jichi.ac.jp 電話番号：0285-58-7446 担当者名：高橋 将文（たかはしまさふみ：教授） |
| 研究テーマ | 自然炎症を介した病態形成における分子基盤の解明と治療への応用 |

研究概要

私たちの研究室は、2009年4月からスタートした新しい研究室であり（旧名・バイオイメージング研究部）、心血管病と生活習慣病を中心にして、腎臓や肝臓、消化器、呼吸器、内分泌といった様々な組織・臓器の疾患群における病態の解明と新たな治療法の開発を疾患横断的に行っています。

【研究の背景】

心血管病や生活習慣病と聞かれて皆さんが思い浮かべるのは、狭心症や心筋梗塞、動脈硬化、メタボリック症候群（いわゆる“メタボ”）、肥満、高血圧、糖尿病などでしょうか。これらの病気はそれぞれいろいろな原因で生じますが、最近、これらの病気が起こってくる共通の機序に「炎症」が重要な役割を果たしていることがわかってきました。「炎症」とは、「感染や異物といった有害な刺激が生体に入った場合に起こる局所反応」ですが、感染や異物の関与しない心血管病や生活習慣病で、どうして炎症（無菌性炎症反応といいます）が起こるのかは、よくわかっていません。私たちの研究室では、この無菌性炎症がどのようにして起こってくるのかを研究しています。そして、その分子機序を解明することで患者さんへの治療に応用できるのではないかと考えています。

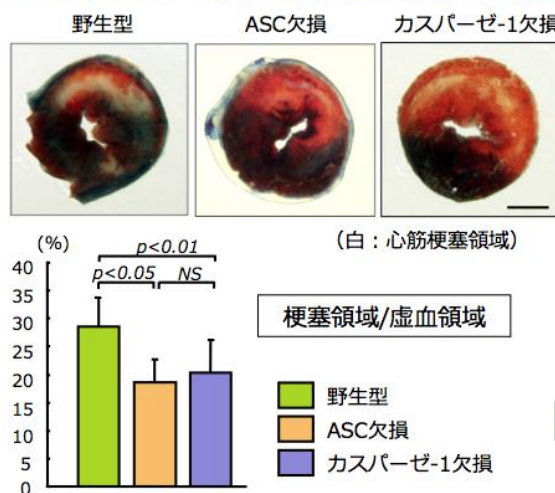
【インフラマソームという概念】

私たちは最近、心血管病で生じる初期の無菌性炎症が、インフラマソーム（Inflammasome）と呼ばれる新しい自然炎症経路を介していることを見出しました。インフラマソームとは、いろいろな炎症刺激で形成される細胞内の分子複合体であり、その活性化によってカスペーゼ-1 というインターロイキン（IL）-1 β の成熟化を司る酵素が活性化されて炎症が惹起されます。IL-1 β と言えば、炎症性サイトカインという炎症の原因因子の代表格であり、これが放出されると強い炎症が起こります。特に、その後の研究で、これまでなぜ炎症が起こるのかが不明であった痛風やアスベスト肺、珪肺症での炎症が、このインフラマソームを介していることが報告されたことから、心血管病や生活習慣病での無菌性炎症もこの新しい炎症経路を介しているのではないかと仮説を立て、研究しています。

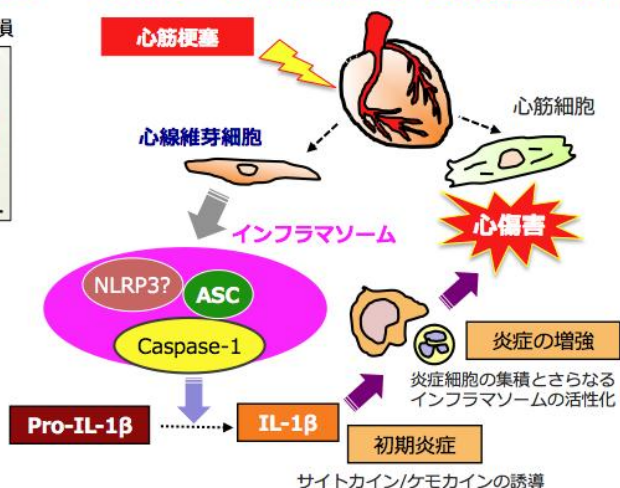
【これまで明らかとしてきたこと】

これまで、インフラマソームの各構成分子を欠損させたマウス（ノックアウトマウスといいます）を用いた研究により、心筋梗塞や動脈硬化、血管傷害、大動脈瘤、メタボといった病気の病態にインフラマソームが働いており、その制御が新たな治療に繋がることを報告しています。特に、心筋梗塞のモデルでは、その無菌性炎症がインフラマソームを介していることを初めて示し、これまで白血球（炎症細胞）と考えられていた炎症の場が、実は非炎症細胞である心線維芽細胞であったことを明らかとしました。なかでも、心臓では心筋細胞と比べて線維芽細胞は完全な脇役でしたが、炎症においては主役を演じていることを示したことは、とても重要な知見と考えられています。

● インフラマソームの欠損マウスでは心筋梗塞が改善



● 心筋梗塞（虚血再灌流傷害）での炎症惹起機序



【今後の展望】

これらの知見から、私たちは最近、炎症を生体におけるストレス反応の破綻・異常と捉えて「ストレス誘導性炎症仮説」を提唱しています。現在、このストレス誘導性炎症仮説を検証しつつ、これらの炎症を起こす責任ストレス本体の解明や、他の心血管病や生活習慣病でのインフラマソームの関与、インフラマソームの制御による新たな治療法の開発などに取り組んでいます。ちなみに、この研究課題は、将来世界をリードすることが期待される研究者に対して内閣府の総合科学技術会議によって重点的に予算が配分される「最先端・次世代研究開発支援プログラム」（内閣府）にも採択されました。また、この研究に関する論文は、米科学誌「Circulation」の2011年ベスト基礎医学論文賞（Best Paper Award of Basic Science）にも選出されています。

研究成果（代表的な発表論文・学会発表・書籍・特許など）

1. Inoue Y, et al. NLRP3 regulates neutrophil function and contributes to hepatic ischemia-reperfusion injury independently of inflammasomes. *J Immunol* (in press; 2014)
2. Komada T, et al. ASC in renal collecting duct epithelial cells contributes to inflammation and injury after unilateral ureteral obstruction. *Am J Pathol* (in press; 2014)
3. Kawaguchi M, Takahashi M, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 123: 594-604, 2011 (Circulation's Best Paper Award 2011)
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. *実験医学* 2012 (7月号)

アピールポイント（研究手法や連携研究室、参加希望者へのメッセージなど）

私たちの研究室では、基礎研究から臨床への橋渡し研究（トランスレーショナルリサーチ）を念頭に置きながら、基礎研究で得られた成果を臨床へと応用して患者さんの治療に還元させることや、臨床で明らかとなった疑問を基礎研究へとフィードバックして、その病態を解明することで生命科学の発展に貢献していくことを目指しています。現在、研究室には、医学部出身者だけではなく、様々な学部出身者（薬学部、農学部、工学部、理学部、獣医・畜産学部など）と一緒に研究していますので、医学的な知識のみならず、様々な知識や実験手技を学びながら幅広い研究を体験することができます。また、そこから得られる知識や体験は将来、様々な分野で活躍していくためにも大きく役立つものと思います。研究室見学等も大歓迎ですので、いつでもご連絡ください。

（ホームページ: <http://www.iichi.ac.jp/inflammation/index.html>）

