

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

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

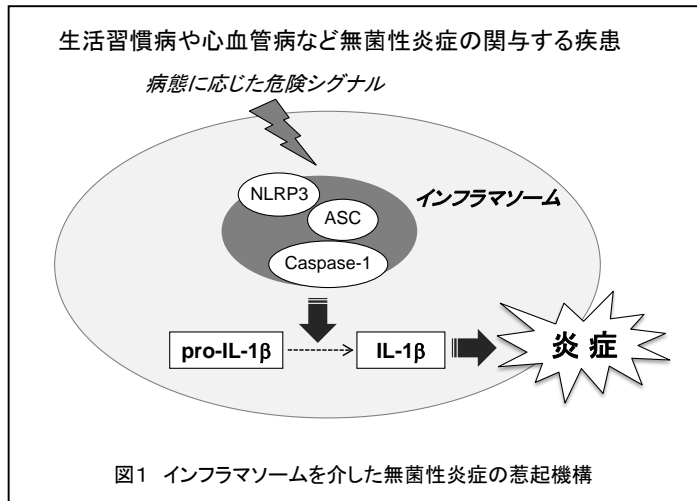
【研究目的】

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。具体的には、以下の3点を達成することを目標に研究を遂行する。

(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とし、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。



【総合評価】	
	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】	
① 総合所見	
<p>本研究では、生活習慣病や心血管病を惹起するストレスが「ストレス誘導性炎症」を介して臓器障害を起こすとの仮説のもと、インフラマソームの役割を解明するために、(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とその分子機序の解明、(2)疾患モデル動物におけるインフラマソームの役割の解明、(3)ヒトにおけるインフラマソーム構成分子の SNP 解析による危険因子の同定の 3 テーマのアプローチを行っている。</p> <p>インフラマソーム活性化の分子機序については、インフラマソーム構成分子カスパーゼ - 1 の内因性ホモログ遺伝子群 (COP) の役割、NLRP3 や ASC のインフラマソーム非依存性機能、新規インフラマソーム結合分子の同定などに一定の成果が得られている。また、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より、新規インフラマソーム活性化・阻害薬の同定を行い薬剤の作用機序や細胞毒性につき検索を行っている。さらに、活性化を検出する新規プロローグの開発についても検討中である。プロジェクトは多岐にわたっているが、特に疾患モデル解析において優れた成果が得られている。</p>	

② 目的の達成状況	
<p>・ 所期の目的が <input type="checkbox"/> 全て達成された ・ <input checked="" type="checkbox"/> 一部達成された ・ <input type="checkbox"/> 達成されなかった)</p>	
<p>腹部大動脈瘤やメタボリック症候群に伴う脂肪肝、CKD, 肝虚血再灌流障害、深部静脈血栓症などの病態モデルにおけるインフラマソームの関与を明らかにした。また、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相違があることを見出した。さらに、組織特異的遺伝子改変マウスとして NLRP3-flox マウスと Casp1-flox マウスの作製に成功している。臨床検体の解析では、メタボリック症候群や脂肪肝と関連する候補遺伝子を同定したが、いずれもインフラマソーム構成遺伝子の SNP ではなかった。以上の成果は、本研究が当初の目的に向け概ね順調に進捗していることを示唆している。しかし、①各種組織特異的遺伝子改変マウスの作成と機能解析、②薬剤ライブラリを用いた新規インフラマソーム活性化、阻害薬の同定、③活性化を検出する新規プロローグの開発は所期の目標に達していない。</p>	

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

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 Ca 結晶によるインフラマソーム活性化を介すること、CKD 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を明らかにしたことは、疾患モデルによりインフラマソーム構成分子の表現型が異なることを意味し、これらの知見は国際的にも先進性・優位性があるが、ブレークスルー成果とはいえない。また環状 Fluc プローブの活性が細胞上清に存在するなど予定外の知見も得られている。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

インフラマソームは様々な炎症機転に関与しており、本研究課題の知見は炎症病態解析の研究に資する処が大きく、生活習慣病全般にわたることからその波及効果は大きいと考えられる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

東日本大震災で、当初計画停電のため研究遂行に支障が出たが、その後、概ね順調に研究が進められており、研究のマネジメントや成果の発表は、いずれも適切に行われている。対話型の情報発信も積極的に実施されている。知財の獲得がなされていないが、創薬や創薬のためのスクリーニング系の確立及び診断分子マーカの開発などを視野に入れて、今後戦略的な展開を期待したい。