

課題番号: LS107
助成額: 146百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23年 2月 10日
～平成 26年 3月 31日

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

高橋 将文 自治医科大学医学部 教授
Masafumi Takahashi



専門分野

心血管病の炎症・
免疫学

キーワード

臨床心血管病態学 / 分子心臓病態学 / 分子血管病
態学 / サイトカイン / 自然免疫 / 炎症 / 生活習慣病

WEBページ

<http://www.jichi.ac.jp/inflammation>

研究背景

生活習慣病や心血管病の発症機序の解明と有効な治療・予防法の確立は重要な課題であり、これらの疾患における炎症の重要性が注目されている。この炎症は、病原体の関与がないことから無菌性炎症と呼ばれ、新たな自然炎症経路として発見されたインフラマソームを介して惹起される可能性が示されている。

研究目的

生活習慣・心血管ストレスから炎症に至る感知機構について、インフラマソームを中心に解明し、それを制御することで疾患の治療や予防に応用できるかを検証する。インフラマソーム阻害薬のスクリーニングによる新規治療法の開発やインフラマソーム関連分子診断マーカーの同定を目指す。

実績

代表論文: Circulation, 123:594-604, (2011)
受賞: Circulation誌におけるCirculation's Best Paper Award of Basic Science 2011 (2012年11月)

研究成果

疾患動物モデルでのインフラマソームの役割の解明

心筋梗塞や動脈硬化、腹部大動脈瘤、脂肪肝、肥満、慢性腎臓病など様々な疾患モデルの病態におけるインフラマソームの関与を明らかにしている。

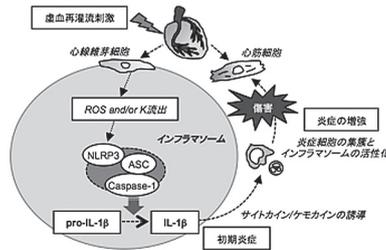


図1 虚血再灌流が心線維芽細胞におけるインフラマソームを活性化して初期炎症を引き起こし、さらに炎症細胞浸潤を誘導することで炎症の拡大と心傷害が生じることを明らかにした。

インフラマソーム活性化機序の解明

心虚血再灌流でのインフラマソームを介した初期炎症が、間質細胞(心線維芽細胞)を場として起こり、炎症の拡大に寄与していることを解明し、リン酸カルシウム結晶等の新たな心血管ストレスを同定している。さらにインフラマソーム構成分子がインフラマソームとは独立した機能を有しているとの新たな知見も得ている。新規薬剤や分子診断マーカーのスクリーニングは現在も継続中である。

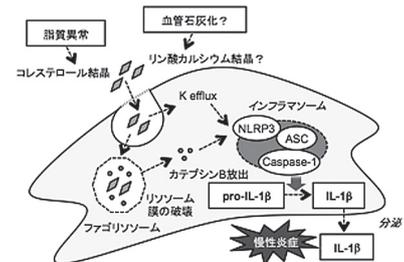


図2 リン酸カルシウム結晶がインフラマソームを活性化し、動脈硬化における炎症を惹起することを明らかにした。

2030年の
応用展開

生活習慣病や心血管病を含む、炎症の関与する様々な疾患での病態の解明と、これを利用した新たな診断・治療・予防法の開発への貢献がみこまれる。また、これらの疾患は、

国民の健康だけでなく、医療費の観点からも大きな負担となっていることから、本研究の成果は大きな経済的効果をもたらすことが期待される。