

Banyu Foundation Research Grant 2010—生活習慣病領域—

研究成果最終報告書<概要>

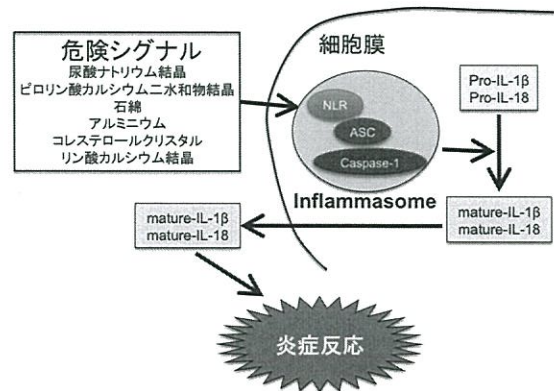
施設・所属：自治医科大学・分子病態治療研究センター・バイオイメージング研究部

氏名 臼井 文武

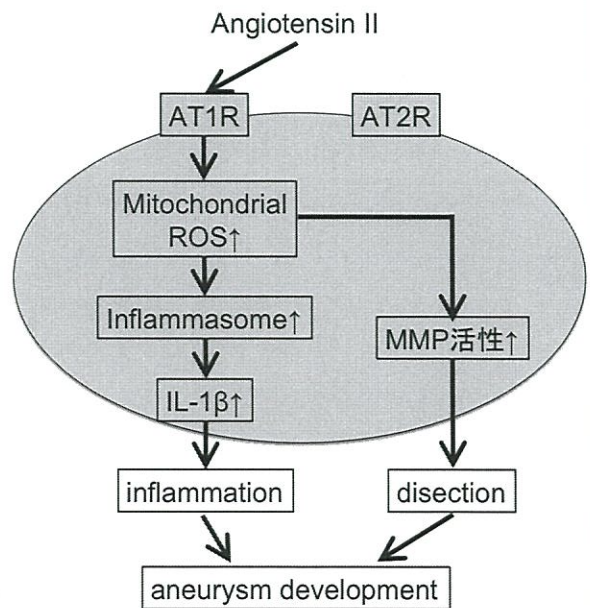
1. 概要の構成は自由ですが、研究助成報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 枚数は1ページでまとめてください。(図表、写真などの添付を含む)

近年、欧米的な食事や運動不足などの生活様式の変化により、脂質異常や肥満、糖尿病、高血圧といった病態は増加の一途を辿っている。これらの病態はいずれも心血管疾患と結びつきが強く、心血管疾患の死亡率はがんに迫るほどになっている。また、これらの病態が重複することでメタボリック症候群となり、全身の動脈硬化が進行することで、さまざまな臓器に障害をもたらすといわれている。近年、感染がその病態にほとんど関わっていない生活習慣病においても、炎症反応が重要な役割を果たしていることが指摘されている。しかしながら、この炎症反応がどのように惹起されるかは全く分かっていない。そこで申請者はインフラマソームと呼ばれる細胞内の分子複合体に注目した。インフラマソームはNLR(Nod-like receptor),ASC(Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD)およびCaspase-1から構成され、danger signalを認識しIL-1 β ,IL-18等を成熟化させることで炎症惹起を制御している(右図上)。

インフラマソームが動脈硬化および大動脈瘤の無菌性炎症に関与すると仮説を立て、インフラマソームの構成分子を欠損させたマウスにおいて解析を行った。その結果動脈硬化形成や大動脈瘤の形成が有意に抑制されることが判明した。またそれぞれの病態で認められたマクロファージの浸潤がインフラマソームの構成分子を欠損することで有意に抑制される事が示された。さらに詳細な解析をマクロファージ使用し行なったところ、インフラマソームを活性化させ、動脈硬化形成に関与する危険シグナルとしてリン酸カルシウム結晶が新たに見いだされた。一方大動脈瘤形成にはマクロファージにおけるミトコンドリアの活性酸素(Mitochondrial ROS)がインフラマソームの活性化およびMMPの活性化に重要な役割を持つことが判明した(右図下)。今後インフラマソームの活性化制御を行なうことによりこれら病態の新規治療法の開発が大きく期待される



インフラマソーム活性化機構と炎症反応



マクロファージにおける
アンジオテンシン II 負荷の影響

Banyu Foundation Research Grant 2010—生活習慣病領域—
研究成果最終報告書<発表実績/予定一覧>

施設・所属：自治医科大学・分子病態治療研究センター・バイオイメージング研究部

氏名 臼井 文武

	発表時期	発表学会または論文掲載/投稿誌
1	2011年2月15日	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. and Ikeda, U. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury. <i>Circulation</i> , 123, 594-604, 2011
2	2011年5月1日	Hata, T., Takahashi, M., Hida, S., Kawaguchi, M., Kashima, Y., Usui, F. , Morimoto, H., Nishiyama, A., Izawa, A., Koyama, J., Iwakura, Y., Taki, S. and Ikeda, U. Critical role of Th17 cells in inflammation and neovascularization after ischaemia.. <i>Cardiovascular Research</i> , 90, 364-372, 2011
3	2011年6月3日	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。国立京都国際会議場。
4	2011年9月23日	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。淡路夢舞台国際会議場。
5	2011年9月23日	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。淡路夢舞台国際会議場。
6	2012年3月30日	Usui, F. , Kimura, H., Ohshiro, T., Tatsumi, K., Kawashima, A., Nishiyama, A., Iwakura, Y., Ishibashi, S. and 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
7	2012年7月6日	臼井文武 、木村博昭、白砂孔明、谷口俊一郎、高橋将文。腹部大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。ホテル日航福岡。
8	2012年8月24日	Usui, F. , Shirasuna, K., Kimura, H., Tatsumi, K., Kawashima, A., Karasawa, T., Hida, S., Sagara, J., Taniguchi, S. and 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
9	2012年11月23日（演題登録済み）	臼井文武 、木村博昭、白砂孔明、谷口俊一郎、高橋将文。腹部大動脈瘤の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。東京大学本郷キャンパス内。
10	投稿準備中	Usui, F. , Shirasuna, K., Kimura, H., Tatsumi, K., Kawashima, A., Karasawa, T., Hida, S., Yoshimura, K., Aoki, H., Dixit, VM., Noda, T., Sagara, J., Taniguchi, S. and Takahashi, M. Inflammasome activation by mitochondrial oxidative stress in macrophages contribute to the development of angiotensin II-induced aortic aneurysm.