

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08112

研究課題名(和文) 心血管病における新規E3リガーゼARIH2によるインフラマソーム制御機構の解明

研究課題名(英文) Role of ARIH2 in the inflammasome-related cardiovascular disease

研究代表者

高橋 将文 (Takahashi, Masafumi)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：40296108

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：インフラマソームはIL-1 β 産生を制御して、心血管病の病態に共通する無菌性炎症に寄与している。本研究では、NLRP3と相互作用するE3リガーゼARIH2のマクロファージ特異的欠損マウス(全身欠損は胎生致死)を作成し、ARIH2欠損マクロファージではNLRP3発現が増加することを明らかにした。また、低酸素によるNLRP3インフラマソーム活性化がグルコース濃度依存性にKATPチャネルの開口とK⁺流出を介して引き起こされることや、マウス川崎病モデルでの血管炎がNLRP3インフラマソームを介して惹起されることも明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NLRP3インフラマソームの活性化の制御機構や病態への関与については、未だ不明な点も多く、これを標的とした治療応用に向けても様々な課題が残されている。本研究の成果により、NLRP3インフラマソームの活性化の新たな分子機構が明らかにされたことは学術的な意義がある。また、川崎病の病因についても未だ不明であることから、その血管炎惹起の分子機序の一部を示すことができたことは社会的な意義もあると考えられる。

研究成果の概要(英文)：NLRP3 inflammasome is a multiprotein complex that regulates IL-1 β release and contributes to sterile inflammatory responses. We previously identified an E3 ligase ARIH2 that interacts with NLRP3 and negatively regulates inflammasome activity. In this study, because systemic deletion of ARIH2 is embryonic lethal in mice, we generated macrophage-specific ARIH2-deficient mice and showed that NLRP3 protein level was increased in ARIH2-deficient macrophages. We further showed that glucose regulates NLRP3 inflammasome activation in response to hypoxia through KATP channel-mediated K⁺ efflux. Furthermore, using a murine model of Kawasaki disease induced by CAWS, we showed that NLRP3 inflammasome contributes to the development of Kawasaki disease-like vasculitis.

研究分野：循環器病学

キーワード：炎症反応 サイトカイン 心血管病 タンパク質修飾

1. 研究開始当初の背景

心血管病における炎症反応の重要性が注目されている。これらの疾患での炎症は、病原体の関与がないことから無菌性炎症と称されているが、その炎症惹起機序はこれまで不明であった。近年、この無菌性炎症が NLRP3 インフラマソーム (Inflammasome) と呼ばれる新規の自然炎症経路を介して惹起されることが明らかになってきた。インフラマソームは、炎症性カスパーゼの活性化を誘導する細胞内分子複合体であり、主として NLRP3 (Nod-like receptor [NLR] family, pyrin domain-containing 3) インフラマソームが様々な無菌性炎症に関与することが報告されている。NLRP3 インフラマソームは、Nod 様受容体である NLRP3 とアダプター分子 ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD)、カスパーゼ-1 (Casp1) から構成され、その活性化により強力な炎症性サイトカインであるインターロイキン-1 β (IL-1 β) の産生が誘導されるとともに炎症性細胞死である Pyroptosis が誘導されて炎症が惹起される。この Pyroptosis の機序に関しては、近年、Casp1 によって Gasdermin D (GSDMD) が切断されることで、その N-末端である GSDMD-NT が細胞膜で重合して孔を形成することにより Pyroptosis が生じることが示されている。申請者はこれまで、心筋梗塞や動脈硬化、腹部大動脈瘤、血管傷害後の内膜肥厚といった様々な心血管病の動物モデルを用いて、これら病態における無菌性炎症が NLRP3 インフラマソームを介して惹起され、NLRP3 インフラマソームを阻害することで病態が改善されることを報告してきた。また、その構成分子である NLRP3 には、インフラマソームとは独立した機能があることも報告してきた。さらに最近、その分子機構の解明のため、インフラマソーム複合体を精製して質量分析による解析を行った結果、インフラマソーム複合体中に新規 RBR (RING-between-RING) 型 E3 ユビキチンリガーゼである ARIH2 (Ariadne homolog 2) が含まれることを見出し、ARIH2 が NLRP3 に直接結合してインフラマソームの活性化を負に制御していることを明らかにした。しかし、その活性化の制御機構や病態への関与については、未だ不明な点も多く、NLRP3 インフラマソームを標的とした治療応用に向けては、様々な課題が残されているのが現状である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、NLRP3 インフラマソームを制御する分子機構を解明するとともに、心血管病での NLRP3 インフラマソームの役割を明らかにすることである。本研究では、特に以下の3点に焦点を絞って検討を行った。

(1) ARIH2 の遺伝子改変マウスの作成と NLRP3 インフラマソーム活性化への影響

(2) 低酸素による NLRP3 インフラマソーム活性化への影響

(3) 川崎病様血管炎における NLRP3 インフラマソームの役割

これらの検討により、心血管病における NLRP3 インフラマソームを介した無菌性炎症の惹起機構の包括的な理解と、これを標的とした新たな治療法開発の手がかりを得ることを目指した。

3. 研究の方法

(1) ARIH2 の遺伝子改変マウスの作成と NLRP3 インフラマソーム活性化への影響

ARIH2 のエクソン 4 領域を LoxP 配列で挟んだ ARIH2-flox マウスを作成し、マクロファージ特異的に Cre recombinase を発現する LysMCre マウスと交配させ、マクロファージ特異的 ARIH2 欠損マウス (ARIH2^{ff};LysMCre) を作成した (図 1A)。腹腔マクロファージはチオグリコール酸の腹腔内投与により、骨髓由来マクロファージ (BMDM) は骨髓細胞に M-CSF を処理することにより作成した。ARIH2 や NLRP3 の発現は Western blot 法で解析した。血清中および培養上清中 IL-1 β 濃度は ELISA 法により測定した。

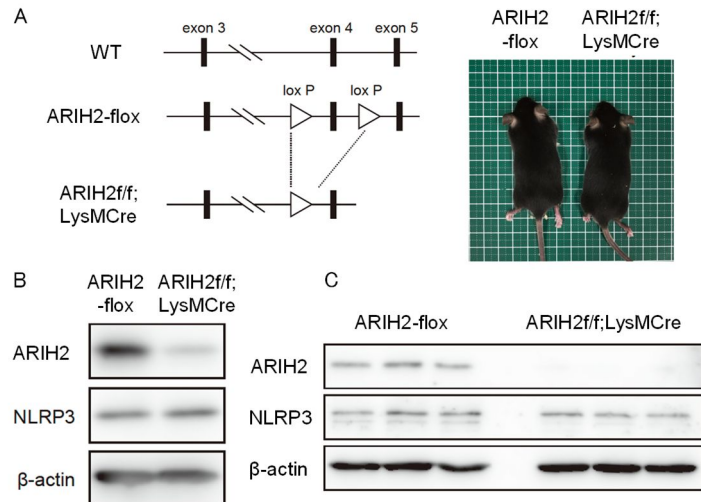


図1 マクロファージ特異的ARIH2欠損マウスの作成と解析

(2) 低酸素による NLRP3 インフラマソーム活性化への影響

マウス BMDM およびマウス J774 マクロファージを用いて、AnaeroPack system(三菱ガス化学)により 0.1%酸素濃度での低酸素暴露を行った。培養上清中 IL-1 β 濃度は ELISA 法により、細胞死は LDH 測定と DNA に結合する SYTOX 色素により評価した。

(3) 川崎病様血管炎における NLRP3 インフラマソームの役割

Wild-type (WT: C57BL/6J, ♂, 8–10 週齢) マウスおよび、NLRP3 欠損、ASC 欠損、IL-1 β 欠損マウス (C57BL/6J background) を用いた。川崎病様血管炎モデルは、*Candida albicans* の培養上清可溶性多糖画分 (*Candida albicans* Water Soluble fraction: CAWS; 1 mg/マウス) を 5 日間連続で腹腔内投与し、28 日後に犠牲死させて解析を行った。Casp1 活性化は FLICA (Fluorescent-labeled inhibitor of caspases) 法により、組織 IL-1 β 濃度は ELISA 法により評価した。組織の炎症や線維化は HE (Hematoxylin-eosin), SR (Sirius Red), MT (Masson's Trichrome), EVG (Elastica van Gieson) 染色により、炎症細胞浸潤は CD45 と Mac-2 に対する免疫染色により評価した。

4. 研究成果

(1) ARIH2 の遺伝子改変マウスの作成と NLRP3 インフラマソーム活性化への影響

ARIH2 欠損マウスは胎生致死であることから、ARIH2-flox マウスを作成し、LysMCre マウスと交配させて ARIH2^{ff};LysMCre を得た (図 1A)。このマウスは、WT および ARIH2-flox マウスと比較して発育に異常を認めなかった。ARIH2^{ff};LysMCre マウスから作成した腹腔マクロファージ (図 1B) と BMDM (図 1C) では、ARIH2 のタンパク発現が著明に低下していることが確認された。NLRP3 タンパク発現については大きな変化を認めなかった。NLRP3 発現は priming signal として LPS (Lipopolysaccharide) などの刺激により誘導されてくることが知られていることから、ARIH2-flox マウスと ARIH2^{ff};LysMCre マウス、ARIH2 ヘテロ欠損 (ARIH2^{+/-}) マウスにおける

LPS への反応性を評価したところ、ARIH2^{f/f};LysMCre マウスでは血清中 IL-1 β が、ARIH2-flox マウスや ARIH2^{+/-} マウスと比較して増加していることが明らかになった(図 2A)。また、BMDM における LPS 刺激による NLRP3 の発現も ARIH2 欠損により増強していることがわかった(図 2B)。さらに、NLRP3 活性化刺激である ATP での IL-1 β 産生も ARIH2 欠損により増強されることが示された(図 2C)。これらの結果より、ARIH2 は NLRP3 タンパク発現とインフラマソーム活性化による IL-1 β 産生を負に制御していることが示唆された。

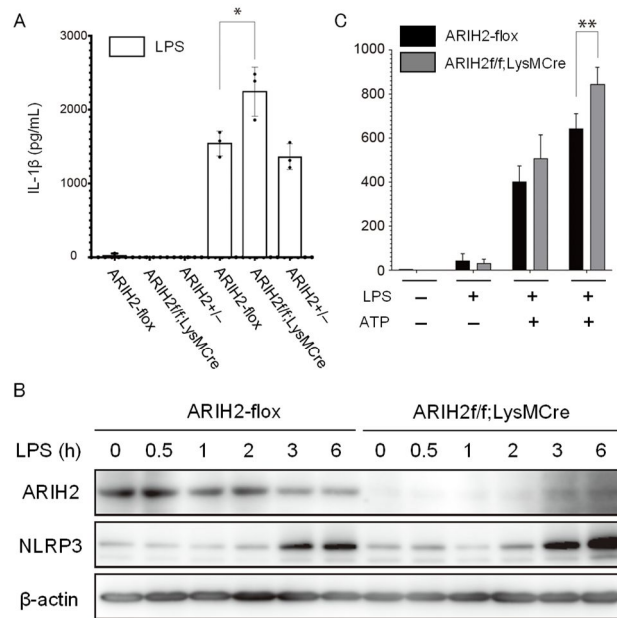


図2 ARIH2欠損によるNLRP3発現とIL-1 β 産生への影響

(2) 低酸素による NLRP3 インフラマソーム活性化への影響

炎症や免疫応答の制御において、組織局所の酸素濃度が重要な役割を果たしている。低酸素状態では低酸素応答型転写因子である HIF (hypoxia-inducible factor) を介した応答により炎症反応が修飾され、組織の修復やリモデリングが制御されていることがよく知られている。一方で、進展した動脈硬化病変では壊死性コア (Necrotic core) が形成され、低酸素状態を起こすとともに、マクロファージなどの細胞死が起こっていることも知られている。インフラマソームは IL-1 β を介した炎症を惹起するとともに、GSDMD を介した細胞死 (Pyroptosis) も引き起こすことから、低酸素による NLRP3 インフラマソーム活性化について検討を行った。マウス骨髄細胞由来マクロファージ (BMDM) および J774 マクロファージを LPS で前処理後、低酸素暴露したところ、Casp1 の活性化とともに IL-1 β の前駆体から成熟型への変換、上清中への IL-1 β 産生、Pyroptosis の誘導が認められた。この低酸素による IL-1 β 産生は NLRP3 欠損によりほぼ完全に抑制されたことから、NLRP3 インフラマソームを介していることが示された。低酸素環境では、エネルギー代謝が嫌気性の糖代謝にシフトすることが知られていることから、グルコース濃度

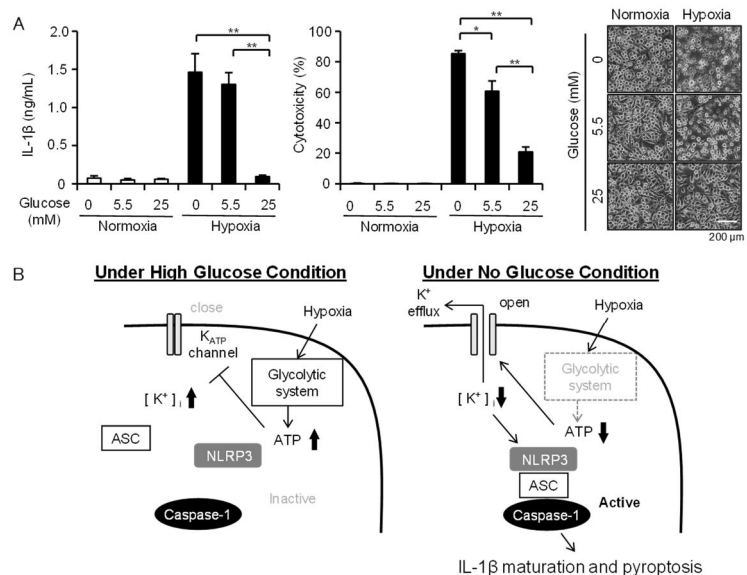


図3 低酸素によるグルコース依存性NLRP3インフラマソームの活性化

の変化による影響を検討した。興味深いことに、グルコース濃度が低い(0 mM・5.5 mM)と低酸素による IL-1 β 産生や細胞死が誘導され、グルコース濃度が高い(25 mM)と IL-1 β 産生と細胞死が誘導されにくくなることがわかった(図 3A)。この分子機序についてさらに解析を進め、グルコース濃度が低い状況で低酸素状態になると、解糖系が働かずに細胞内 ATP 濃度が減少することで K_{ATP} チャンネルが開閉し、細胞内 K⁺ が細胞外へと流出して NLRP3 インフラマソームが活性化することを明らかにした(図 4B)。これらの研究成果により、NLRP3 インフラマソームが低酸素とグルコース欠乏という代謝変化を危険シグナルとして認識して炎症を惹起することが示唆された。

(3) 川崎病様血管炎における NLRP3 インフラマソームの役割

川崎病は冠動脈炎を合併する全身性炎症疾患であり、そのマウスモデルとして CAWS による血管炎モデルが確立されている。そこで、この川崎病様血管炎モデルを用いて NLRP3 インフラマソームとの関連を検討した。CAWS を投与したマウスでは、大動脈周囲の冠動脈を含む組織に著明な血管炎や線維化が誘導されるとともに、FLICA 解析による Casp1 の活性化や組織中 IL-1 β レベルの増加が認められた(図 4A と B)。WT マウスで認められた CAWS による血管炎や線維化は、NLRP3 欠損、ASC 欠損、IL-1 β 欠損により有意に抑制された(図 4C)。またマクロファージなどの炎症細胞の浸潤も、NLRP3 インフラマソームの欠損により抑制された。さらに、In vitro での解析により、CAWS によるインフラマソーム活性化には、樹状細胞が重要な役割を果たしていることを明らかにした。その分子機序を詳細に解析したところ、CAWS は CLR (C 型レクチン受容体) の一つである Dectin-2 を介して下流シグナルにある Syk/JNK を活性化すること、活性化 JNK は NF- κ B を活性化して IL-1 β の遺伝子発現を増加させ、IL-1 β 前駆体を合成すること(シグナル 1)が示された(図 4D)。一方、活性化 JNK はミトコンドリア由来活性酸素の産生を引き起こして NLRP3 インフラマソームを活性化させ(シグナル 2)シグナル 1 で合成された IL-1 β 前駆体を成熟型 IL-1 β へと変換して分泌させることにより、炎症を惹起することが明らかになった。川崎病の発見から 50 年以上経った現在でも、その病因については未だ不明な点も多い。これらの研究成果は、川崎病における血管炎の分子機序の一部を明らかにするとともに、NLRP3 インフラマソームが新たな治療標的としての候補になる可能性があることを示した。

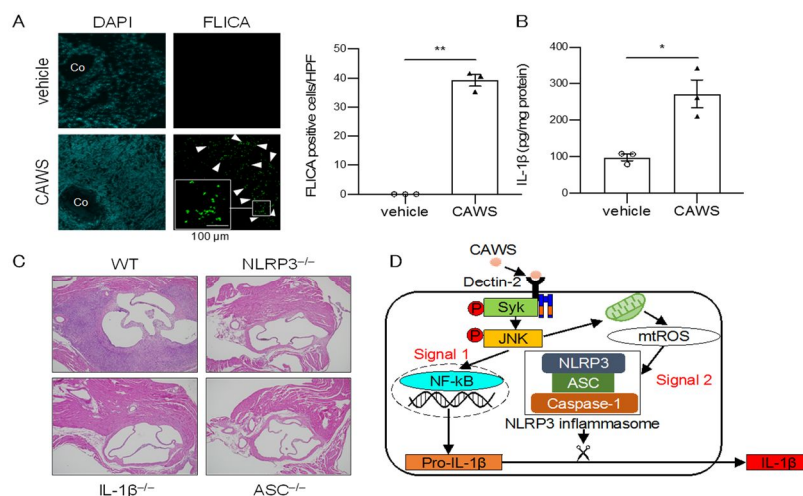


図4 CAWS誘導性血管炎におけるインフラマソームの役割

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計33件（うち査読付論文 30件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Takahashi Masafumi	4. 巻 85
2. 論文標題 NLRP3 Inflammasome as a Common Denominator of Atherosclerosis and Abdominal Aortic Aneurysm	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2129 ~ 2136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.Cj-21-0258	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Anzai Fumiya, Karasawa Tadayoshi, Komada Takanori, Yamada Naoya, Miura Yutaka, Sampilvanjil Ariunaa, Baatarjav Chintogtokh, Fujimura Kenta, Matsumura Takayoshi, Tago Kenji, Kurosu Hiroshi, Takeishi Yasuchika, Kuro-O Makoto, Takahashi Masafumi	4. 巻 5
2. 論文標題 Calciprotein Particles Induce IL-1 / ?Mediated Inflammation through NLRP3 Inflammasome-Dependent and -Independent Mechanisms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ImmunoHorizons	6. 最初と最後の頁 602 ~ 614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/immunohorizons.2100066	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ito Homare, Kimura Hiroaki, Karasawa Tadayoshi, Hisata Shu, Sadatomo Ai, Inoue Yoshiyuki, Yamada Naoya, Aizawa Emi, Hishida Erika, Kamata Ryo, Komada Takanori, Watanabe Sachiko, Kasahara Tadashi, Suzuki Takuji, Horie Hisanaga, Kitayama Joji, Sata Naohiro, Yamaji-Kegan Kazuyo, Takahashi Masafumi	4. 巻 205
2. 論文標題 NLRP3 Inflammasome Activation in Lung Vascular Endothelial Cells Contributes to Intestinal Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Lung Injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1393 ~ 1405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2000217	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Aizawa Emi, Karasawa Tadayoshi, Watanabe Sachiko, Komada Takanori, Kimura Hiroaki, Kamata Ryo, Ito Homare, Hishida Erika, Yamada Naoya, Kasahara Tadashi, Mori Yoshiyuki, Takahashi Masafumi	4. 巻 23
2. 論文標題 GSDME-Dependent Incomplete Pyroptosis Permits Selective IL-1 Release under Caspase-1 Inhibition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101070 ~ 101070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101070	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Sachiko, Usui-Kawanishi Fumitake, Komada Takanori, Karasawa Tadayoshi, Kamata Ryo, Yamada Naoya, Kimura Hiroaki, Dezaki Katsuya, Ohmori Tsukasa, Takahashi Masafumi	4. 巻 531
2. 論文標題 ASC regulates platelet activation and contributes to thrombus formation independent of NLRP3 inflammasome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 125 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.07.063	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Sachiko, Usui Kawanishi Fumitake, Karasawa Tadayoshi, Kimura Hiroaki, Kamata Ryo, Komada Takanori, Inoue Yoshiyuki, Mise Nathan, Kasahara Tadashi, Takahashi Masafumi	4. 巻 235
2. 論文標題 Glucose regulates hypoxia induced NLRP3 inflammasome activation in macrophages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology	6. 最初と最後の頁 7554 ~ 7566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.29659	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shirasuna Koumei, Karasawa Tadayoshi, Takahashi Masafumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Role of the NLRP3 Inflammasome in Preeclampsia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2020.00080	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Masafumi	4. 巻 -
2. 論文標題 NLRP3 inflammasome as a common denominator of atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Masafumi	4. 巻 -
2. 論文標題 NLRP3 inflammasome as a key driver of vascular disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiovascular Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mizushima Yoshiko, Karasawa Tadayoshi, Aizawa Kenichi, Kimura Hiroaki, Watanabe Sachiko, Kamata Ryo, Komada Takanori, Mato Naoko, Kasahara Tadashi, Koyama Shinichiro, Bando Masashi, Hagiwara Koichi, Takahashi Masafumi	4. 巻 203
2. 論文標題 Inflammasome-Independent and Atypical Processing of IL-1 Contributes to Acid Aspiration-Induced Acute Lung Injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 236 ~ 246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1900168	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hishida Erika, Ito Homare, Komada Takanori, Karasawa Tadayoshi, Kimura Hiroaki, Watanabe Sachiko, Kamata Ryo, Aizawa Emi, Kasahara Tadashi, Morishita Yoshiyuki, Akimoto Tetsu, Nagata Daisuke, Takahashi Masafumi	4. 巻 9
2. 論文標題 Crucial Role of NLRP3 Inflammasome in the Development of Peritoneal Dialysis-related Peritoneal Fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-46504-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ito Homare, Sadatomo Ai, Inoue Yoshiyuki, Yamada Naoya, Aizawa Emi, Hishida Erika, Kamata Ryo, Karasawa Tadayoshi, Kimura Hiroaki, Watanabe Sachiko, Komada Takanori, Horie Hisanaga, Kitayama Joji, Sata Naohiro, Takahashi Masafumi	4. 巻 519
2. 論文標題 Role of TLR5 in inflammation and tissue damage after intestinal ischemia-reperfusion injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 15 ~ 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.08.083	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Masafumi	4. 巻 74
2. 論文標題 Cell-Specific Roles of NLRP3 Inflammasome in Myocardial Infarction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 188 ~ 193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FJC.0000000000000709	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Masafumi	4. 巻 42
2. 論文標題 Role of NLRP3 Inflammasome in Cardiac Inflammation and Remodeling after Myocardial Infarction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 518 ~ 523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00369	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shirasuna Koumei, Karasawa Tadayoshi, Takahashi Masafumi	4. 巻 234
2. 論文標題 Exogenous nanoparticles and endogenous crystalline molecules as danger signals for the NLRP3 inflammasomes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology	6. 最初と最後の頁 5436 ~ 5450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.27475	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Karasawa Tadayoshi, Takahashi Masafumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Saturated fatty acid-crystals activate NLRP3 inflammasome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 1613 ~ 1614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.101892	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zuurbier Coert J, Abbate Antonio, Cabrera-Fuentes Hector A, Cohen Michael V, Collino Massimo, De Kleijn Dominique P V, Downey James M, Pagliaro Pasquale, Preissner Klaus T, Takahashi Masafumi, Davidson Sean M	4. 巻 115
2. 論文標題 Innate immunity as a target for acute cardioprotection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiovascular Research	6. 最初と最後の頁 1131 ~ 1142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cvr/cvy304	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mishra Paras K., Adameova Adriana, Hill Joseph A., Baines Christopher P., Kang Peter M., Downey James M., Narula Jagat, Takahashi Masafumi, Abbate Antonio, Pirstine Hande C., Kar Sumit, Su Shi, Higa Jason K., Kawasaki Nicholas K., Matsui Takashi	4. 巻 317
2. 論文標題 Guidelines for evaluating myocardial cell death	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology	6. 最初と最後の頁 H891 ~ H922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00259.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Murakami Tomohiko, Ruengsinpinya Lerdluck, Nakamura Eriko, Takahata Yoshifumi, Hata Kenji, Okae Hiroaki, Taniguchi Shun'ichiro, Takahashi Masafumi, Nishimura Riko	4. 巻 202
2. 論文標題 Cutting Edge: G Protein Subunit 1 Negatively Regulates NLRP3 Inflammasome Activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1942 ~ 1947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1801388	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsushita Naoko, Ishida Nanae, Ibi Miho, Saito Maki, Takahashi Masafumi, Taniguchi Shunichiro, Iwakura Yoichiro, Morino Yoshihiro, Taira Eiichi, Sawa Yohei, Hirose Masamichi	4. 巻 42
2. 論文標題 IL-1 Plays an Important Role in Pressure Overload-Induced Atrial Fibrillation in Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 543 ~ 546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00363	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Usui-Kawanishi Fumitake, Takahashi Masafumi, Sakai Hiroyasu, Suto Wataru, Kai Yuki, Chiba Yoshihiko, Hiraiishi Keizo, Kurahara Lin Hai, Horii Masatoshi, Inoue Ryuji	4. 巻 55
2. 論文標題 Implications of immune-inflammatory responses in smooth muscle dysfunction and disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Smooth Muscle Research	6. 最初と最後の頁 81 ~ 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1540/jsmr.55.81	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Aizawa E, Karasawa T, Watanabe S, Komada T, Kimura H, Kamata R, Ito H, Hishida E, Yamada N, Kasahara T, Mori Y, Takahashi M	4. 巻 -
2. 論文標題 GSDME-dependent incomplete pyroptosis permits selective IL-1 release under caspase-1 inhibition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe S, Usui-Kawanishi F, Karasawa T, Kimura H, Kamata R, Inoue Y, Mise N, Kasahara T, Takahashi M	4. 巻 -
2. 論文標題 Glucose regulates hypoxia-induced NLRP3 inflammasome activation in macrophages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shirasuna Koumei, Karasawa Tadayoshi, Takahashi Masafumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Role of the NLRP3 Inflammasome in Preeclampsia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2020.00080	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Anzai Fumiya, Watanabe Sachiko, Kimura Hiroaki, Kamata Ryo, Karasawa Tadayoshi, Komada Takanori, Nakamura Jun, Nagi-miura Noriko, Ohno Naohito, Takeishi Yasuchika, Takahashi Masafumi	4. 巻 138
2. 論文標題 Crucial role of NLRP3 inflammasome in a murine model of Kawasaki disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Molecular and Cellular Cardiology	6. 最初と最後の頁 185 ~ 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2019.11.158	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shiraishi Y, Kimura A, Kimura H, Ohmori T, Takahashi M, Takeshita K	4. 巻 -
2. 論文標題 Deletion of inflammasome adaptor protein ASC enhances functional recovery after spinal cord injury in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 SANO Michiya, SHIMAZAKI Sayaka, KANEKO Yasuaki, KARASAWA Tadayoshi, TAKAHASHI Masafumi, OHKUCHI Akihito, TAKAHASHI Hironori, KUROSAWA Akira, TORII Yasushi, IWATA Hisataka, KUWAYAMA Takehito, SHIRASUNA Koumei	4. 巻 -
2. 論文標題 Palmitic acid activates NLRP3 inflammasome and induces placental inflammation during pregnancy in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2020-007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Karasawa Tadayoshi, Kawashima Akira, Usui-Kawanishi Fumitake, Watanabe Sachiko, Kimura Hiroaki, Kamata Ryo, Shirasuna Koumei, Koyama Yutaro, Sato-Tomita Ayana, Matsuzaka Takashi, Tomoda Hiroshi, Park Sam-Yong, Shibayama Naoya, Shimano Hitoshi, Kasahara Tadashi, Takahashi Masafumi	4. 巻 38
2. 論文標題 Saturated Fatty Acids Undergo Intracellular Crystallization and Activate the NLRP3 Inflammasome in Macrophages	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 744 ~ 756
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.117.310581	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Jun, Watanabe Sachiko, Kimura Hiroaki, Kobayashi Motoi, Karasawa Tadayoshi, Kamata Ryo, Usui-Kawanishi Fumitake, Sadatomo Ai, Mizukami Hiroaki, Nagi-Miura Noriko, Ohno Naohito, Kasahara Tadashi, Minota Seiji, Takahashi Masafumi	4. 巻 8
2. 論文標題 Adeno-associated Virus Vector-mediated Interleukin-10 Induction Prevents Vascular Inflammation in a Murine Model of Kawasaki Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-25856-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Masafumi	4. 巻 42
2. 論文標題 Role of NLRP3 Inflammasome in Cardiac Inflammation and Remodeling after Myocardial Infarction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 518 ~ 523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00369	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shirasuna Koumei, Karasawa Tadayoshi, Takahashi Masafumi	4. 巻 234
2. 論文標題 Exogenous nanoparticles and endogenous crystalline molecules as danger signals for the NLRP3 inflammasomes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology	6. 最初と最後の頁 5436 ~ 5450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.27475	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Karasawa Tadayoshi, Takahashi Masafumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Saturated fatty acid-crystals activate NLRP3 inflammasome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 1613 ~ 1614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.101892	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsushita Naoko, Ishida Nanae, Ibi Miho, Saito Maki, Takahashi Masafumi, Taniguchi Shunichiro, Iwakura Yoichiro, Morino Yoshihiro, Taira Eiichi, Sawa Yohei, Hirose Masamichi	4. 巻 42
2. 論文標題 IL-1 Plays an Important Role in Pressure Overload-Induced Atrial Fibrillation in Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 543 ~ 546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00363	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 高橋将文
2. 発表標題 様々な病態における無菌性炎症とインフラマソーム
3. 学会等名 第5回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Cintogtokh Batarjav, Takanori Komada, Masafumi Takahashi
2. 発表標題 AIM2-dependent pyroptosis is crucial for resolution after rhabdomyolysis-induced acute kidney injury.
3. 学会等名 64th Annual meeting of the Japanese Society of Nephrology, Japan, Jun 19th
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋将文、駒田敬則
2. 発表標題 老化関連疾患における慢性炎症とインフラマソーム
3. 学会等名 第66回日本透析医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安齋文弥
2. 発表標題 NLRP3 Inflammasome Promotes Vasculitis of Kawasaki Disease.
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菱田英里華、駒田敬則、秋元哲、高橋将文、長田太助
2. 発表標題 腹膜線維症におけるNLRP3 z インフラマソームの役割
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 唐澤直義、渡邊幸子、笠原忠、高橋将文
2. 発表標題 飽和脂肪酸は結晶形成を介して好中球浸潤を誘導する
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田直也、唐澤直義、駒田敬則、木村博昭、伊藤準哉、仲川清隆、桑田浩、原俊太郎、佐久間康成、佐田尚宏、高橋将文
2. 発表標題 アセトアミノフェン急性肝不全におけるFerroptosisの分子機構
3. 学会等名 第33回肝類洞壁細胞研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋将文
2. 発表標題 循環器領域における無菌性炎症とインフラマソーム：薬物治療の現況と創薬への展望
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 唐澤直義
2. 発表標題 動脈硬化の進展におけるNLRP3インフラマソームの役割
3. 学会等名 第40回日炎症・再生医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋将文
2. 発表標題 循環器領域における無菌性炎症とインフラマソーム：薬物治療の現況と創薬への展望。
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤誉、佐田友藍、井上賢之、鎌田諒、渡邊幸子、唐澤直義、木村博昭、佐田尚宏、高橋将文。
2. 発表標題 腸管虚血再灌流障害におけるNLRP3インフラマソームの役割の解明。
3. 学会等名 第39回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 駒田敬則、Muruve Daniel、高橋将文.
2. 発表標題 慢性腎臓病病態でのAbsent in melanoma2を介した無菌性炎症.
3. 学会等名 第39回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊幸子、河西文武、木村博昭、唐澤直義、鎌田諒、高橋将文.
2. 発表標題 低酸素刺激によるNLRP3インフラマソーム活性化機構の解明
3. 学会等名 第39回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋将文
2. 発表標題 IL- 阻害薬と動脈硬化・発がん.
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村博昭、唐澤直義、渡邊幸子、鎌田諒、駒田敬則、笠原忠、高橋将文.
2. 発表標題 脂肪細胞分化におけるLMP7の役割.
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋将文.
2. 発表標題 動脈硬化・大動脈瘤形成におけるNLRP3インフラマソームの役割.
3. 学会等名 第59回日本脈管学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川島晃、鈴木幸一、高橋将文.
2. 発表標題 AR1H2によるユピキチン修飾を介したNLRP3インフラマソーム抑制機構.
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 安齋文弥、高橋将文	4. 発行年 2020年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 512-519
3. 書名 循環器内科 87	

〔産業財産権〕

〔その他〕

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 https://www.jichi.ac.jp/inflammation/

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	木村 博昭 (Kimura Hiroaki) (70593622)	自治医科大学・医学部・講師 (32202)	削除：2019年3月8日
研究分担者	唐澤 直義 (Karasawa Tadayoshi) (60631893)	自治医科大学・医学部・助教 (32202)	
研究分担者	渡邊 幸子 (Watanabe Sachiko) (80770619)	自治医科大学・医学部・助教 (32202)	削除：2019年9月30日
研究分担者	鎌田 諒 (Kamata Ryo) (60801420)	應義塾大学・政策・メディア研究科(藤沢)・研究員 (32612)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関