

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09146

研究課題名(和文) インフラマソームを介した心血管病の分子基盤の解明

研究課題名(英文) Molecular mechanisms underlying inflammasome-mediated 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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：NLRP3インフラマソームはIL-1産生を制御し、無菌性炎症に関わる細胞内分子複合体である。NLRP3インフラマソームの構成分子の欠損マウスを用いて解析を行い、腹部大動脈瘤やドキソルビシンによる心不全、妊娠高血圧症といった心血管病におけるインフラマソームの重要性を明らかにした。また、NLRP3に直接結合する新規E3ユビキチンリガーゼであるARIH2を同定し、ARIH2がインフラマソーム活性を負に制御することも明らかにした。これらの所見から、NLRP3インフラマソームが心血管病における重要なメディエーターであることが示され、その制御機構の解明は新たな治療法の開発に繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：NLRP3 inflammasome is a multiprotein complex that regulates IL-1 release and involved in sterile inflammatory responses. We investigated the role of NLRP3 inflammasome using mice deficient for NLRP3 inflammasome components and found the importance of NLRP3 inflammasome in abdominal aortic aneurysm, doxorubicin-induced cardiotoxicity, and pregnancy hypertension. Furthermore, we identified an ARIH2 as an interacting molecule with NLRP3 and found that ARIH2 directly ubiquitinates NLRP3 and negatively regulates its activation. These findings suggest that NLRP3 inflammasome is a key player in the pathophysiology of cardiovascular disease and a better understanding of the mechanism that underlies NLRP3 inflammasome will offer new therapeutic modalities in the disease.

研究分野：循環器病学、炎症・免疫学

キーワード：サイトカイン 炎症反応 心血管病 タンパク質修飾

### 1. 研究開始当初の背景

心血管病や腎臓病、生活習慣病といった様々な疾患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となってきた。NLRP3 インフラマソームとは、カスパーゼ-1 (Casp1) 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)、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 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 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。申請者はこれまで、心筋梗塞や動脈硬化といった心血管病や急性腎傷害、慢性腎臓病など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。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様々な課題が残されていた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、心血管病での無菌性炎症の惹起における NLRP3 インフラマソームの役割を明らかにするとともに、NLRP3 インフラマソーム制御の分子機構を解明することである。特に、(1) 強心配糖体による炎症惹起と心機能障害における NLRP3 インフラマソームの役割と (2) 新規 E3 ユビキチンリガーゼ ARIH2 による NLRP3 インフラマソーム活性化の制御の2点に焦点を当てて研究を遂行した。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機構の包括的な理解と、これを治療標的とした新たな治療法の開発に繋げることを目指した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 強心配糖体による心機能障害における NLRP3 インフラマソームの役割

野生型 C57BL/6J マウス (wild-type : WT ; ♂、8-12 週齢) および NLRP3 欠損 (-KO)、Casp1-KO、IL-1 $\beta$ -KO マウス (C57BL/6J background) を使用した。マウスに lipopolysaccharide で priming し、強心配糖体であるウワバイン (ouabain) を投与して評価

した。細胞実験では、マウス腹腔由来マクロファージと J774 マクロファージを用いて、動物実験と同様に LPS による priming 後にウワバインで刺激して解析を行った。

#### (2) 新規 E3 ユビキチンリガーゼ ARIH2 による NLRP3 インフラマソーム活性化の制御

インフラマソームの新たな制御因子を探索するため、ヒト単球由来 THP-1 細胞に ATP 刺激によって形成させたインフラマソーム複合体を単離・精製して質量分析を行い、ARIH2 を同定した。ARIH2 とインフラマソーム構成分子である NLRP3、ASC、caspase-1 の結合は、それぞれを強制発現させた系を用いて、免疫沈降法により解析した。また、ARIH2 と構成分子の共局在は蛍光免疫染色法を用いて検証した。CRISPR/Cas9 システムとレンチウイルスベクターを用いて ARIH2 の欠損 (ARIH2-KO) THP-1 細胞を作製した。

### 4. 研究成果

#### (1) 強心配糖体による心機能障害における NLRP3 インフラマソームの役割

NLRP3 インフラマソームの上流経路の一つにカリウムの細胞外流出 (K efflux) がある。強心配糖体であるジギタリスやウワバインは、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPase (Na ポンプ) を抑制して、K efflux を引き起こすことから、強心配糖体が心臓におけるインフラマソーム活性化を引き起こして、心臓の炎症を引き起こし、心機能に影響するのではないかと仮説を立て、その検証を行った。マウスに LPS を投与して priming を行った後にウワバインを投与すると、心収縮能の抑制とともに、心臓へのマクロファージを主とする炎症細胞浸潤や血中 CPK (creatine phosphokinase) の上昇が認められた (図 1)。一方、IL-1 $\beta$ -KO マウスでは、このウワバインによる心機能抑制が回復し、炎症細胞浸潤や血中 CPK 上昇も有意に抑制されていた (図 1)。さらに、これと同様の所見は、インフラマソーム構成分子を欠損させた NLRP3-KO や caspase-1-KO マウスでも認められ、ウワバインが心臓の炎症を引き起こして心機能を低下させること、その経路に NLRP3 インフラマソームが寄与していることが明らかになった (data not shown)。

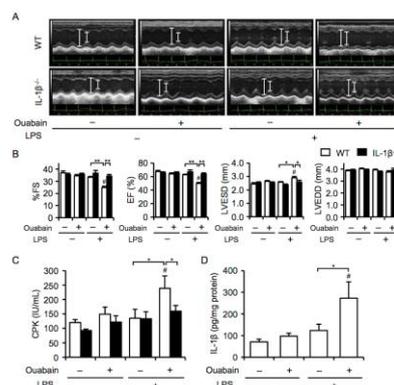


図1 ウワバインによる心機能障害とIL-1 $\beta$ 欠損による影響

また、LPS で priming したマウス腹腔マクロファージおよび J774 マクロファージにおいて、ウバインは濃度依存性に IL-1 $\beta$  の産生を増加させた (図 2)。ウエスタンブロット法による解析でも、ウバインにより IL-1 $\beta$  のプロセッシングが亢進し、上清中に成熟型の IL-1 $\beta$  が放出されることが確認された。このウバインによる IL-1 $\beta$  産生は、NLRP3 の欠損や caspase-1 阻害剤である YVAD の前処理により著明に抑制された (図 2)。

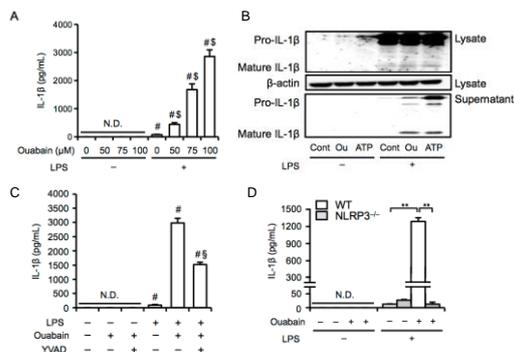


図2 マクロファージにおけるウバインによるインフラソームの活性化

## (2) 新規 E3 ユビキチンリガーゼ ARIH2 による NLRP3 インフラソーム活性化の制御

インフラソームの新たな制御因子を探索するため、ヒト単球由来 THP-1 細胞に ATP 刺激によって形成させたインフラソーム複合体を単離・精製して質量分析を行い、ARIH2 を同定した。ARIH2 とインフラソーム構成分子との結合を免疫沈降法により確認したところ、ARIH2 は ASC や caspase-1 とは結合せず、NLRP3 と結合することが明らかになった (図 3)。また、蛍光免疫染色法を用いた観察でも ARIH2 と NLRP3 との共局在が認められ、ARIH2 が NLRP3 と相互作用することが確認された。また、これらの所見は、マウス腹腔由来マクロファージにおいても確認された。ARIH2 が相互作用する NLRP3 のドメインを同定するため、様々な部位を欠失させた NLRP3 を作製して検討した。ARIH2 と NLRP3 との相互作用は、NLRP3 の AA220-575 を欠失させた場合に消失したことから、この NACHT ドメインを含む部位が責任相互作用部位であることがわかった (図 3)。

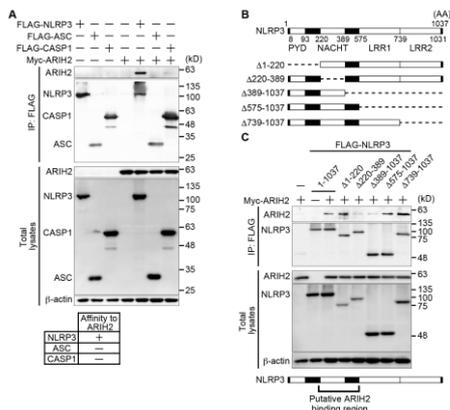


図3 ARIH2とNLRP3-NACHTドメインによる相互作用

ARIH2 は E3 リガーゼであることから、ARIH2 による NLRP3 のユビキチン化について検討した。予想通り、ARIH2 は NLRP3 のユビキチン化を誘導したが、ASC や caspase-1 のユビキチン化は誘導しなかった (図 4)。また、これには、K48 と K63 によるユビキチン修飾が寄与していることもわかった (data not shown)。一方、RBR 型の E3 リガーゼでは ARIH2 は RING1 と RING2 というユビキチン化に重要な 2 つのドメインを持つことから、それぞれの変異体である H158A (RING1 での変異) と C300A (RING2 での変異) を導入して、そのユビキチン化への影響を検証したところ、C300A 変異体導入細胞において ARIH2 によるユビキチン化が著明に抑制された (図 4)。この結果から、ARIH2 によるユビキチン化には K48 と K63 によるユビキチン化修飾が関与していること、ARIH2 の RING2 ドメインがそのユビキチン化に必須であることが明らかになった。

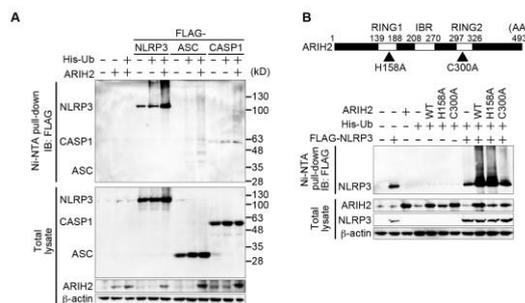


図4 ARIH2によるNLRP3のユビキチン化

最後に NLRP3 インフラソーム活性化および下流の IL-1 $\beta$  産生における ARIH2 の役割を解析するため、ARIH2-KO 細胞を作製して解析した。ARIH2-KO 細胞では、ATP や Nigericin といったインフラソーム活性化刺激による IL-1 $\beta$  産生が有意に亢進され、FLICA アッセイによる caspase-1 の活性化も促進されていた (図 5)。さらに、Western blot 法により、IL-1 $\beta$  や caspase-1 のプロセッシングも促進されていることが確認された (図 5)。以上の結果から、ARIH2 は、NLRP3 インフラソームの活性化を負に制御していることが示された。

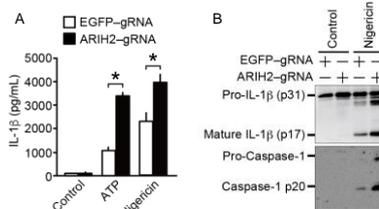


図5 ARIH2欠損によるインフラソーム活性化への影響

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 34 件)

1. Karasawa T, Kawashima A, Usui-Kawanishi F, Watanabe S, Kimura H, Kamata R, Shirasuna K, Koyama Y, Sato-Tomita A, Matsuzaka T, Tomoda H, Park SY, Shibayama N, Shimano H, Kasahara T, Takahashi M. Saturated fatty acids undergo intracellular crystallization and activate the NLRP3 inflammasome in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 38:744-756, 2018
2. Karasawa T, Takahashi M. The crystal-induced activation of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis. *Inflammation and Regeneration* 37: 18, 2017
3. Kawashima A, Karasawa T, Tago K, Kimura H, Kamata R, Usui-Kawanishi F, Watanabe S, Ohta S, Funakoshi-Tago M, Yanagisawa K, Kasahara T, Suzuki K, Takahashi M. ARIH2 ubiquitinates NLRP3 and negatively regulates NLRP3 inflammasome activation in macrophages. *J Immunol* 199: 3614-3622, 2017
4. Sadatomo A, Inoue Y, Ito H, Karasawa T, Kimura H, Watanabe S, Mizushina Y, Nakamura J, Kamata R, Kasahara T, Horie H, Sata N, Takahashi M. Interaction of neutrophils with macrophages promotes interleukin-1 $\beta$  maturation and contributes to hepatic ischemia-reperfusion injury. *J Immunol* 199: 3306-3315, 2017
5. Kobayashi M, Kawanishi-Usui F, Karasawa T, Kimura H, Watanabe S, Mise N, Kayama F, Kasahara T, Hasebe N, Takahashi M. The cardiac glycoside ouabain activates NLRP3 inflammasomes and promotes cardiac inflammation and dysfunction. *PLoS One* 12: 176676, 2017
6. Karasawa T, Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 24: 443-451, 2017
7. Sogawa Y, Nagasu H, Iwase S, Iboriya C, Itano S, Uchida A, Kidokoro K, Taniguchi S, Takahashi M, Satoh M, Sasaki T, Suzuki T, Yamamoto M, Horng T, Kashihara N. Infiltration of M1, but not M2, macrophages is impaired after unilateral ureter obstruction in Nrf2-deficient mice. *Sci Rep* 7: 8801, 2017
8. Terai S, Hashimoto Y, Orita K, Yamasaki S, Takigami J, Shinkuma T, Teraoka T, Nishida Y, Takahashi M, Nakamura H. The origin and distribution of CD68, CD163 and alpha SMA positive cells in the early phase after meniscal resection in a parabiotic rat model. *Connect Tissue Res* 6: 1-11, 2017
9. Kimura H, Karasawa T, Usui F, Kawashima A, Endo Y, Kobayashi M, Sadatomo A, Nakamura J, Iwasaki Y, Yada T, Tsutsui H, Kasahara T, Takahashi M. Caspase-1 deficiency promotes high-fat diet-induced adipose tissue inflammation and the development of obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 311: E881-890, 2016
10. Kobayashi M, Usui F, Karasawa T, Kawashima A, Kimura H, Mizushina Y, Shirasuna K, Mizukami H, Kasahara T, Hasebe N, Takahashi M. NLRP3 reduces macrophage interleukin-10 production and enhances the susceptibility to doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Sci Rep* 6: 26489, 2016
11. Takahashi M. Role of Interleukin-1 in the development of arteritis and abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (eLetter) 2016
12. Omori K, Kobayashi E, Komatsu H, J Rawson, Agrawal G, Parimi M, Oancea A, Valiente L, Ferreri K, Al-Abdullah IS, Kandeel F, Takahashi M, Mullen Y. Involvement of a pro-apoptotic gene BBC3 in islet injury mediated by cold preservation and re-warming. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 310: E1016-E1026, 2016
13. Shirasuna K, Takano T, Seno K, Ohtsu A, Karasawa T, Takahashi M, Ohkuchi A, Suzuki H, Matsubara S, Iwata H, Kuwayama T. Palmitic acid induces interleukin-1 $\beta$  secretion via NLRP3 inflammasomes and inflammatory responses through ROS production in human placental cells. *J Reprod Immunol* 116: 104-112, 2016
14. Omori K, Kobayashi E, Jeffrey R, Takahashi M, Mullen Y. Mechanisms of islet damage mediated by pancreas cold ischemia/rewarming. *Cyobiology* 73: 126-134, 2016
15. Kimura H, Usui F, Karasawa T, Kawashima A, Shirasuna K, Inoue Y, Komada T, Kobayashi M, Mizushina Y, Kasahara T, Suzuki K, Iwasaki Y, Yada T, Caturegli P, Takahashi M. Immunoproteasome LMP7 deficiency improves obesity and metabolic disorders. *Sci Rep* 5: 15883, 2015
16. Shirasuna K, Karasawa T, Usui F, Kobayashi M, Komada T, Kimura H, Kawashima A, Ohkuchi A, Taniguchi S, Takahashi M. NLRP3 deficiency improves angiotensin II-induced hypertension but not fetal growth restriction during pregnancy. *Endocrinology* 156: 4281-4292, 2015
17. Komada T, Usui F, Kawashima A, Kimura H, Karasawa T, Inoue Y, Kobayashi M, Mizushina Y, Kasahara T, Taniguchi S, Muto S, Nagata D, Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasomes for rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Sci Rep* 5: 10901, 2015
18. Karasawa T, Kawashima A, Usui F, Kimura H, Shirasuna K, Inoue Y, Komada T, Kobayashi M, Mizushina Y, Sagara J, Takahashi M. Oligomerized CARD16 promotes caspase-1 assembly and IL-1 $\beta$  processing. *FEBS Open Bio* 5: 348-356, 2015
19. Mizushina Y, Shirasuna K, Usui F, Karasawa T,

- Kawashima A, Kimura H, Kobayashi M, Komada T, Inoue Y, Mato N, Yamasawa H, Latz E, Iwakura Y, Kasahara T, Bando M, Sugiyama Y, Takahashi M. NLRP3 protein deficiency exacerbates hyperoxia-induced lethality through Stat3 protein signaling independent of interleukin-1beta. *J Biol Chem* 290: 5065-5077, 2015
20. Usui F, Shirasuna K, Kimura H, Tatsumi K, Kawashima A, Karasawa T, Yoshimura K, Aoki H, Tsustui H, Noda T, Sagara J, Taniguchi S, Takahashi M. Inflammasome activation by mitochondrial oxidative stress in macrophages leads to the development of angiotensin II-induced aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 35: 127-136, 2015
  21. Shirasuna K, Usui F, Karasawa T, Kimura H, Kawashima A, Mizukami H, Ohkuchi A, Nishimura S, Sagara J, Noda T, Ozawa K, Taniguchi S, Takahashi M. Nanosilica-induced placental inflammation and pregnancy complications: Different roles of the inflammasome components NLRP3 and ASC. *Nanotoxicology* 9: 554-567, 2015
  22. Usui F, Kobayashi M, Takahashi M. Letter regarding article "Inhibition of interleukin-1beta decrease aneurysm formation and progression in murine model of thoracic aortic aneurysm". *Circulation* 131: e399, 2015
  23. Inoue Y, Takahashi M. Comment on "Radiation exposure induces inflammatory pathway activation in immune cells". *J Immunol* 194: 5039, 2015
  24. Karasawa T, Takahashi M. Letter regarding article "Anti-inflammatory and anti-atherogenic effects of the inflammasome NLRP3 inhibitor, arglabin, in ApoE2.Ki mice fed a high fat diet" *Circulation* 132: e249, 2015
  25. Inoue Y, Sadatomo A, Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasomes in hepatic ischemia-reperfusion injury. *Inflammation and Regeneration* 35: 61-68, 2015
  26. Kimura H, Caturegli P, Takahashi M, Suzuki K. New insights into the function of the immunoproteasome in immune and non-immune cells. *J Immunol Res* 2015: 541984, 2015
  27. Karasawa T, Takahashi M. RIP140 as a novel therapeutic target in the treatment of atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 81: 136-138, 2015
  28. Takahashi M. High-mobility group box 1 protein in myocardial infarction: Should it be stimulated or inhibited? *J Atheroscler Thromb* 22: 553-554, 2015
  29. Gautam M, Fujita D, Kimura K, Ichikawa H, Izawa A, Hirose M, Kashihara T, Yamada M, Takahashi M, Ikeda U, Shiba Y. Transplantation of adipose-tissue-derived stem cells improves cardiac contractile function and electrical stability in a rat myocardial infarction model. *J Mol Cell Cardiol* 81: 139-149, 2015
  30. Kadoya H, Sato M, Sasaki T, Taniguchi S, Takahashi M, Kashihara N. Excess aldosterone is a critical danger signal for inflammasome activation in the development of renal fibrosis in mice. *FASEB J* 15-271734, 2015
  31. Okada A, Kashima Y, Tomita T, Takeuchi T, Aizawa K, Takahashi M, Ikeda U. Characterization of cardiac oxidative stress levels in patients with arterial fibrillation. *Heart Vessels* 31: 80-87, 2016
  32. Nagayama S, Ohkuchi A, Shirasuna K, Takahashi K, Suzuki H, Hirashima C, Sakata A, Nishimura S, Takahashi M, Matsubara S. The frequency of peripheral blood CD4+Fox3+ regulatory T cells in women with preeclampsia and those with high risk factors for preeclampsia. *Hypertens Preg* 34: 443-455, 2015
  33. Yano K, Yasuda H, Takaoka K, Takahashi M, Nakamura H, Imai Y, Wakitani S. Fate, origin and roles of cells within free bone grafts. *J Orthop Sci* 20: 390-396, 2015
  34. Takahashi M. Role of innate immune system in inflammation and cardiac remodeling after myocardial infarction. *Curr Vascular Pharm* 13: 20-25, 2015
- [学会発表] (計 20 件)
1. Kimura H, Karasawa T, Watanabe S, Suzuki K, Caturegli P, Takahashi M. Contribution of the immunoproteasome to the inflammatory phenotype observed in obese mice. *IMMUNOLOGY2017 Washington, D.C. (America) May 12-16, 2017*
  2. 木村博昭、唐澤直義、岩崎有作、矢田俊彦、高橋将文. 高脂肪食による肥満性炎症における Caspase-1 の役割. 第 90 回日本内分泌学会学術総会 (京都) 2017 年 4 月 20-22 日
  3. 高橋将文、小林基、唐澤直義、渡邊幸子、木村博昭. ドキソルビシン心筋傷害におけるインフラマソーム構成分子 NLRP3 の役割. 第 38 回日本炎症・再生医学会 (大阪) 2017 年 7 月 17-19 日
  4. 木村博昭、唐澤直義、渡邊幸子、笠原忠、高橋将文. 高脂肪食誘導による肥満性炎症における Caspase-1 の役割. 第 38 回日本炎症・再生医学会 (大阪) 2017 年 7 月 17-19 日
  5. 唐澤直義、渡邊幸子、木村博昭、高橋将文. 飽和脂肪酸は結晶形成を介して好中球浸潤を誘導する. 第 38 回日本炎症・再生医学会 (大阪) 2017 年 7 月 17-19 日
  6. 佐田友藍、井上賢之、渡邊幸子、唐澤直義、木村博昭、佐田尚宏、高橋将文. 肝虚血再灌流障害におけるインフラマソーム非依存性 IL-1β 産生機構の解明. 第 38 回日本炎症・再生医学会 (大阪) 2017 年 7 月 17-19 日
  7. 木村博昭、臼井文武、唐澤直義、川島晃、笠原忠、鈴木幸一、岩崎有作、矢田俊彦、高橋将文. 高脂肪酸による肥満・メタボリック病態における免疫プロテアソーム欠損の有

- 益な効果. 第 89 回日本内分泌学会学術総会 (京都) 2016 年 4 月 21-23 日
8. 高橋将文、駒田敬則、臼井文武、唐澤直義、川島晃、木村博昭. 横紋筋融解症による急性腎障害における NLRP3 インフラマソームの役割. 第 37 回日本炎症・再生医学会 (京都) 2016 年 6 月 16-17 日
  9. 唐澤直義、臼井文武、川島晃、木村博昭、高橋将文. 脂肪酸結晶による NLRP3 インフラマソームを介した炎症惹起機構の解析. 第 37 回日本炎症・再生医学会 (京都) 2016 年 6 月 16-17 日
  10. 木村博昭、唐澤直義、川島晃、臼井文武、笠原忠、鈴木幸一、高橋将文. 高脂肪食誘導型肥満における免疫プロテアソーム (LMP7) の役割. 第 37 回日本炎症・再生医学会 (京都) 2016 年 6 月 16-17 日
  11. 唐澤直義、臼井文武、川島晃、木村博昭、高橋将文. 飽和脂肪酸によるインフラマソーム活性化機構の解析. 第 48 回日本動脈硬化学会 (東京) 2016 年 7 月 14-15 日
  12. 高橋将文. 無菌性炎症とインフラマソーム. 第 31 回日本乾癬学会学術大会 (宇都宮) 2016 年 9 月 2-3 日
  13. 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. 第 26 回日本循環薬理学会 (長野) 2016 年 12 月 2 日
  14. 木村博昭、唐澤直義、笠原忠、高橋将文. 高脂肪食による肥満性炎症における Caspase-1 の役割. 日本薬学会 137 年会 (仙台) 2017 年 3 月 24-27 日
  15. Takahashi, M. The inflammasome in atherothrombosis. AHA Scientific Sessions 2015 Cardiovascular Seminar CVC.242 Orlando, Florida (America), November 7-11, 2015
  16. 臼井文武、木村博昭、唐澤直義、川島晃、谷口俊一郎、高橋将文. 動脈硬化および大動脈瘤形成における NLRP3 インフラマソームの役割 第 26 回日本生体防御学会学術総会 (東京) 2015 年 7 月 10-12 日
  17. 臼井文武、駒田敬則、唐澤直義、川島晃、木村博昭、武藤重明、長田太助、高橋将文. 横紋筋融解症による急性腎障害における NLRP3 インフラマソームの役割 第 36 回日本炎症・再生医学会 (東京) 2015 年 7 月 21-22 日
  18. 唐澤直義、木村博昭、臼井文武、川島晃、高橋将文. 脂質代謝異常における ASC の役割 第 36 回日本炎症・再生医学会 (東京) 2015 年 7 月 21-22 日
  19. 高橋将文. 心腎血管疾患における自然炎症の役割. 第 38 回日本高血圧学会総会 (愛媛) 2015 年 10 月 9-11 日
  20. 高橋将文、駒田敬則、臼井文武、川島晃、唐澤直義、木村博昭. 横紋筋融解症による急性腎障害における NLRP3 インフラマソームの役割. 心血管抗加齢研究会 2015 (大阪) 2015 年 11 月 28-29 日

〔図書〕 (計 7 件)

1. 高橋将文: 動脈・静脈疾患と炎症. 日本臨床 75, Suppl 5 : 1038-1042, 2017
2. 高橋将文: 心血管疾患の発症とインフラマソーム. 循環 PLUS 17 : 7-9, 2017
3. 高橋将文: 自然免疫と自己免疫疾患. 医学と医療の最前線 日本内科学会雑誌 40:747-752, 2016
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. 岩手医科大学歯学雑誌 41:19-28, 2016
5. 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. 日本臨床検査自動科学会誌 40(3): 191-197, 2015
6. 小林基、高橋将文: 心血管疾患とインフラマソーム. 循環器内科 78 (5) : 505-511, 2015
7. 臼井文武、高橋将文. 疾患モデルの作製と利用 脂質代謝異常と関連疾患<<下巻>> 第三節 ASC、株式会社エル・アイ・シー、東京、2015、p43-51

〔その他〕

ホームページ  
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  
<http://www.jichi.ac.jp/inflammation/>

#### 6. 研究組織

##### (1) 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

##### (2) 研究分担者

唐澤 直義 (Karasawa Tadayoshi)  
自治医科大学・医学部・助教  
研究者番号 : 60631893

木村 博昭 (Kimura Hiroaki)  
自治医科大学・医学部・講師  
研究者番号 : 70593622

渡邊 幸子 (Watabnabe Sachiko)  
自治医科大学・医学部・助教  
研究者番号 : 80770619

臼井 文武 (Usui Fumitake)  
自治医科大学・医学部・助教  
研究者番号 : 50585560