

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2014～2017

課題番号：26713005

研究課題名(和文) 新たな炎症誘導機構の解明とその制御法の開発

研究課題名(英文) Understanding and chemical control of inflammation induced by innate immune system

研究代表者

齊藤 達哉 (SAITOH, Tatsuya)

徳島大学・先端酵素学研究所(次世代)・教授

研究者番号：60456936

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,200,000円

研究成果の概要(和文)：自然免疫機構は、パターン認識受容体を介して病原体の構成成分を認識し、炎症を誘導することにより、病原体の排除を行う。一方で、自然免疫機構は過剰に摂取した栄養素由来の刺激性成分などにも反応することがあり、炎症に起因する疾患の発症をしばしば惹起する。本研究では、自然免疫機構を介した炎症について解析を行い、疾患の発症機序を明らかにした。また、当該機構を介した炎症を抑制する化合物の探索およびその作用機序の解明を行った。

研究成果の概要(英文)：Innate immune system senses microbial components by pattern-recognition receptors and induces inflammation to eliminate invading microbes. However, innate immune system also senses nutrient-derived stimulatory factors and often causes development of inflammatory diseases. We have conducted studies of inflammation induced by innate immune system, and have revealed mechanisms of development of inflammatory diseases. Furthermore, we have identified chemical compounds capable of inhibiting inflammation induced by innate immune system and have revealed mechanisms of action of anti-inflammatory compounds.

研究分野：生物系薬学、免疫学

キーワード：炎症 自然免疫 生活習慣病 生体防御

1. 研究開始当初の背景

自然免疫機構は、病原体を認識して炎症性サイトカインの産生を誘導することにより、病原体から身を守る役割を担う。一方で、自然免疫機構には誤って、あるいは過度に活性化し、炎症による組織損傷を惹起する負の側面もある。特に、自然免疫機構は過栄養摂取により蓄積する代謝物に反応して炎症を誘導し、現代病の代表格である生活習慣病の発症要因となることが、近年の研究から明らかになっている。自然免疫に関わるパターン認識受容体である NLRP3 は、下流のアダプター因子 ASC やプロテアーゼ Caspase-1 と共に NLRP3 インフラマソームを形成し、炎症性サイトカイン Interleukin (IL)-1 β の産生を介して炎症を惹起する。痛風に関わる尿酸塩結晶、動脈硬化に関わるコレステロール結晶、腎・尿路結石に関わるシュウ酸カルシウム結晶などの過剰に摂取した栄養素に由来する微粒子状の刺激物は、NLRP3 インフラマソームの誤った活性化を引き起こし、生活習慣病の発症要因となる(図1)。

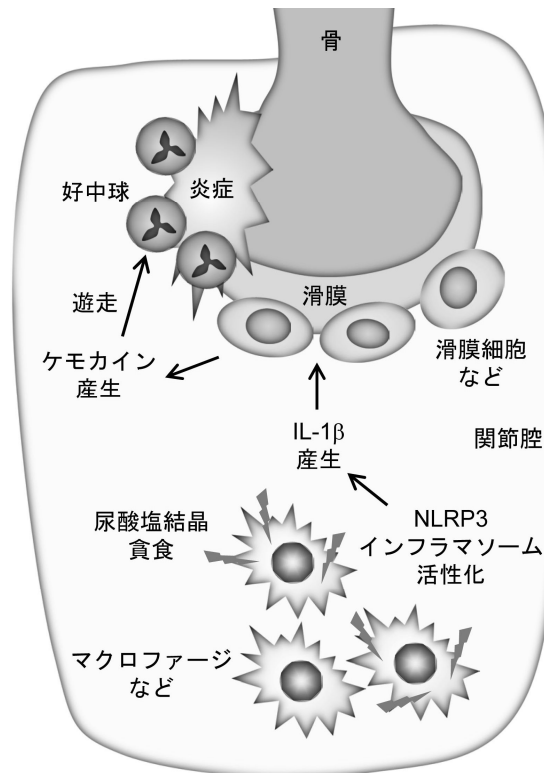


図1. 尿酸塩結晶による痛風の発症
関節腔内に蓄積した尿酸塩結晶は、マクロファージなどのミエロイド系細胞に貪食された際に、NLRP3 インフラマソームを介した炎症性サイトカイン IL-1 β の産生を誘導する。また、尿酸塩結晶は、PGE2 の産生も誘導する。IL-1 β や PGE2 は周囲の細胞を刺激し、活性化やケモカイン産生を誘導する。ケモカインは、関節腔内への好中球などのエフェクター細胞の遊走を誘導し、炎症による組織損傷を惹起する(齊藤達哉著 高尿酸血症・痛風 2015 より抜粋・改変)。

2. 研究の目的

痛風をはじめとした生活習慣病は現代の社会問題となっており、その発症機序解明と治療法確立は急務である。過栄養摂取により体内に蓄積する尿酸塩結晶をはじめとした微粒子状の刺激物は、自然免疫機構である NLRP3 インフラマソームを活性化して炎症性サイトカイン IL-1 β の過剰な産生を誘導するため、生活習慣病の発症要因となる。よって、特異的かつ低毒性な NLRP3 インフラマソーム阻害化合物を同定し、当該化合物を継続的に摂取することにより、生活習慣病の発症を予防・治療する手法を開発することが求められている。これまでに研究代表者は、NLRP3 インフラマソーム活性化を阻害する化合物を複数同定することに成功している。本研究では、同定した化合物群の中から、レスベラトロールとジクロフェナクの作用機序解明と有用性検証を行った。

3. 研究の方法

〔主な材料〕

本研究には、C57BL/6 マウスを用いた。細胞としては、当該マウスに 4%チオグリコレートを腹腔内投与して得られた腹腔渗出性マクロファージを用いた。また、遺伝子の導入実験には、マウスマクロファージ細胞株 J774 を用いた。

〔主な実験内容〕

マクロファージにおける NLRP3 インフラマソームに対するレスベラトロールおよびジクロフェナクの阻害効果の評価
腹腔渗出性マクロファージを、Pam3CSK4 による前処置を行った後に、化合物存在下・非存在下で、尿酸塩結晶に暴露した。培養上清を回収し、IL-1 β 濃度を測定した。比較対象として、プリン体であるアデノシン三リン酸(ATP)、フラジェリンや DNA による刺激を行い、上清中の IL-1 β 濃度を ELISA により測定した。

マウス痛風モデルを用いたレスベラトロールおよびジクロフェナクの抗炎症効果の評価

マウス体内において、レスベラトロールおよびジクロフェナクが NLRP3 インフラマソームに与える影響を評価した。C57BL/6 マウスにレスベラトロール、ジクロフェナクもしくは PBS を投与し、さらに尿酸塩結晶を腹腔内に投与して腹膜炎を惹起した。腹腔内に産生された IL-1 β の濃度を、ELISA により測定した。また、腹腔内に遊走してくる好中球の数を FACS により測定した。

4. 研究成果

成果(1): レスベラトロールによる NLRP3

インフラマソーム活性化の抑制機序を解明 (Misawa et al. Int Immunol 2015)

これまでの研究から、痛風治療薬であるコルヒチンが NLRP3 インフラマソームの活性化を抑制することを見出している。微小管は尿酸塩結晶などの刺激に応じてミトコンドリアを微小管形成中心方向へと輸送することにより、小胞体上の NLRP3 とミトコンドリア上の ASC の近接を誘導し、NLRP3 インフラマソームの活性化を促進する。コルヒチンなどのチューブリン重合阻害剤は、微小管依存的に誘導される小胞体とミトコンドリアの近接を介した NLRP3 インフラマソームの活性化を抑制する。尿酸塩結晶などの刺激性粒子は、ミトコンドリアの損傷を引き起こすため、細胞内 NAD⁺ が減少して NAD⁺ 依存性の α チューブリン脱アセチル化酵素である SIRT2 の活性が低下する。SIRT2 の活性低下はアセチル化 α チューブリンを増加させるため、ダイニン依存的なミトコンドリアの輸送を介した NLRP3 と ASC の近接が誘導される。損傷ミトコンドリア由来の活性酸素種は、NLRP3 インフラマソームの直接的な活性化を誘導するが、NLRP3 と ASC の近接には影響を与えない。

これらを踏まえて研究を進め、以下の成果を得た。アフィニティー精製法により NLRP3 と ASC の結合を検出し、マウスマクロファージ細胞株 J774 において刺激依存的に NLRP3 と ASC が会合すること、およびコルヒチンやダイニン阻害剤が NLRP3 と ASC の会合を阻害することを見出した。また、ケミカルクロスリンク法により ASC の自己重合を検出し、マウスプライマリーマクロファージにおいて刺激依存的に ASC が自己重合すること、およびコルヒチンやダイニン阻害剤が ASC の自己重合を阻害することを見出した。微小管のアセチル化の重要性についてもさらに深く検討し、マウスマクロファージ細胞株 J774 において RNA 干渉法により α チューブリンアセチル基転移酵素 MEC17 をノックダウンすると、刺激依存的な NLRP3 と ASC の会合および ASC の自己重合が阻害されることを見出した。これらの結果は、アセチル化された微小管上でダイニンが働くことにより、刺激に応じた NLRP3 と ASC の会合とそれに続く ASC の自己重合が誘導されることを強く示唆している (図 2)。

さらに、タンパク質のアセチル化修飾を抑制する化合物であり、様々な抗炎症活性を有することが知られているフィトケミカルであるレスベラトロールに着目し、この化合物の作用機序について検証した。尿酸塩結晶で刺激したマクロファージにおいて、レスベラトロールは NLRP3 と ASC の会合および ASC の自己重合を阻害した。この結果に一致するように、尿酸塩結晶などにより刺激したマクロファージにおいて、レスベラトロールは NLRP3 インフラマソームを介した IL-1β の産生を抑制した。さらに、尿酸塩結晶の腹

腔内投与により惹起されるマウス急性痛風モデルにおいて、レスベラトロールは NLRP3 インフラマソームを介した IL-1β の産生を抑制した。これらの結果は、レスベラトロールが微小管を介した NLRP3 インフラマソームの活性化を抑制することにより抗炎症効果を発揮することを示している (図 2)。

NLRP3 インフラマソームの活性化は、痛風に加えて、動脈硬化や腎・尿路結石など、様々な生活習慣病の発症に深く関わっている。今後も NLRP3 インフラマソームを阻害するフィトケミカルの研究に取り組み、炎症に起因する疾患に対する効果的な予防法の開発へとつなげていきたい。

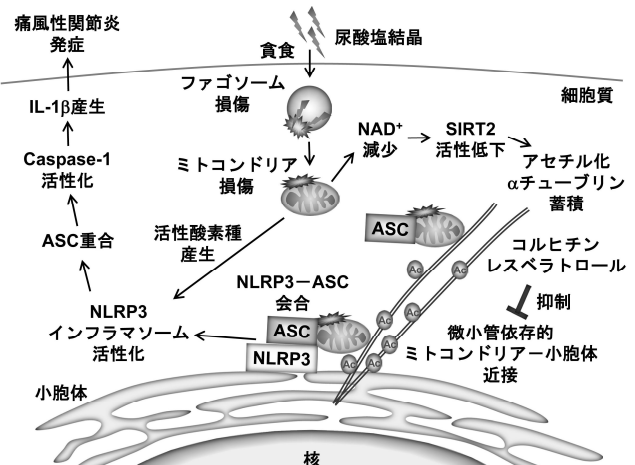


図 2. NLRP3 インフラマソームの活性化機序
尿酸塩結晶などの刺激性粒子は、マクロファージなどのミエロイド系細胞に貪食された際にファゴソーム・リソソーム膜の損傷を引き起こす。続いて、リソソームから漏出した内容物が、ミトコンドリアの損傷を引き起こす。ミトコンドリアの損傷は、NAD⁺の低下や活性酸素種の産生を引き起こす。NAD⁺の低下は SIRT2 の活性低下につながり、アセチル化 α チューブリンが蓄積する。アセチル化された微小管は、小胞体上の NLRP3 とミトコンドリア上の ASC の会合を促進する。活性酸素種は、NLRP3 インフラマソームの直接的な活性化を誘導する。両経路が協調的に働くことにより、NLRP3 インフラマソームの活性化が強力に誘導される。コルヒチンは、微小管依存的な NLRP3 インフラマソーム活性化を阻害する。レスベラトロールは、アセチル化微小管の蓄積を抑制することにより、NLRP3 インフラマソーム活性化を阻害する (齊藤達哉著 高尿酸血症・痛風 2015 より抜粋・改変)。

成果(2): NSAIDs による NLRP3 インフラマソーム活性化の抑制機序を解明
痛風治療薬であるコルヒチンが NLRP3 インフラマソームの活性化を阻害することの発見は、生活習慣病治療薬の中に NLRP3 インフラマソームを阻害する活性を有するものが他にも存在する可能性を示唆している。研究代表者は、痛風治療薬として用いられる

NSAIDsであるジクロフェナクやメフェナム酸が NLRP3 インフラマソームの阻害活性を有することを見出したので、その作用機序や他の NSAIDs の阻害活性の有無について検討を行った（図 3）。

はじめに、尿酸塩結晶刺激に応じて炎症性因子がどのような分子機構を介して誘導されるのかについて検討を行った。これまでの報告どおり、尿酸塩結晶で刺激したマクロファージでは、NLRP3 インフラマソームを介して炎症性サイトカイン IL-1 β の産生が誘導された。一方で、尿酸塩結晶で刺激したマクロファージでは、NLRP3 インフラマソーム非依存的に炎症性サイトカイン IL-1 α の産生が誘導された。さらに、尿酸塩結晶で刺激したマクロファージでは、NLRP3 インフラマソーム非依存的に PGE2 の産生が誘導された。これらの結果から、NLRP3 インフラマソームは尿酸塩結晶刺激に応じた IL-1 β 産生の誘導に選択的に関わっていることが明らかになった。

続いて、痛風治療薬として用いられているジクロフェナクとメフェナム酸の効果について検討した。ジクロフェナクは、尿酸塩結晶で刺激したマクロファージにおける NLRP3 インフラマソームを介した IL-1 β の産生を阻害した。また、メフェナム酸も尿酸塩結晶による NLRP3 インフラマソームを介した IL-1 β の産生を阻害した。さらに、ジクロフェナクおよびメフェナム酸は、尿酸塩結晶で刺激したマクロファージにおける COX-2 を介した PGE2 の産生を阻害した。一方で、ジクロフェナクおよびメフェナム酸は、尿酸塩結晶で刺激したマクロファージにおける IL-1 α の産生を阻害しなかった。これらの結果から、ジクロフェナクとメフェナム酸は尿酸塩結晶刺激に応じた IL-1 β と PGE2 の産生を阻害することが明らかになった。

痛風の治療に用いられる NSAIDs として、ジクロフェナク以外にもロキソプロフェンの阻害活性についても検討した。既知の薬理作用から予想された通り、ロキソプロフェンは、尿酸塩結晶で刺激したマクロファージにおける COX-2 を介した PGE2 の産生を阻害した。一方で、ロキソプロフェンは、尿酸塩結晶で刺激したマクロファージにおける NLRP3 インフラマソームを介した IL-1 β の産生を阻害しなかった。また、ロキソプロフェンは、尿酸塩結晶で刺激したマクロファージにおける IL-1 α の産生を阻害しなかった。ロキソプロフェンと比べてジクロフェナクやメフェナム酸は COX-2 に強く作用することから、これらの薬剤の NLRP3 インフラマソームに対する阻害効果は COX-2 に対する親和性を反映している可能性がある。今後、COX-2 選択的阻害薬の効果を検討する必要がある。また、ジクロフェナクやメフェナム酸などの NSAIDs が NLRP3 インフラマソームの活性化を抑制することにより、炎症性疾患の症状を緩和することが出来るか否かを

検証したい。さらに、ジクロフェナクやメフェナム酸が NLRP3 インフラマソームの活性化を阻害する分子機構を解明したい。

NSAIDs の作用とは異なる話題となるが、尿酸塩結晶に応じた IL-1 α の産生メカニズムは興味深い。IL-1 β や PGE2 の産生だけでなく、IL-1 α の産生も同時に阻害することが可能となれば、尿酸塩結晶による炎症の惹起をほぼ完全に抑制することが可能となる。よって、NLRP3 インフラマソームとは異なる、新たな炎症の誘導機構の解明も今後の重要な研究課題と考えられる。

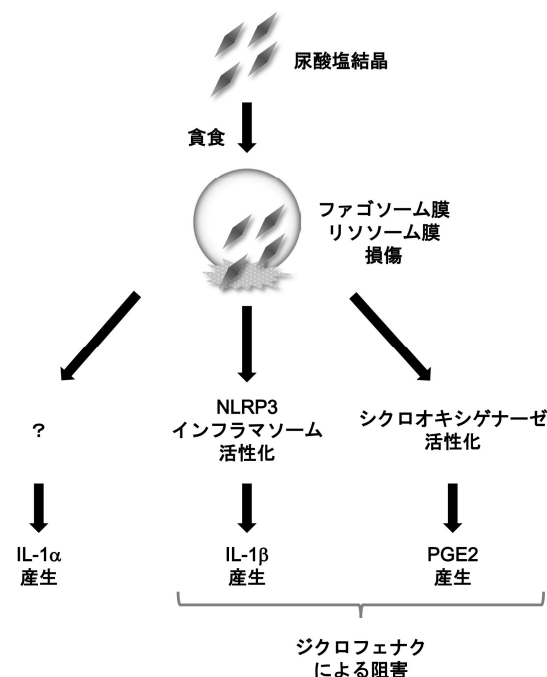


図 3. 尿酸塩結晶に応じた炎症応答の誘導
ジクロフェナクやメフェナム酸は、尿酸塩結晶に応じた IL-1 β および PGE2 の産生を阻害する。ジクロフェナクおよびメフェナム酸は、尿酸塩結晶に応じた IL-1 α の産生を阻害しない。尿酸塩結晶による IL-1 α の産生は、NLRP3 インフラマソームやシクロオキシゲナーゼとは異なる機構により誘導される。これらの NSAIDs は、NLRP3 インフラマソームとシクロオキシゲナーゼの双方を阻害することにより、尿酸塩結晶により惹起される痛風の炎症症状を緩和する（齊藤達哉著 カレントセラピー 2017 より抜粋・改変）。

成果(3) : DNA による I 型インターフェロンを介した炎症応答の機序を解明 (Takahama et al. Cell Rep 2017)
生体内において微粒子により誘導される炎症応答には、微粒子を貪食したミエロイド系細胞から産生されるサイトカインに加えて、微粒子によりネトーススを起した好中球から放出される DNA に応じて周囲の細胞から産生されるインターフェロンが関わることなどが知られている。研究代表者は、細胞質内に入り込んだ DNA を感知する cGAS による I 型インターフェロンの産生誘導に関わる

分子機構の解明に取り組んだ。

細胞内 DNA を感知した cGAS は、シグナル伝達因子として働く STING を介して、リン酸化酵素である TBK1 による転写因子 IRF3 の活性化を誘導することで、I 型インターフェロンの転写・翻訳・産生を誘導する。STING は、未刺激の状態では小胞体に局在し、刺激を受けるとゴルジ体へと移行して TBK1 を活性化する。よって、オルガネラ膜における様々な応答の制御に関わることで知られる RAB GTPase の働きに着目した。

全ての RAB GTPase に対する siRNA library を用いたスクリーニングにより、細胞内 DNA に応じて活性化する自然免疫応答の制御因子として RAB2B を見出した。RAB2B は、DNA 刺激の後にゴルジ体で STING と強く共局在する。RAB2B の発現をノックダウンした細胞においては、細胞内に導入した DNA による cGAS STING TBK-1 IRF3 経路を介した I 型インターフェロンの産生が減弱した。また、同細胞においては、ワクシニアウイルスによる I 型インターフェロンの産生も減弱した。よって、RAB2B は細胞内 DNA および DNA ウイルスに応じて活性化する cGAS-STING 経路を介した自然免疫応答を促進していることが明らかになった。また、RAB2B の発現をノックダウンした細胞においては、STING の小胞体からゴルジ体への移行には影響は見られなかった。よって、RAB2B はゴルジ体に移行した STING が TBK-1 を活性化する段階を促進していることが明らかになった。さらに、RAB2B に結合するドメインを有する Golgi-associated Rab2B interactor (GARI), Golgi-associated Rab2B interactor-like 1 (GARIL1), GARIL2, GARIL3, GARIL4, GARIL5 の中から、GARIL5 が RAB2B による DNA 応答の制御に関わるエフェクターであることを見出した。今後は、RAB2B や GARIL5 が STING による TBK1 の活性化を促進する分子機構を明らかにすると共に、当該因子を欠失する遺伝子改変マウスを作製し、生体レベルでの微粒子応答への関与を検証していきたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者には下線)

[雑誌論文](計 42 件)内 20 編を記載

1. Takahama M, Akira S, Saitoh T. Autophagy limits activation of the inflammasomes. *Immunol Rev*. 2018, 281, 62-73. doi: 10.1111/imr.12613. 査読有.
2. Takahama M, Fukuda M, Ohbayashi N, Kozaki T, Misawa T, Okamoto T, Matsuura Y, Akira S, Saitoh T. The RAB2B-GARIL5 complex promotes cytosolic DNA-induced innate immune responses. *Cell Rep*. 2017, 20, 2944-2954. doi: 10.1016/j.celrep.2017.08.085. 査読有.
3. Sasai M, Sakaguchi N, Ma JS, Nakamura S, Kawabata T, Bando H, Lee Y, Saitoh T, Akira S, Iwasaki A, Standley DM, Yoshimori T, Yamamoto M. Essential role for GABARAP autophagy proteins in interferon-inducible GTPase-mediated host defense. *Nat Immunol*. 2017, 18, 899-910. doi: 10.1038/ni.3767. 査読有.
4. 齊藤達哉. 尿酸塩結晶によるインフラマソーム活性化と痛風性関節炎. *尿酸と血糖*. 2017, 3,6-9. 査読無.
5. 齊藤達哉. 痛風関節炎の発症機序. *カレントセラピー*. 2017, 35, 61-65. 査読無.
6. Kozaki T, Komano J, Kanbayashi D, Takahama M, Misawa T, Satoh T, Takeuchi O, Kawai T, Shimizu S, Matsuura Y, Akira S, Saitoh T. Mitochondrial damage elicits a TCDD-inducible poly(ADP-ribose) polymerase-mediated antiviral response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017, 114, 2681-2686. doi:10.1073/pnas.1621508114. 査読有.
7. Imagawa Y, Saitoh T, Tsujimoto Y. Vital staining for cell death identifies Atg9a-dependent necrosis in developmental bone formation in mouse. *Nat Commun*. 2016, 7, 13391. doi: 10.1038/ncomms13391. 査読有.
8. Saitoh T, Akira S. Regulation of inflammasomes by autophagy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016, 138, 28-36. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.009. 査読有.
9. Park S, Buck MD, Desai C, Zhang X, Loginicheva E, Martinez J, Freeman ML, Saitoh T, Akira S, Guan JL, He YW, Blackman MA, Handley SA, Levine B, Green DR, Reese TA, Artyomov MN, Virgin HW. Autophagy Genes Enhance Murine Gammaherpesvirus 68 Reactivation from Latency by Preventing Virus-Induced Systemic Inflammation. *Cell Host Microbe*. 2016, 19, 91-101. doi: 10.1016/j.chom.2015.12.010. 査読有.
10. Shibutani ST, Saitoh T, Nowag H, Münz C, Yoshimori T. Autophagy and autophagy-related proteins in the immune system. *Nat Immunol*. 2015, 16, 1014-1024. doi: 10.1038/ni.3273. 査読有.
11. *Misawa T, *Saitoh T, Kozaki T, Park S, Takahama M, Akira S. (*Equal contribution). Resveratrol inhibits the acetylated α -tubulin-mediated assembly of the NLRP3-inflammasome. *Int Immunol*.

- 2015, 27, 425-434. doi: 10.1093/intimm/dxv018. 査読有.
12. 齊藤達哉. オルガネラ接触領域を介した自然免疫応答の誘導. 実験医学. 2015, 33, 2574-2578. 査読無.
 13. 三澤拓馬, 審良静男, 齊藤達哉. 尿酸塩結晶による炎症惹起の分子機序. 高尿酸血症と痛風. 2015, 23, 20-26. 査読無.
 14. 齊藤達哉. ミトコンドリア損傷による自然免疫の活性化と炎症関連疾患. 医学のあゆみ. 2015, 254, 459-464. 査読無.
 15. Kozaki T, Takahama M, Misawa T, Matsuura Y, Akira S, *Saitoh T. (*Corresponding author). Role of zinc-finger antiviral protein in host defense against Sindbis virus. Int Immunol. 2015, 27, 357-364. doi: 10.1093/intimm/dxv010. 査読有.
 16. 三澤拓馬, 審良静男, 齊藤達哉. インフラマソームの活性化機構. 臨床免疫・アレルギー科. 2015, 63, 489-494. 査読無.
 17. 三澤拓馬, 審良静男, 齊藤達哉. 微小管によるミトコンドリアの局在制御がNLRP3 インフラマソームの活性化を促進する. 細胞工学. 2015, 34, 567-570. 査読無.
 18. 齊藤達哉. インフラマソームと炎症, 炎症と免疫. 2014, 22, 17-21. 査読無.
 19. 齊藤達哉. NLRP3 インフラマソームと炎症性疾患. リウマチ科. 2014, 52, 444-449. 査読無.
 20. Choi J, Park S, Biering SB, Selleck E, Liu CY, Zhang X, Fujita N, Saitoh T, Akira S, Yoshimori T, Sibley LD, Hwang S, Virgin HW. The parasitophorous vacuole membrane of *Toxoplasma gondii* is targeted for disruption by ubiquitin-like conjugation systems of autophagy. Immunity. 2014, 40, 924-935. doi: 10.1016/j.immuni.2014.05.006. 査読有.

〔学会発表〕(計37件)内5件を記載

1. 齊藤達哉. 生体防御応答にかかわるオルガネラ・ゾーンの理解と制御. 日本薬学会第138年会. 2018年3月28日. ホテル金沢(石川県金沢市). シンポジウム世話人・招待講演.
2. 齊藤達哉. 細胞外微粒子による炎症応答の誘導機序解明と制御法開発. 第51回日本痛風・核酸代謝学会総会. 2018年2月23日. 米子コンベンションセンター(鳥取県米子市). 招待講演.
3. Tatsuya Saitoh. Role of mitochondria in regulation of innate immune response. The KSBMB International Conference 2016. 2016年5月19日, Seoul(Korea), 招待講演.
4. 齊藤達哉. ミトコンドリアの損傷はウイ

ルスRNAを分解に導く自然免疫応答を惹起する. 日本薬学会第135年会. 2015年3月27日. 神戸学院大学(兵庫県神戸市). 招待講演.

5. 齊藤達哉. 自然免疫応答における細胞内微細構造体の役割. 第87回日本生化学会大会. 2014年10月17日. 国立京都国際会館(京都府京都市). 招待講演.

〔図書〕(計5件)

1. Misawa T, Takahama M, Saitoh T. Springer. "Advances in Experimental Medicine and Biology. Organelle Contact Sites: From Molecular Mechanism to Disease" Chapter 14. Mitochondria-Endoplasmic Reticulum Contact Sites Mediate Innate Immune Responses. 2017. 257(187-197).
2. 高濱充寛, 齊藤達哉. 日本臨牀社. 『日本臨床 増刊号 高尿酸血症・低尿酸血症』. 総論 5. 痛風関節炎の発症機序. 2016. 464(31-36).
3. 齊藤達哉. 羊土社. 『実験医学 増刊 細胞死』 第3章疾患と細胞死 1. 細胞死を介した抗ウイルス応答. 2016. 205(124-128).
4. 齊藤達哉, 三澤拓馬, 審良静男. メディカルレビュー社. 『ここまで明らかになった! 尿酸代謝ワールドと高尿酸血症の病態解明 ~ 診療と医学の最前線 ~』 Chapter4 Basic Lecture ~ 高尿酸血症の病態 ~ 3) 痛風とNLRP3 インフラマソーム. 2015. 159(40-45).
5. 齊藤達哉. 最新医学社. 『高尿酸血症・痛風 別冊 診断と治療のABC 105』 第2章病因と病態生理 痛風性関節炎の発症機序. 2015. 195(67-73).

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ URL: <http://saitohtatsuya.wixsite.com/saitohlab>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
齊藤 達哉 (SAITOH, Tatsuya)
徳島大学・先端酵素学研究所・教授
研究者番号: 60456936
- (2) 研究分担者
- (3) 連携研究者
- (4) 研究協力者