

“なぜ感染の関与していない心血管病で炎症が起こるのだろうか？”

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）

教授 高橋 将文

1. 炎症と心血管病

心血管病と聞かれて皆さんが思い浮かべるのは、狭心症や心筋梗塞、動脈硬化、不整脈、心不全あたりでしょうか。このような心血管病はそれぞれいろいろな原因で起こってきますが、最近、これらの病気が起こってくる機序に「炎症」が重要な役割を果たしていることがわかってきました。特に、心血管病の治療で使われているスタチン（コレステロールをさげる）やアンジオテンシン受容体拮抗薬（血圧をさげる）の効果の一部が抗炎症作用を介しているとの証拠も蓄積されてきています。でも、確か“炎症”とは、「感染や異物といった有害な刺激が生体に入った場合に起こる局所反応」ではなかったでしょうか。私は、本学の循環器内科にいた頃（だいぶ前ですが）から、感染や異物の関与しない心血管病で、どうして炎症（無菌性炎症反応といいます）が起こるのだろうとずっと疑問に思っていました。



2. インフラマソームという概念

2003年に自治医大から信州大学（循環器病態学）へと異動し、このような疑問をいろいろな先生と話してみました。すると、ある先生から、谷口俊一郎教授（分子腫瘍学）の研究室で発見されたASCという分子が炎症の重要な分子であること、このASCが関わっているインフラマソーム

（Inflammasome）という新しい炎症の概念があることを教えていただきました。インフラマソームとは、いろいろな炎症刺激で形成される細胞内の分子複合体であり、その活性化によってカスパーゼ-1というインターロイキン（IL）-1 β の成熟化を司る酵素が活性化されて炎症が惹起されます。IL-1 β と言えば、炎症性サイトカインという炎症の原因因子の代表格であり、その炎症での重要性は容易に想像できました。特に、その後の研究で、これまでなぜ炎症が起こるのかが不明であった痛風やアスベスト肺、珪肺症での炎症が、このインフラマソームを介していることが報告されたことから、心血管病での無菌性炎症もこの新しい炎症経路を介しているのではないかとの仮説を立て、研究してきました。

3. これまで明らかとしてきたこと

これまで血管傷害（心血管インターベンション治療後の再狭窄モデル）や心虚血再灌流（心筋梗塞モデル）をマウスで作成して研究してきました。これらマウスの血管や心筋の傷害部位ではインフラマソームの活性化を認めました。また、インフラマソームの構成分子であるASC やカスパーゼ-1の遺伝子を欠損（KO）させたマウスでは、通常のマウスと比べて病変での炎症が著明に減弱しており、血管傷害後の新生内膜形成や心虚血再灌流傷害も有意に減少することを明らかとしました

（図：Circulation 117:3079-3087, 2008）。一方、心虚血再灌流では、インフラマソーム活性化の場が骨髓由来の炎症細胞（白血球）だけでなく、心臓の線維芽細胞であることも突き止めました

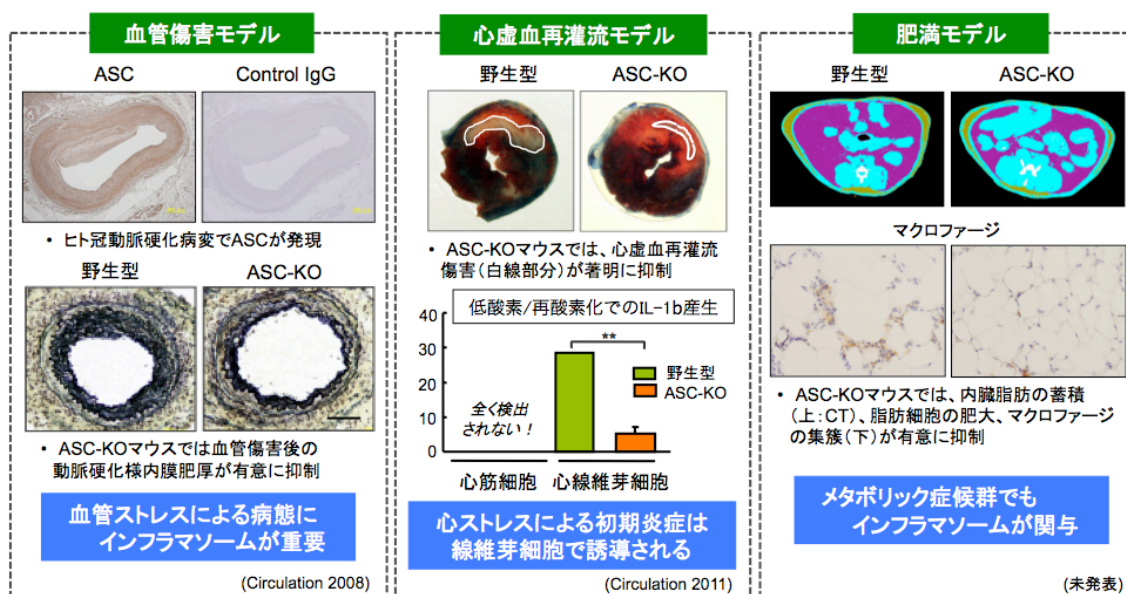
（図：Circulation 123:594-604, 2011）。つまり、心虚血再灌流が生じて白血球が集簇してくるには数時間かかりますが、その前に心線維芽細胞が虚血再灌流という心血管ストレスを感知して、インフラマソームを活性化させます。これによって、IL-1 β をはじめとした炎症性サイトカインが産生されて“小さな炎症”が生じ、さらに、それに反応して血液中の白血球が病変部位へと集まり“大

きな炎症“を生じさせる、その結果として組織傷害が生じることを明らかとすることができました。これらは主にマウスでの研究ですが、実際にヒトの動脈硬化や心筋梗塞後の病変でもインフラマソームの活性化が起こっていることを確認しています。ちょっと話が難しくなってきましたが、これらの結果にはいくつかの重要な知見が含まれています。つまり、①心血管病で生じる炎症がインフラマソームを介していることを世界で初めて示したこと、②炎症の場合は炎症細胞（白血球）であると考えられていましたが、ごく初期炎症には非炎症細胞が主役を演じていたこと、特に、心臓では心筋細胞と比べて線維芽細胞は完全な脇役でしたが、炎症においては主役を演じていたこと、③インフラマソームというごく初期の炎症経路を制御することで、より効率のよい病態治療の可能性があることなどです。これらの知見から、私は最近、炎症を生体におけるストレス反応の破綻・異常と捉えて“ストレス誘導性炎症仮説”を提唱しています。

4. 今後の展望

今後の課題としては、このストレス誘導性炎症仮説を検証しつつ、これらの炎症を起こす責任ストレス本体の解明や、他の心血管病や生活習慣病でのインフラマソームの関与、インフラマソームの制御による新たな心血管病治療の開発などです。2009年に本学へと帰任して、新たに研究室を立ち上げてこれらの課題に取り組んでいます。すでに、メタボリック症候群でもインフラマソームが重要であるとの知見を得ていますが（図）、炎症が関わっている疾患は心血管病だけではなく多岐に渡っていますので、私たちの研究成果が将来的に様々な病気の診断・治療・予防に発展していくものと期待されます。なお、本研究課題は、今回、最先端・次世代研究開発支援プログラム（内閣府）に採択されました。興味のある方は、是非、私たちの研究室（西口にあります）を覗いてみてください。

＜ バイオイメージング研究部ホームページ <http://www.jichi.ac.jp/bioimaging> ＞



[発行] 自治医科大学大学院医学研究科

地域医療オープン・ラボ運営委員会

事務局 大学事務部学事課 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

TEL 0285-58-7044 / FAX 0285-44-3625 / e-mail openlabo@jichi.ac.jp

<http://www.jichi.ac.jp/graduate/index.htm>