



公益財団法人

日本国際医学協会誌

INTERNATIONAL MEDICAL NEWS

International Medical Society of Japan

Since 1925

目次

第461回 国際治療談話会 例会

時/2023年9月21日(木) 所/紀尾井フォーラム(オンライン配信同時開催)

座長 (公財) 日本国際医学協会

理事 永井良三 p.1(8)

《第1部》

【感想】創薬モダリティの多様化と今後の展望

国立研究開発法人 科学技術振興機構 (JST)

研究開発戦略センター (CRDS)

ライフサイエンス・臨床医学ユニット フェロー

辻 真博 先生 p.2(9)

《第2部》

炎症と疾患

【講演Ⅰ】多疾患をもたらす共通基盤病態の解明

千葉大学大学院医学研究院

疾患システム医学 教授

真鍋 一郎 先生 p.4(9)

【講演Ⅱ】無菌性炎症とインフラマソーム

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 教授

高橋 将文 先生 p.5(10)

※()の数字は英文抄録の頁数

No.520
2023. November



●●●●●●●● 第 1 部 ●●●●●●●●

感 想

座長のことば



(公財)日本国際医学協会 理事

永 井 良 三

20 世紀後半以降のライフサイエンス研究の急速な進展が、今日に至る医療産業の発展の原動力となっていることは論を待たない。本講演では、それらライフサイエンス研究の最先端の動向、および多様化する創薬モダリティ研究開発(遺伝子治療、核酸医薬、AI 創薬ほか)の最先端の動向についてお話しする。

また、わが国では「再生医療(幹細胞・組織移植)」への戦略的な重点化が進められてきたが、諸外国では縮小傾向にあり、遺伝子治療などの新たな方向性が強化されている。関連する国内の動きについてもお話しする。

創薬モダリティの多様化と今後の展望



国立研究開発法人 科学技術振興機構（JST）
研究開発戦略センター（CRDS）
ライフサイエンス・臨床医学ユニット フェロー
辻 真博

●●●●●●●●●● 第 2 部 ●●●●●●●●●●

炎 症 と 疾 患

座長のことば

(公財)日本国際医学協会 理事
永井良三

炎症は生体のストレス反応であり、慢性炎症は生活習慣病をはじめとする多くの疾患の基盤を形成する。また炎症に関わる分子を標的とする医薬品が、さまざまな疾患の画期的な治療法として定着している。今回は、臓器連関やシグナル伝達の視点から、真鍋一郎先生、高橋将文先生からお話をお聞きする。また、最近の創薬について、辻真博先生から話題を提供いただく。

【講演 I】

高齢化と共に心血管疾患を中心とする多様な生活習慣病を併発している multimorbidity の患者が急増しており、治療をより難しくしている。併発疾患の間では相互作用があり、例えば心不全と慢性腎臓病は双方向性に影響し合いながら進展する（心腎連関）。さらにうつ病を含む精神疾患と身体疾患も密接に関連することが知られている。多疾患への病態拡大を予防し、また新たな治療法を開発するためには、多疾患をもたらず機序の理解が求められる。複数疾患が併発進展する基盤的なメカニズムとして、臓器間の連関による病態の波及拡大や造血免疫系の変調について報告する。

【講演 II】

心血管病や生活習慣病における炎症の重要性が示されている。これら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、近年、インフラマソーム（Inflammasome）と呼ばれる細胞内分子複合体を介して惹起されてくることが明らかになってきた。インフラマソームが形成されると、カスパーゼ-1 の活性化により炎症性サイトカイン IL-1 β の産生やパイロトーシス（Pyroptosis）と呼ばれる細胞死が誘導されて炎症や組織傷害が引き起こされる。実際、IL-1 β 阻害による心血管イベント予防の有効性が示されており、インフラマソームは、無菌性炎症の関与する疾患における新たな治療標的と考えられている。

講演 I

多疾患をもたらす共通基盤病態の解明



千葉大学大学院医学研究院疾患システム医学
教授

真鍋 一郎

高齢化と共に心血管疾患を中心とする多様な生活習慣病を併発している multimorbidity の患者が急増しており、治療をより難しくしている。併発疾患の間では相互作用があり、例えば心不全と慢性腎臓病は双方向性に影響し合いながら進展する（心腎連関）。さらにうつ病を含む精神疾患と身体疾患も密接に関連することが知られている。多疾患への病態拡大を予防し、また新たな治療法を開発するためには、多疾患をもたらす機序の理解が求められる。複数疾患が併発進展する基盤的なメカニズムとして、臓器間の連関による病態の波及拡大や造血免疫系の変調について報告したい。

講演Ⅱ

無菌性炎症とインフラマソーム



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
教授

高橋 将文

動脈硬化や心筋梗塞といった心血管病や生活習慣病など様々な疾患において、炎症が重要な役割を果たしていることが示されている。炎症とは、細菌やウイルスといった病原体による感染や有害物質に暴露された場合に、マクロファージや好中球といった炎症・免疫細胞が貪食やサイトカイン産生を介して生体防御と病原体や有害物質の排除に向かう生体反応とされる。しかし、心血管病や生活習慣病では、病原体や有害物質が直接的には関与しておらず、その炎症がどのようにして引き起こされるのかは不明であった。このような病原体の関与しない炎症は無菌性炎症（sterile inflammation）と呼ばれている。近年、この無菌性炎症の惹起機構の一つとして、インフラマソーム（Inflammasome）と呼ばれる細胞内に形成される分子複合体が重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。

インフラマソームとは、自然免疫応答に寄与するパターン認識受容体と呼ばれるセンサー分子とアダプター分子 ASC、エフェクター分子である炎症性カスパーゼから構成される分子複合体である。いくつかのタイプのインフラマソームが知られているが、無菌性炎症ではセンサー分子 NLRP3 によって形成される NLRP3 インフラマソームが主に関与している。死細胞から放出される ATP や痛風発作の原因となる尿酸結晶などの危険シグナルの刺激によって NLRP3 インフラマソームが形成されると、カスパーゼ-1（Casp1）の活性化が起こる。カスパーゼ-1 は元来 ICE（Interleukin-1 β [IL-1 β]-converting enzyme）として同定された分子であり、その活性化により強力な炎症性サイトカインである IL-1 β の前駆体（pro-IL-1 β ）が活性型（mature IL-1 β ）

へとプロセッシングされる。また、活性化 Casp1 は孔形成分子である GSDMD もプロセッシングすることにより細胞膜に孔（ポア）を開け、活性型 IL-1 β を細胞外へと放出して炎症を惹起する。一方、このポアを介して細胞内に水が流入することで細胞の膨張や破裂が引き起こされ、細胞死が誘導される。この炎症を伴う細胞死はパイロトーシス（Pyroptosis）と呼ばれている。インフラマソームの概念は、2002 年に発見・提唱され、2006 年に痛風発作における炎症が NLRP3 インフラマソームを介していることが明らかとなり、無菌性炎症を惹起する新たな分子機構として大きな注目を集めることになった。

NLRP3 インフラマソームが関与する疾患には、クリオピリン周期熱症候群（CAPS）や心血管病、腎臓病、代謝性疾患、がんなど多岐に渡っている。なかでも、CAPS は NLRP3 の恒常活性型変異によって引き起こされる稀な自己炎症症候群であり、寒冷刺激によって炎症が惹起されるという特徴がある。私たちは、最近、CAPS の NLRP3 変異が低温環境で NLRP3 の凝集を引き起こし、インフラマソームの足場を形成することを見出し、新たな NLRP3 インフラマソーム活性化機序として報告した。また、これまで私たちは、動脈硬化や大動脈瘤、心筋梗塞、川崎病、敗血症性心筋症といった心血管病において、NLRP3 インフラマソーム活性化を介した IL-1 β の過剰産生が起こり、NLRP3 インフラマソームを阻害することで病態が改善することを報告してきた。さらに、私たちは NLRP3 インフラマソーム活性化における新たな危険シグナルや活性化機構の制御についても明らかにしてきた。

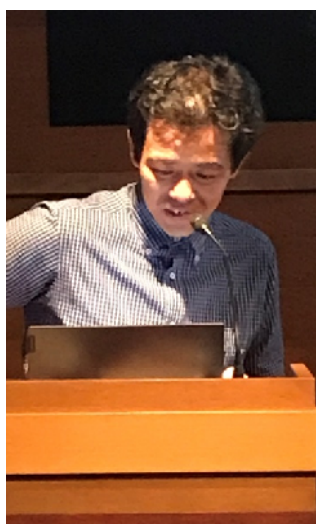
現在、臨床で使用可能な NLRP3 インフラマソームに対する直接的な阻害薬はないが、これを標的とした治療として下流の IL-1 β に対する薬剤が使用されている。なかでも、完全ヒト抗 IL-1 β 抗体であるカナキヌマブ（canakinumab）は、2011 年から本邦において CAPS に承認され、著効することが示されている。また、2017 年には、炎症リスクを伴う心筋梗塞既往のある患者において、カナキヌマブによる心血管イベントの再発予防効果を検証する大規模臨床試験（CANTOS）の結果が報告され、IL-1 β 阻害による炎症抑制がその再発予防に有効であることが示された。さらに、NLRP3 インフラマソームを阻害するとされるコルヒチン（colchicine）が、心筋梗塞の既往のある患者や慢性冠動脈疾患患者において心血管イベント発生を減少されること（COLCOT 試験 [2019]；LoDoCo2 試験 [2020]）も報告されており、NLRP3 インフラマソームは無菌性炎症の関与する疾患に対する新たな治療標的と考えられている。



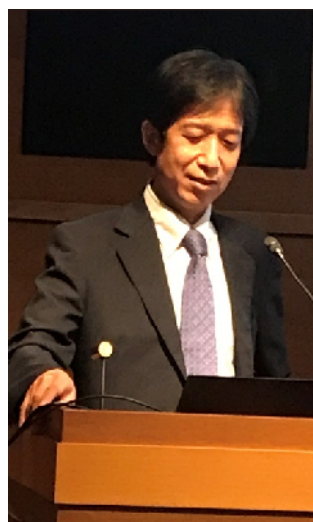
座長：永井良三



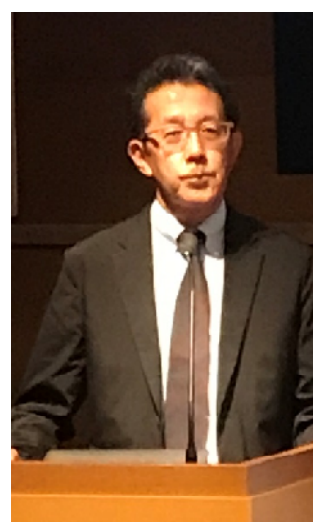
理事長：石橋健一



辻 真博 先生



真鍋 一郎 先生



高橋 将文 先生

発行人 石橋 健一
編集委員 伊藤 公一、近藤 太郎、市橋 光、村上 貴久
永井 良三、炭山 和毅、谷口 郁夫、山崎 力
編集事務 早川 裕子、西山 敏夫

発行所 公益財団法人日本国際医学協会
〒154-0011 東京都世田谷区上馬 1-11-9-3F
TEL03(5486)0601 FAX03(5486)0599
E-mail: imsj@imsj.or.jp URL: <https://www.imsj.or.jp/>

発行日 2023年11月30日

ISSN 0535-1405

No.520



INTERNATIONAL MEDICAL NEWS

International Medical Society of Japan

Since 1925

November 30, 2023



Published by International Medical Society of Japan,

Chairman, Board of Directors: Kenichi Ishibashi, MD, PhD

Editors: K. Ito, MD, PhD, T. Kondo, MD,

K. Ichihashi, MD, PhD, T. Murakami, PhD, R. Nagai, MD, PhD,

T. Sumiyama, MD, PhD, I. Taniguchi, MD, PhD, and T. Yamazaki, MD, PhD

1-11-9-3F Kamiyuma, Setagaya-ku,

Tokyo 154-0011, Japan.

TEL 03(5486)0601 FAX 03(5486)0599 E-mail: imsj@imsj.or.jp <https://www.imsj.or.jp/>

The 461th International Symposium on Therapy

The 461th International Symposium on Therapy was held at the Kioi forum in Tokyo on September 21, 2023. Dr. Ryozo Nagai, Director of the International Medical Society of Japan (IMSJ), presided over the meeting.

Inflammation and disease

Introductory Message from the Chair

Ryozo Nagai, MD, PhD

Director, IMSJ

【Discourse】

Diversification of pharmaceuticals and future prospects

Tsuji Masahiro

Fellow

**Center for Research and Development Strategy,
Japan Science and Technology Agency**

Lecture I

Chronic inflammation in multimorbidity

Ichiro Manabe MD, PhD

Professor

**Department of Systems Medicine,
Graduate School of Medicine, Chiba University**

With the aging of the population, the number of patients with multimorbidity, who suffer from a variety of chronic noncommunicable diseases, especially cardiovascular diseases, is rapidly increasing. There are interplays between comorbidities; for example, heart failure and chronic kidney disease interact with one another (cardiorenal syndrome). It is therefore important to understand how multimorbidity develops through the interactions between diseases. In my talk I will focus on macrophages and show how macrophages contribute to organ crosstalk and chronic inflammation.

Lecture II

Sterile inflammation and inflammasomes

Masafumi Takahashi, MD, PhD

Professor

Division of Inflammation Research

Center for Molecular Medicine

Jichi Medical University

Inflammation plays a pivotal role in the pathogenesis of cardiovascular and lifestyle-related diseases, including atherosclerosis and myocardial infarction. Inflammation is a biological process in which inflammatory and immune cells, such as macrophages and neutrophils, respond to infection or harmful substances to defend the body and eliminate pathogens and harmful substances. However, pathogens and harmful substances are not directly involved in cardiovascular and lifestyle-related diseases, and it has been unclear how such inflammation is triggered. Such inflammation in the absence of infection is referred to as sterile inflammation. Recent evidence indicates that intracellular molecular complexes called inflammasomes play an important role as one of the triggering mechanisms of sterile inflammation.

The inflammasomes generally consist of three components: a pattern-recognition receptor (PRR) as a sensor, ASC as an adaptor, and inflammatory caspases as an effector. To date, there have been reported several types of inflammasomes. Of these, the NLRP3 inflammasome, formed by the sensor NLRP3, is primarily implicated in the pathogenesis of sterile inflammatory diseases. When stimulated by danger signals, such as ATP released from dead cells or uric acid crystals that cause gout attacks, NLRP3 is activated and forms NLRP3 inflammasome complex, resulting in the activation of caspase-1 (Casp1). Since Casp1 is originally identified as an IL-1 β -converting enzyme (ICE), activated Casp1 processes the pro-IL-1 β to the active (mature) IL-1 β , a potent inflammatory cytokine. Activated Casp1 also processes a pore-forming molecule GSDMD to form pores on the plasma membrane, releasing active IL-1 β to the outside of the cells and triggering inflammation. On the other hand, the influx of water into the cells through these pores causes lytic cell death due to cell swelling and rupture. This type of inflammatory cell death is known as pyroptosis. The concept of inflammasome was discovered and proposed in 2002,

and in 2006, it was revealed that NLRP3 inflammasome mediates inflammation in gout attacks; therefore, NLRP3 inflammasome has attracted much attention as a new molecular mechanism that induces sterile inflammation.

Dysregulation of the NLRP3 inflammasome has been implicated in various diseases including cryopyrin periodic fever syndrome (CAPS), cardiovascular disease, kidney disease, metabolic diseases, and cancer. Among them, CAPS is a rare autoinflammatory syndrome caused by a gain-of-function mutation of NLRP3, which is characterized by cold-induced fever and inflammation. We recently found that CAPS-associated NLRP3 mutants form cryo-sensitive aggregates that function as a scaffold for inflammasome assembly and reported a novel mechanism of NLRP3 inflammasome activation. We have also reported that excessive IL-1 β production via NLRP3 inflammasome activation occurs in cardiovascular diseases such as atherosclerosis, aortic aneurysm, myocardial infarction, Kawasaki disease, and septic cardiomyopathy, and that inhibition of NLRP3 inflammasome lead to improvement of these diseases. Furthermore, we have reported novel danger signals to activate NLRP3 inflammasome and regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation.

At present, there are no direct inhibitors targeting the NLRP3 inflammasome available for clinical application. Instead, IL-1 β -targeting agents have been used. Among these, canakinumab, a fully humanized monoclonal IL-1 β antibody, has been approved for CAPS in Japan since 2011 and has shown significant efficacy. In addition, in 2017, a large clinical trial (CANTOS) demonstrated that canakinumab significantly improved inflammatory status and reduced recurrent cardiovascular events in patients with previous myocardial infarction who had residual inflammatory risk. Furthermore, the use of colchicine, which can inhibit the NLRP3 inflammasome formation, reduced the occurrence of cardiovascular events in patients with recent myocardial infarction or chronic coronary artery disease (COLCOT [2019] and LoDoCo2 [2020] trials). These findings suggest that the NLRP3 inflammasome is a novel therapeutic target for sterile inflammatory diseases.