

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：12602

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2009～2013

課題番号：21117007

研究課題名(和文)メタボリックシンドロームにおける内因性リガンドと病原体センサーの機能的意義の解明

研究課題名(英文)Functional role of pathogen sensors and their endogenous ligands in the metabolic syndrome

研究代表者

小川 佳宏(Ogawa, Yoshihiro)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：70291424

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 169,800,000円、(間接経費) 50,940,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、病原体センサーと内因性リガンドにより構成される「自然炎症」の観点より、メタボリックシンドロームの新たな分子機構の解明と医学応用の可能性を検証した。我々は既に、肥満に伴う脂肪組織の炎症において、飽和脂肪酸-TLR4経路が重要な役割を果たすことを報告しているが、新たに、代謝ストレスにより誘導される転写因子ATF4とATF3が、それぞれTLR4経路を正と負に制御することを明らかにした。また、肥満の脂肪組織マクロファージに選択的に高発現する病原体センサーMincleが、脂肪組織炎症の新しい制御分子であることを見出した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated novel molecular mechanisms underlying the metabolic syndrome, especially focusing on "homeostatic inflammation" that consists of pathogen sensors and their endogenous ligands. We have already demonstrated that the saturated fatty acid-TLR4 pathway plays an important role in the pathophysiology of obesity-induced adipose tissue inflammation. In addition, our data show that ATF4 and ATF3, metabolic stress-induced transcription factors, positively and negatively regulate the TLR4 pathway, respectively. Moreover, Mincle, a pathogen sensor that selectively expressed in macrophages from obese adipose tissue, is a novel regulator of adipose tissue inflammation.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内分泌学

キーワード：メタボリックシンドローム 病原体センサー 内因性リガンド マクロファージ 脂肪酸

## 1. 研究開始当初の背景

脂肪組織は多くのアディポサイトカインを分泌する内分泌器官として多彩な生命現象に関与する。一方、虚血性心疾患や脳血管障害などの動脈硬化性疾患の前駆状態であるメタボリックシンドロームは、内臓脂肪型肥満を背景として発症するが、その基盤病態として全身の軽度の慢性炎症反応が指摘されている。実際、肥満の脂肪組織そのものがマクロファージ浸潤や炎症性アディポサイトカイン産生の増加に特徴付けられる炎症性変化をきたすことが知られている。我々は既に、脂肪細胞に由来する飽和脂肪酸が、グラム陰性桿菌に対する病原体センサー・TLR4を介してマクロファージを活性化し、肥満に伴う脂肪組織炎症を増強することを明らかにした。一方、TLR4シグナルを欠損する場合には、肥満の脂肪組織に浸潤するマクロファージの活性化と全身の糖脂質異常が軽減される。このように、内因性リガンドによる病原体センサーの活性化が脂肪組織の炎症性変化(「自然炎症」=「非感染性炎症」)を増強し、メタボリックシンドロームの発症・進展に関与することが示唆される。

従来、動脈硬化の発症・進展におけるマクロファージの重要性が知られており、TLR4やシグナル伝達分子 MyD88 を欠損すると動脈硬化の進展に抵抗性を示すこと、TLR4のSNPsは動脈硬化の発症に相関することが報告されている。しかしながら、メタボリックシンドロームや動脈硬化発症におけるTLRsの内因性リガンドはほとんど不明であり、病原体センサーによる慢性炎症の誘導機構も全く分かっていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、自然炎症における病原体センサーと内因性リガンドに着目して、メタボリックシンドロームや動脈硬化の分子機構の解明と医学応用の可能性を検証したい。また、自然炎症の病態生理的意義に関する臨床研究を推進する。本研究により、メタボリックシンドロームや動脈硬化における飽和脂肪酸-TLR4シグナルの分子機構の解明のみならず、新たな病原体センサー・内因性リガンド系の同定や生理的・病態生理的意義の解明が期待される。

## 3. 研究の方法

### 1) マウス；

食餌誘導性肥満は、C57BL/6Jマウスに高脂肪食(D12492, Research Diets社)を負荷して作製した。遺伝性肥満マウスは、レプチンを遺伝的に欠損する *ob/ob* マウス(日本チャールス・リバー社)を用いた。

### 2) Real-time PCR；

脂肪組織、血管よりRNAを抽出し、Real-time PCR法によりmRNAレベルを測定した。

### (3) 組織学的解析；

ホルマリン固定後にパラフィン包埋し、脂肪細胞のサイズ(HE染色)、マクロファージの細胞数や性状(F4/80免疫染色など)の解析に供した。血管外膜周囲の毛細血管をMelcox樹脂を用いて走査型電子顕微鏡で観察した。

### (4) 培養細胞；

培養マクロファージとして、RAW264マクロファージ細胞株、マウス腹腔内マクロファージ、マウス骨髄由来マクロファージを用いた。骨髄由来マクロファージは、骨髄細胞をmacrophage colony-stimulating factor (M-CSF)にてマクロファージに分化誘導し、さらに、interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )やinterleukin-4 (IL-4)を添加して、炎症促進性M1、炎症抑制性M2マクロファージを誘導した。

### (5) プロモーター解析；

IL-6, TNF- $\alpha$  プロモーターにルシフェラーゼを連結したコンストラクトをRAW264マクロファージ細胞株にトランスフェクションして、レポーター活性を測定した。

### (6) 臨床研究；

冠動脈バイパス手術を施行したCAD群38例と、冠動脈病変を有さない心臓弁膜症手術症例(Non-CAD群)40例を対象とした。それぞれの冠動脈周囲脂肪組織を採取し、脂肪組織における炎症状態と病変との関連性について検討を行った。

## 4. 研究成果

### 1) ストレス誘導性転写因子 ATF3, ATF4 による炎症制御機構に関する検討：

本研究では、マクロファージにおける飽和脂肪酸-TLR4経路の標的分子としてactivating transcription factor 3 (ATF3)を同定し、脂肪組織炎症における意義を検討した。ATF3は、肥満の脂肪組織に浸潤するマクロファージに高発現し、飽和脂肪酸-TLR4-NF- $\kappa$ B経路に対する負の制御因子として作用することを見出した。実際、SR-Aプロモーターを用いて、マクロファージ特異的にATF3を過剰発現するトランスジェニックマウスを作製したところ、肥満に伴うマクロファージの活性化が減弱しており、ATF3が慢性炎症を基盤とするメタボリックシンドロームの新しい創薬ターゲットとなる可能性が示唆された。(Circ. Res. 105: 906-911, 2009)

また、酵母two hybrid法により、ATF3と蛋白-蛋白相互作用する分子をスクリーニングしたところ、ATF4を含む複数の蛋白の同定に成功した。ATF4は、飽和脂肪酸によりTLR4非依存的に誘導され、炎症性サイトカインの発現を正に制御した。ATF4は、飽和脂肪酸の他に、小胞体ストレスや酸化ストレスなど様々な代謝ストレスにより共通に誘導され

る integrated stress response (ISR) を形成する。即ち、マクロファージにおいて、代謝ストレスは炎症を増強する効果が認められ、ATF4 はその主要な制御因子であることが明らかになった。( *Diabetes* 63: 152-161, 2014 )

## 2) 新規病原体センサー-Mincle の病態生理的意義に関する検討:

我々が独自に開発した脂肪細胞とマクロファージの共培養を用いてトランスクリプトーム解析を施行したところ、肥満の脂肪組織における新たな炎症制御分子として新規病原体センサー・Mincle を同定した。Mincle は、遺伝性あるいは食餌誘導性肥満マウスの脂肪組織において発現が亢進し、特に、炎症の中心となる crown-like structure を構成する M1 マクロファージに選択的に発現が認められた。Mincle は、肥満症例の皮下脂肪組織や末梢血単球においても発現の亢進を認めた。Mincle は、飽和脂肪酸-TLR4-NF- $\kappa$ B 経路により誘導され、TLR4 シグナルを欠損するマウスでは Mincle の発現亢進が抑制された。そこで、Mincle 欠損マウスに高脂肪食を負荷して肥満を誘導したところ、Mincle 欠損マウスにおいて脂肪組織線維化が強力に抑制されており、全身の糖代謝異常や肝臓の異所性脂肪の蓄積に対しても抵抗性を示した。以上より、Mincle は脂肪組織炎症における新たな制御分子と考えられた。( *Diabetes* 60: 819-826, 2011; 未発表データ )

## 3) 動脈硬化における血管外膜脂肪組織の病態生理的意義に関する研究:

血管外膜脂肪組織は、通常は皮下脂肪組織に近い形質を示すが、血管傷害を契機に内臓脂肪組織型の形質に転換することを見出した。外膜脂肪組織は、血管と解剖学的に近接しており、外膜微小血管を介して物理的、機能的に相互作用することにより、外膜液性因子が粥腫に直接アクセスする経路が示唆される。外膜脂肪組織を除去すると動脈硬化病変の形成が加速し、これは非肥満マウスの皮下脂肪組織を移植することにより抑制されるため、通常の脂肪組織は病的血管リモデリングの抑制作用を有することが明らかになった。これに対して、肥満マウスの内臓脂肪組織を移植すると、動脈硬化病変はむしろ増悪した。

一方、冠動脈病変を有する症例 (CAD 群) では、対照群 (non-CAD 群) と比較して、外膜脂肪組織における炎症性サイトカイン発現が有意に増強していた。この時、CD68 陽性マクロファージは CAD 群において有意に増加しており、CD11c 陽性 M1 マクロファージと CD206 陽性 M2 マクロファージの相対比 (M1/M2) も上昇した。この M1/M2 比は、冠動脈病変の重症度スコアである Gensini score と有意な正相関を示した。即ち、CAD 群の外膜脂肪組織におけるマクロファージの細胞数の増加と極性の変化が炎症性サイ

トカインの発現を促進し、冠動脈病変の病態形成に關与する可能性が考えられた。一方、皮下脂肪や内胸動脈周囲脂肪組織においては、CAD 群と non-CAD 群の間に明らかな違いを認めなかった。

CAD 群の外膜脂肪組織において、TLR2, MyD88, NLRP3 の発現亢進を認めた。一方、冠状静脈洞採血において、核内非ヒストン蛋白質・HMGB1 の濃度が亢進しており、特に、急性心筋梗塞、不安定狭心症患者において、健常者の 10 倍程度の上昇が認められた。そこで、HMGB1 の受容体であることが知られている TLR9 遺伝子欠損マウスを用いて以下の検討を行った。ワイヤー傷害後に HMGB1 中和抗体を投与したところ、新生内膜増殖が有意に抑制された。これに対して、傷害血管局所への HMGB1 投与は、TLR9 を介して血管外膜脂肪組織へのマクロファージ浸潤と新生内膜形成を増悪した。骨髓移植実験により、骨髓由来細胞における TLR9 の重要性が明らかになった。腹腔内マクロファージを用いた検討により、HMGB1 と CpG-ODN の複合体が TLR9 を介して相乗的に炎症反応を惹起することを見出した。以上より、HMGB1-DNA 複合体が、骨髓由来細胞の TLR9 を介して病的炎症を惹起し、血管病変形成に重要な役割を果たすことが明らかになった。

## 5. 主な発表論文等

[ 雑誌論文 ] ( 計 31 件 )

1. Y. Iwasaki, \*T. Suganami, R. Hachiya, I. Shirakawa, M. Kim-Saijo, M. Tanaka, M. Hamaguchi, T. Takai-Igarashi, M. Nakai, Y. Miyamoto, \*Y. Ogawa. Activating transcription factor 4 links metabolic stress to interleukin-6 expression in macrophages. *Diabetes* 63: 152-161, 2014. 査読有  
DOI: 10.2337/db13-0757
2. N. Yamakawa, U. Ohto, S. Akashi-Takamura, K. Takahashi, SI. Saitoh, N. Tanimura, T. Suganami, Y. Ogawa, T. Shibata, T. Shimizu, \*K. Miyake. Human TLR4 polymorphism D299G/T399I alters TLR4/MD-2 conformation and response to a weak ligand monophosphoryl lipid A. *Int. Immunol.* 25: 45-52, 2013. 査読有  
DOI: 10.1093/intimm/dxs084
3. Y.K. Kohmura, N. Kanayama, K. Muramatsu, N. Tamura, C. Yaguchi, T. Uchida, K. Suzuki, K. Sugihara, S. Aoe, T. Sasaki, T. Suganami, Y. Ogawa, \*H. Itoh. Association between body weight at weaning and remodeling in the subcutaneous adipose tissue of obese adult mice with undernourishment in utero. *Reprod. Sci.* 20: 813-827, 2013. 査読有  
DOI: 10.1177/1933719112466300
4. M. Itoh, H. Kato, \*T. Suganami, K. Konuma, Y. Marumoto, S. Terai, H. Sakugawa, S. Kanai, M.

- Hamaguchi, T. Fukaiishi, S. Aoe, K. Akiyoshi, Y. Komohara, M. Takeya, I. Sakaida, \*Y. Ogawa. Hepatic crown-like structure: a unique histological feature in non-alcoholic steatohepatitis in mice and humans. **PLoS ONE** 8: e82163, 2013. 査読有  
DOI: 10.1371/journal.pone.0082163
5. Y. Hirata, H. Kurobe, C. Nishio, K. Tanaka, D. Fukuda, E. Uematsu, S. Nishimoto, T. Soeki, N. Harada, H. Sakae, T. Kitagawa, M. Shimabukuro, N. Nakaya, \*M. Sata. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, attenuates neointimal hyperplasia after vascular injury. **Eur. J. Pharmacol.** 699: 106-111, 2013. 査読有  
DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.11.057
6. Y. Hirata, H. Kurobe, E. Uematsu, S. Yagi, T. Soeki, H. Yamada, D. Fukuda, M. Shimabukuro, M. Nakayama, K. Matsumoto, Y. Sakai, T. Kitagawa, \*M. Sata. Beneficial effect of a synthetic prostacyclin agonist, ONO-1301, in rat autoimmune myocarditis model. **Eur. J. Pharmacol.** 699: 81-87, 2013. 査読有  
DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.11.045
7. Y. Hirata, H. Kurobe, M. Higashida, D. Fukuda, M. Shimabukuro, Y. Higashikuni, T. Kitagawa, \*M. Sata. HMGB1 plays a critical role in vascular inflammation and lesion formation via toll-like receptor 9. **Atherosclerosis** 231: 227-233, 2013. 査読有  
DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.010
8. \*M. Shimabukuro, Y. Hirata, M. Tabata, M. Dagvasumberel, H. Sato, H. Kurobe, D. Fukuda, T. Soeki, T. Kitagawa, S. Takanashi, M. Sata. Epicardial adipose tissue volume and adipocytokine imbalance are strongly linked to human coronary atherosclerosis. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.** 33: 1077-1084, 2013. 査読有  
DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300829
9. Y. Watanabe, T. Nakamura, S. Ishikawa, S. Fujisaka, I. Usui, K. Tsuneyama, Y. Ichihara, T. Wada, Y. Hirata, T. Suganami, H. Izaki, S. Akira, K. Miyake, H. Kanayama, M. Shimabukuro, M. Sata, T. Sasaoka, Y. Ogawa, K. Tobe, K. Takatsu, \*Y. Nagai. The Radioprotective 105/MD-1 complex contributes to diet-induced obesity and adipose tissue inflammation. **Diabetes** 61: 1199-1209, 2012. 査読有  
DOI: 10.2337/db11-1182
10. T. Ehara, \*Y. Kamei, M. Takahashi, X. Yuan, S. Kanai, E. Tamura, M. Tanaka, T. Yamazaki, S. Miura, O. Ezaki, T. Suganami, M. Okano, Y. Ogawa. Role of DNA methylation in the regulation of lipogenic glycerol-3-phosphate acyltransferase 1 gene expression in the mouse neonatal liver. **Diabetes** 61: 2442-2450, 2012. 査読有
11. \*N. Satoh-Asahara, A. Shimatsu, Y. Sasaki, H. Nakaoka, A. Himeno, M. Tochiya, S. Kono, T. Takaya, K. Ono, H. Wada, T. Suganami, K. Hasegawa, Y. Ogawa. Highly purified eicosapentaenoic acid increases interleukin-10 levels of peripheral blood monocytes in obese patients with dyslipidemia. **Diabetes Care** 35: 2631-2639, 2012. 査読有  
DOI: 10.2337/dc12-0269
12. T. Suganami, M. Tanaka, \*Y. Ogawa. Adipose tissue inflammation and ectopic lipid accumulation. (review) **Endocr. J.** 59: 849-857, 2012. 査読有
13. Y. Higashikuni, J. Sainz, K. Nakamura, M. Takaoka, S. Enomoto, H. Iwata, T. Kimie, M. Sahara, Y. Hirata, R. Nagai, \*M. Sata. The ATP-binding cassette transporter ABCG2 protects against pressure overload-induced cardiac hypertrophy and heart failure by promoting angiogenesis and antioxidant response. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.** 32: 654-661, 2012. 査読有  
DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.211755
14. M. Ichioka, \*T. Suganami, N. Tsuda, I. Shirakawa, Y. Hirata, N. Satoh-Asahara, Y. Shimoda, M. Tanaka, M. Kim-Saijo, Y. Miyamoto, Y. Kamei, M. Sata, \*Y. Ogawa. Increased expression of macrophage-inducible C-type lectin in adipose tissue of obese mice and humans. **Diabetes** 60: 819-826, 2011. 査読有  
DOI: 10.2337/db10-0864
15. \*N. Satoh-Asahara, T. Suganami, T. Majima, K. Kotani, Y. Kato, R. Araki, K. Koyama, T. Okajima, M. Tanabe, M. Oishi, A. Himeno, S. Kono, A. Sugawara, M. Hattori, Y. Ogawa, A. Shimatsu. The Japan Obesity Metabolic Syndrome Study (JOMS) Group. Urinary cystatin C as a potential risk marker for cardiovascular disease and chronic kidney disease in patients with obesity and metabolic syndrome. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.** 6: 265-273, 2011. 査読有  
DOI: 10.2215/CJN.04830610
16. M. Tanaka, \*T. Suganami, M. Kim-Saijo, C. Toda, M. Tsuiji, K. Ochi, Y. Kamei, Y. Minokoshi, \*Y. Ogawa. Role of central leptin signaling in the starvation-induced alteration of B cell development. **J. Neurosci.** 31: 8373-8380, 2011. 査読有  
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6562-10.2011
17. M. Itoh, \*T. Suganami, N. Nakagawa, M. Tanaka, Y. Yamamoto, Y. Kamei, S. Terai, I. Sakaida, \*Y. Ogawa. Melanocortin-4 receptor-deficient mice as a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. **Am. J. Pathol.** 179: 2454-2463, 2011. 査読有  
DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.07.014
18. M. Itoh, T. Suganami, R. Hachiya, \*Y. Ogawa. Adipose tissue remodeling as homeostatic inflammation. (review) **Int. J. Inflam.** 2011:

- 720926, 2011. 査読有  
DOI: 10.4061/2011/720926
19. Y. Hirata, M. Tabata, H. Kurobe, T. Motoki, M. Akaike, C. Nishio, M. Higashida, H. Mikasa, Y. Nakaya, S. Takanashi, T. Igarashi, T. Kitagawa, \*M. Sata. Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue. **J. Am. Coll. Cardiol.** 58: 248-255, 2011. 査読有  
DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.048
20. K. Tanaka, D. Nagata, Y. Hirata, Y. Tabata, R. Nagai, \*M. Sata. Augmented angiogenesis in adventitia promotes growth of atherosclerotic plaque in apolipoprotein E-deficient mice. **Atherosclerosis** 215: 366-373, 2011. 査読有  
DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.016
21. M. Tanaka, \*T. Suganami, S. Sugita, Y. Shimoda, M. Kasahara, S. Aoe, M. Takeya, S. Takeda, Y. Kamei, \*Y. Ogawa. Role of central leptin signaling in renal macrophage infiltration. **Endocr. J.** 57: 61-72, 2010. 査読有
22. \*N. Satoh, A. Shimatsu, A. Himeno, Y. Sasaki, H. Yamakage, K. Yamada, T. Suganami, Y. Ogawa. Unbalanced M1/M2 phenotype of peripheral blood monocytes in obese diabetic patients: effect of pioglitazone. **Diabetes Care** 33: e7, 2010. 査読有  
DOI: 10.2337/dc09-1315
23. T. Yamamoto, T. Suganami, M. Kiso-Narita, PA. Scherle, Y. Kamei, M. Isobe, S. Higashiyama, \*Y. Ogawa. Insulin-induced ectodomain shedding of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in adipocytes in vitro. **Obesity** 18: 1888-1894, 2010. 査読有  
DOI: 10.1038/oby.2010.2
24. T. Suganami, \*Y. Ogawa. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. (review) **J. Leukoc. Biol.** 88: 33-39, 2010. 査読有  
DOI: 10.1189/jlb.0210072
25. K. Yamashiro, T. Sasano, K. Tojo, I. Namekata, J. Kurokawa, N. Sawada, T. Suganami, Y. Kamei, H. Tanaka, N. Tajima, K. Utsunomiya, Y. Ogawa, \*T. Furukawa. Role of transient receptor potential vanilloid 2 in LPS-induced cytokine production in macrophages. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 398: 284-289, 2010. 査読有
26. A. Sato, \*H. Kawano, T. Notsu, M. Ohta, M. Nakakuki, K. Mizuguchi, M. Itoh, T. Suganami, Y. Ogawa. Anti-obesity effect of eicosapentaenoic acid in high-fat/high-sucrose diet-induced obesity: importance of hepatic lipogenesis. **Diabetes** 59: 2495-2504, 2010. 査読有  
DOI: 10.2337/db09-1554
27. M. Takaoka, H. Suzuki, S. Shioda, K. Sekikawa, Y. Saito, R. Nagai, \*M. Sata. Endovascular injury induces rapid phenotypic changes in perivascular adipose tissue. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.** 30: 1576-1582, 2010. 査読有  
DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207175
28. H. Iwata, I. Manabe, K. Fujiu, T. Yamamoto, N. Takeda, K. Eguchi, A. Furuya, M. Kuro-o, M. Sata, \*R. Nagai. Bone marrow-derived cells contribute to vascular inflammation but do not differentiate into smooth muscle cell lineages. **Circulation** 122: 2048-2057, 2010. 査読有  
DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.965202
29. T. Suganami, X. Yuan, Y. Shimoda, K. Uchio-Yamada, N. Nakagawa, I. Shirakawa, T. Usami, T. Tsukahara, K. Nakayama, Y. Miyamoto, K. Yasuda, J. Matsuda, Y. Kamei, S. Kitajima, \*Y. Ogawa. Activating transcription factor 3 constitutes a negative feedback mechanism that attenuates saturated fatty acid/Toll-like receptor 4 signaling and macrophage activation in obese adipose tissue. **Circ. Res.** 105: 25-32, 2009. 査読有  
DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.196261
30. \*N. Satoh, A. Shimatsu, K. Kotani, A. Himeno, T. Majima, K. Yamada, T. Suganami, Y. Ogawa. Highly purified eicosapentaenoic acid reduces cardio-ankle vascular index in association with decrease in serum amyloid A-LDL in metabolic syndrome. **Hypertens. Res.** 32: 1004-1008, 2009. 査読有  
DOI: 10.1038/hr.2009.145
31. M. Takaoka, D. Nagata, S. Kihara, S. Shimomura, Y. Kimura, Y. Tabata, Y. Saito, R. Nagai, \*M. Sata. Periadventitial adipose tissue plays a critical role in vascular remodeling. **Circ. Res.** 105: 906-911, 2009. 査読有  
DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.199653
- [学会発表](計 12 件)
1. Y. Ogawa. Role of parenchymal-stromal cell interaction in metabolic diseases. 2014 **Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology: Innate Immunity, Metabolism and Vascular Injury**. Whistler, Canada (2014.3.23-28).
2. M. Sata. Epicardial adipose tissue plays a role in the pathogenesis of atherosclerosis. **The 18th International Vascular Biology Meeting**. Kyoto, Japan (2014.4.14-17).
3. Y. Ogawa. Regulation of metabolic genes by DNA methylation. **8th World Congress on Developmental Origins of Health and Disease**. SUTEC, Singapore (2013.11.17-20).
4. Y. Ogawa. Chronic inflammation and ectopic fat accumulation in the metabolic syndrome. **2013 International Conference on Diabetes and Metabolism (ICDM2013) & 5th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (5th AASD Scientific Meeting)**. Seoul, Korea (2013.11.6-9).

5. Y. Ogawa. Chronic inflammation and ectopic fat accumulation in the metabolic syndrome. **The 2012 Spring Conference of the Korean Association of Immunologists**. Seoul, Korea (2012.4.12-13).
6. Y. Ogawa. Chronic inflammation, a molecular basis underlying the metabolic syndrome. **2012 Shanghai Symposium on Obesity & Diabetes**. Shanghai, China (2012.4.7).
7. M. Sata. Epicardial adipose tissue plays a role in the pathogenesis of Atherosclerosis. **APSC Subspecialty Congress-Intervention and Imaging 2012**. Taipei, Taiwan (2012.5.4-6).
8. M. Sata. Inflammation in atherosclerosis and adipose tissue. **The 12th Biennial International Endotoxin & Innate Immunity Society (IEIIS) Meeting 2012**. Tokyo, Japan (2012.10.23-26).
9. Y. Ogawa. Homeostatic inflammation: a molecular basis underlying metabolic diseases. **International Symposium on Inflammation and Disease**. Academia Sinica, Taiwan (2011.9.8-9).
10. Y. Ogawa. Epigenetic regulation of metabolic diseases. **The Endocrine Society's 93rd Annual Meeting & Expo (ENDO 2011)**. Boston, USA (2011.6.4-7).
11. Y. Ogawa. Adipose tissue remodeling as homeostatic inflammation. **The 8th International Diabetes Federation-Western Pacific Region (IDF-WPR) Congress**. Busan, Korea (2010.10.17-20).
12. M. Sata. Vascular injury and repair: beyond the endothelium. **ESC CONGRESS 2010**. Stockholm, Sweden (2010.8.28-9.1).

〔図書〕(計 0 件)

なし

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

なし

取得状況(計 1 件)

名称：脂肪細胞の炎症性変化を抑制する物質  
のスクリーニング系及びそれを用いた  
スクリーニング方法

発明者：小川佳宏、菅波孝祥

権利者：国立大学法人 東京医科歯科大学

種類：特許

番号：第 4862160 号

取得年月日：2011 年 11 月 18 日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ

<http://www.tmd.ac.jp/grad/cme/index.html>

<http://square.umin.ac.jp/TOKUSHIM/>

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

小川 佳宏 (OGAWA, Yoshihiro)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究  
科・教授

研究者番号：7 0 2 9 1 4 2 4

### (2)研究分担者

佐田 政隆 (SATA, Masataka)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研  
究部・教授

研究者番号：8 0 3 4 5 2 1 4

### (3)連携研究者

( )

研究者番号：