

機関番号：32620

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21790752

研究課題名（和文） 単球・マクロファージのインスリン抵抗性と動脈硬化

研究課題名（英文） monocyte・macrophage insulin resistance and atherosclerosis

研究代表者

三田 智也 (Tomoya Mita)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：90532557

研究成果の概要（和文）：

インスリン抵抗性は動脈硬化を促進させる危険因子とされているが、その詳細は明らかではない。本研究では全身およびマクロファージ局所でのインスリンシグナルの低下がマクロファージでの炎症を惹起し、大動脈壁の炎症を引き起こし、大動脈血管壁へのマクロファージの集積を亢進させることをマウスモデルで確認した。

研究成果の概要（英文）

Insulin resistance is a risk factor for the progression of atherosclerosis, but its underlying mechanism has not fully addressed. We demonstrated that systemic and macrophage reduced insulin signal increased macrophage accumulation in the vascular walls with the increased expression of inflammatory mediators in thoracic aorta and macrophage attached to thoracic in mice.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：循環器内科学 分子血管病態学

キーワード：単球 - 内皮相互作用

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病は心血管イベント発症の明らかな危険因子であり、かつ、心血管イベントが糖尿病患者の最も重要な死因の一つであることを鑑みると、糖尿病治療の最も重要な目標のひとつは、動脈硬化発症進展の抑制であるといえる。特に、糖尿病の病態の中核をなすインスリン抵抗性が動脈硬化を促進させる危険因子とされている (Pyorala K et al Diabete Metab.1991;17:87-92, Lehto S Diabetologia 2000;43:148-155)。インスリン抵抗性状態で

は、インスリン作用により、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧などを合併し、動脈硬化が進展すると考えられているが、重要な問題は、インスリン抵抗性そのものが直接動脈硬化を促進させるかは十分に明らかになっていないことである。

まず、糖尿病による動脈硬化への影響を検討したマウスモデルでは高血糖に加えて、著明に LDL が上昇してしまうため、糖尿病状態のどの因子が動脈硬化を促進させているのかを評価することが困難であった。このため、イ

ンスリン抵抗性そのものが動脈硬化に与える影響を検討するためには LDL 増加のないインスリン抵抗性モデルを用いることが重要である。

一方で、血管内皮細胞特異的にインスリン受容体を欠損させることにより血管弛緩反応が障害されることが報告されている (Vicent D JCI. 2003;111:1373-1380)。他方、マクロファージにおけるインスリンシグナルの動脈硬化への影響は結論が得られていない。(Liang CP JCI 2004, Han S Cell Metab 2006, Han S Cell Metab 2006)。また、動脈硬化の初期病変と考えられる血管内皮細胞への単球接着に与える影響に関しては不明である。

## 2. 研究の目的

全身インスリンおよびマクロファージ局所のインスリン抵抗性が大血管への単球の内皮細胞への接着に与える影響をマクロファージでのインスリンシグナルに着目して検討する。

## 3. 研究の方法

### ①全身のインスリン抵抗性モデル評価

2型糖尿病モデルである生後8週令の KK<sub>ay</sub> マウス (Ay) とコントロールの KK<sub>Ta</sub> マウスに16週間普通食を与え、耐糖能を評価した。同時にこのマウスにおける動脈硬化を我々の開発した NEMOes などにより定量評価した。

### ②マクロファージを中心とした顆粒球のインスリン抵抗性モデルでの評価

インスリン受容体の気質として重要な IRS-2 欠損マウスと野生型マウスの骨髄細胞を野生型マウスに移植することにより顆粒球特異的インスリン抵抗性のモデルを作製する。このマウスを用いて、血管内皮細胞への単球接着数や大動脈における炎症などを RT-PCR で定量評価し、顆粒球におけるインスリン抵抗性の役割を明らかにする。

## 4. 研究成果

インスリン抵抗性モデルマウスである KK<sub>ay</sub> マウス (Ay) とコントロール (C) の KK<sub>Ta</sub> マウスに普通食および高コレステロール食を与えることでコレステロールが有意に上昇しないモデルを作成した。Ay は C に比較して LDL の増加を認めない状態で、有意な高血糖及びインスリン抵抗性を示した。また、血管内皮細胞への単球接着数や大動脈での接着因子の mRNA 発現、動脈硬化性病変が増加していた。さらに、Ay でのマクロファージはインスリン抵抗性を認め、炎症性サイトカイン mRNA 発現が増加していた。これらのことから全身のインスリン抵抗性に伴い、マクロファージの局所においてもインスリン抵抗性が存在することが明らかとなった。また、このマクロファージで起きている炎症や全身のインスリン抵抗性がコレステロールの値と独立して動脈硬化を促進させているこ

とを証明した。

次に、IRS-2 欠損マウスと野生型マウスの骨髄細胞を取り出し、野生型マウスに骨髄移植を行い、マクロファージを含めた顆粒球特異的インスリンシグナル低下モデル (IRS2) とコントロール (C) を作製した。この結果、全身のインスリン抵抗性を認めない状態でもマクロファージ局所でのインスリンシグナルの低下がマクロファージでの炎症を惹起し、大動脈血管壁への単球の接着を亢進させることも確認した。

これらのことから全身およびマクロファージ局所のインスリン抵抗性は動脈硬化促進因子であると考えられる。

## 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2件)

1. 三田 智也 他 Impact of insulin resistance on enhanced monocyte adhesion to endothelial cells and atherosclerosis independent of LDL cholesterol level Biochem Biophys Res Commun 395(4) 477-483 2010. 査読有

2. 三田 智也 他 IRS-2 deficiency in macrophages promotes their accumulation in the vascular wall. Biochem Biophys Res Commun 415(4) 545-50 2011. 査読有

[学会発表] (計6件)

1. 三田 智也. 糖尿病治療薬の動脈硬化抑制効果. 日本糖尿病学会 2010.5.28 岡山コンベンションセンター

2. 三田 智也 マクロファージのインスリンシグナル低下は血管壁へのマクロファージの集積を亢進させる日本動脈硬化学会 2010.7.15 長良川国際会議場

3. 三田 智也. 2型糖尿病における動脈硬化発症進展のメカニズムの記名とその制御. 日本糖尿病合併症学会 2010.10.22 びわ湖ホール

4. 三田 智也. 心血管疾患予防における2型糖尿病患者の集学的治療の意義. 日本糖尿病合併症学会. 2011.10.14 大宮ソニックシティ

[図書] (計6件)

1. 三田 智也 医学出版 食後高血糖による血

管内皮細胞障害のメカニズム 2010 37-47

2. 三田 智也 医学出版 糖尿病における動脈硬化発症のメカニズム 2010 19-26
3. 三田 智也 メディカルレビュー社 食後高血糖・脂質異常症と動脈硬化 2010 48-54
4. 三田 智也 日本臨床社 インクレチンの抗動脈硬化作用 2011 831-835
5. 三田 智也 文光堂 糖尿病治療と頸動脈エコー2011 724-733
6. 三田 智也 医学書院 低血糖と交感神経活性による血管内皮細胞機能障害 2011 603-608

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

三田 智也 (TOMOYA MITA)  
順天堂大学・医学部・助教  
研究者番号：90532557