

機関番号：82654

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21790756

研究課題名（和文）動脈硬化形成におけるマクロファージ由来レジスチン様分子の作用の解析

研究課題名（英文）Investigation for the effects of macrophage-derived resistin like molecule on development of atherosclerosis

研究代表者

櫛山 暁史（KUSHIYAMA AKIFUMI）

公益財団法人朝日生命成人病研究所 准教授

研究者番号：30435820

研究成果の概要（和文）：マクロファージから分泌される RELM β の引き起こす innate immune 反応が、粥状動脈硬化の形成に重要であることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We revealed the innate immune reaction induced by macrophage-derived RELM β played important roles in atherogenesis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
21年度	2,200,000	660,000	2,860,000
22年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
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：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：粥状動脈硬化症 マクロファージ 分子血管病態学

1. 研究開始当初の背景

我々の報告により、レジスチン様分子 (RELM) β がインスリン抵抗性に関与することが明らかとなりつつあった。また、血管内皮機能障害への関与を明らかとしたが、同時にヒトマクロファージからの分泌を見出した。

2. 研究の目的

本研究はマクロファージから分泌される RELM β の引き起こす innate immune 反応が、粥状動脈硬化の形成に重要である、という仮説を検証する。

3. 研究の方法

RELM β 欠損マウス (RELM β null-ES cell、背景129/B16) を入手した。マウスは通常動脈硬化抵抗性でC57/B16が最も動脈硬化が誘発されやすく、また動脈硬化モデルマウスのApoE欠損マウスの背景がC57/B16なので、

スピードコンジュニック法（マイクロサテライトを用いてC57/B16に近い個体を選別し、顕微授精により早期から精子を交配に供した）によりC57/B16コンジュニック化 RELM β 欠損マウス作出した。さらに、動脈硬化モデルマウスであるApoE欠損との二重欠損マウスを作出した。

・大血管microarrayと細胞内シグナル伝達解析：上行～胸部大動脈を摘出してmRNAを抽出、microarrayによって血管壁に生じる変化を網羅的に解析を行った。解析では、KeyMolnet (IMMD社) を用いた。また形態的变化については、動脈硬化性病変におけるマクロファージの集簇化、泡沫化を検討した。

・腹腔マクロファージex vivo/in vitro解析：RELM β 欠損マウス及び野生型の腹腔マクロファージの炎症性サイトカイン分泌およ

び泡沫化を検討した。

4. 研究成果

・ApoE欠損マウスにおいて、RELMβをも欠損させたマウスを得た。本マウスでは、大動脈から抽出したmRNAを用いた網羅的解析を行うと、炎症反応をはじめとした血管病変の形成にRELMβが関わっていることが、KeyMolnetを用いたパスウェイ推定において示唆された。また形態的变化については、動脈硬化性病変におけるマクロファージの集族化、泡沫化の抑制を認めた。

・腹腔マクロファージex vivo/in vitro解析：RELMβ欠損マウスでは野生型の腹腔マクロファージに比べ炎症性サイトカインの分泌が抑制されていた。一方、飽和脂肪酸の添加によってマクロファージにおけるRELMβの発現は亢進するが、RELMβのisoformであるresistinではこのような反応は認められなかった。また、WHHLウサギ血清投与やAcLDL投与によるマクロファージ泡沫化についてもRELMβ欠損マクロファージでは抑制を認めた。RELMβ欠損マクロファージではスカベンジャー受容体の発現が抑制されていた。

2年間の研究予定はほぼ達成でき、論文化の予定である。今後はマクロファージ由来および腸管由来のRELMβのヒトからの分泌についての測定を進め、動脈硬化症等との関連を検討する。

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)

[学会発表] (計3件)

①榎山暁史, 迫田秀之, 菊池貴子, 大西由希子, 佃 克則, 藤城 緑, 瀬瀬優子, 榎山 櫻, 佐藤博和, 菊池方利, 大野晴也, 大久保博史, 張 君, 郭 瑩, 中津祐介, 河津捷二, 浅野知一郎

マクロファージから分泌されるレジスチン様分子β (RELMβ) の生理的意義とインスリン抵抗性の発症機序 第53回日本糖尿病学会年次学術集会/岡山県:5月27-29日, 2010

②榎山暁史, 迫田秀之, 藤城 緑, 瀬瀬優子, 菊池貴子, 大西由希子, 佃 克則, 佐藤博和, A. Viana, 高城直幸, 飯塚正樹, 榎山 櫻, 油谷浩幸, 栗原裕基, 菊池方利, 浅野知一郎

インスリン抵抗性を誘導するレジスチンファミリー分子 (resistin, RELMβ) の動脈硬化への独立した役割の解析第52回日本糖尿病学会年次学術集会/大阪府:5月21-24

日, 2009

③榎山暁史, 菊池貴子, 大西由希子, 佃 克則, 河津捷二, 佐藤博和, 迫田秀之, 藤城 緑, 瀬瀬優子, 仙谷和弘, 大上直秀, 石垣 泰, 片桐秀樹, 浅野知一郎

腸管およびマクロファージに由来するレジスチン様分子β は動脈硬化・インスリン抵抗性の進展及び発がんに関与する 分子生物学会/神奈川県:12月10日, 2009

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 大腸癌、動脈硬化症、又はメタボリックシンドロームの検出方法

発明者: 榎山暁史他1名

権利者: 同上

産業財産権の種類: 特許

出願年月日: 2007年12月12日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

朝日生命成人病研究所分子生物学班

<http://www.asahi-life.or.jp/laboratory/biomolecular.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

榎山 暁史 (KUSHIYAMA AKIFUMI)

研究者番号: 30435820

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

()

研究者番号:

