

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年4月25日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790681

研究課題名（和文） 血管内皮細胞の全身代謝や寿命に及ぼす役割

研究課題名（英文） The roles of NF- κ B pathway in the endothelium

研究代表者

長谷川 豊（HASEGAWA YUTAKA）

東北大学・病院・助教

研究者番号：90451559

研究成果の概要（和文）：血管内皮細胞特異的に NF- κ B 経路を遮断したトランスジェニックマウスを作製した。このマウスの解析により、①血管内皮細胞にて NF- κ B 経路が遮断されていること。②高脂肪食の負荷、遺伝的肥満モデル KK/Ay マウスとの交配により作製した E-DN κ B;Ay+にてインスリン抵抗性・耐糖能の悪化が抑制される。③筋血流量の増加と筋ミトコンドリア機能の亢進が認められ、活動量が増加している。④加齢に伴う血圧上昇が抑制される。⑤肥満や加齢に伴う酸化ストレスの増加が抑制される。⑥血管老化が遅延する。⑦寿命が延長することが解明された。

研究成果の概要（英文）：We generated transgenic mice expressing dominant-negative I κ B under the Tie2 promoter/enhancer (E-DN κ B mice). These mice exhibited functional inhibition of NF- κ B signaling specifically in endothelial cells. Although E-DN κ B mice displayed no overt phenotypic changes when young and lean, they were protected from the development of insulin resistance associated with obesity. Obesity-induced macrophage infiltration into adipose tissue and plasma oxidative stress markers were decreased, while blood flow and mitochondrial contents in muscle and active-phase locomotor activity were increased in E-DN κ B mice. In addition to inhibition of obesity-related metabolic deteriorations, blockade of endothelial NF- κ B signaling prevented age-related insulin resistance and vascular senescence and, notably, prolonged lifespan. These anti-aging phenotypes were also associated with decreased oxidative stress markers, increased muscle blood flow, enhanced active-phase locomotor activity.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

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：NF- κ B・血管内皮・酸化ストレス・寿命

1. 研究開始当初の背景

国民のライフスタイルの欧米化に伴い、メタ

ボリックシンドロームの患者の増加している。その病態は、肥満・インスリン抵抗性が

基盤となり、「炎症」と「酸化ストレス」の関与が知られているが、これらいずれにも NF- κ B 経路の関与が示されている。NF- κ B 経路を活性化する因子には、TNF- α 、IL-1 β などの炎症性サイトカインに加え、遊離脂肪酸や活性酸素など様々な因子がある。そして、この NF- κ B 経路の活性化が、炎症性蛋白の発現増加を介して悪循環を形成し（図 1）、糖尿病合併症や動脈硬化進展につながる事が報告されている。全身での NF- κ B 経路とインスリン抵抗性との関連については、IKK β 阻害作用のある salicylate の投与や IKK β 欠損マウスにおいて、インスリン抵抗性が改善することが報告されていることから、NF- κ B は全身の代謝を規定する重要な転写因子と考えられている。しかしながら、血管内皮細胞における NF- κ B 経路の役割や炎症への関与についての検討は、ほとんどなされていなかったため、NF- κ B 経路が全身代謝に及ぼす役割・重要性に着目し、研究を開始した。

2. 研究の目的

血管内皮細胞特異的に NF- κ B 経路を遮断したトランスジェニックマウスの解析により、血管内皮細胞における NF- κ B 経路がインスリン抵抗性、動脈硬化、そして、寿命に及ぼす役割を解明し新しいアンチエイジング治療のターゲットを創生することを目的とする。

3. 研究の方法

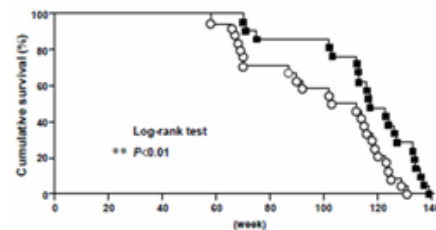
血管内皮細胞特異的に NF- κ B 経路を遮断したトランスジェニックマウスを作製する。血管内皮細胞特異的 NF- κ B 経路遮断トランスジェニックマウス、および、アポ E 欠損マウスや eNOS 欠損マウスと交配して得られた二重遺伝子改変マウスを用い、粥状動脈硬化・血管リモデリング・腹部大動脈瘤形成・血栓症・虚血時の血管新生における血管内皮 NF- κ B 経

路遮断の効果を検討し、遺伝子発現や組織学的検討を加え、分子血管病態における血管内皮 NF- κ B 経路の果たす役割や関わる分子機序を解明する。

4. 研究成果

血管内皮細胞特異的に、NF- κ B 経路を抑制したトランスジェニックマウス (E-DN κ B) を作製した。このマウスの解析により、①血管内皮細胞にて NF- κ B 経路が遮断されていること。②高脂肪食の負荷、遺伝的肥満モデル KK/Ay マウスとの交配により作製した E-DN κ B;Ay+にてインスリン抵抗性・耐糖能の悪化が抑制される。③筋血流量の増加と筋ミトコンドリア機能の亢進が認められ、活動量が増加している。④加齢に伴う血圧上昇が抑制される。⑤肥満や加齢に伴う酸化ストレスの増加が抑制される。⑥血管老化が遅延する。⑦寿命が延長する(図)。という大変興味深い結果が得られ報告を行った (Hasegawa Y et al, Blockade of the NF- κ B pathway in the endothelium prevents insulin resistance and prolongs lifespans. *Circulation*. 125:1122-33. 2012)。

血管内皮細胞でのNF κ B経路遮断マウスの寿命
(黒: NF κ B経路遮断マウス、白:対照)



血管の表層一層を占めるだけの血管内皮細胞が、細胞内 NF- κ B 経路を介して、病態や寿命に関し非常に大きな役割を果たしていることは確かと考えられ、その機序の解明は、新たな治療法の開発にもつながる画期的な成果につながるものと期待できる。

今後は、個体における莫大な数・量を占める

血管内皮細胞を全身の代謝や老化・寿命決定の首座として捉え、その詳細な役割を解明していく予定である。特に、インスリン抵抗性、動脈硬化や動脈瘤、血栓症といった血管病変に留まらず、老化や寿命に影響を及ぼす血管内皮細胞におけるNF- κ B経路は、これまで想定されていた以上に重要な役割を果たすことが明らかになりつつある。さらに、肥満・インスリン抵抗性や動脈硬化、高血圧への関与、老化と寿命といった関心の高い重要な病態の詳細な機序を解析するものであり、肥満・動脈硬化進展・老化の予防や長寿につながる新たな治療のターゲットの創生につながる可能性が考えられる。

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5件)

- ① Hasegawa Y, Saito T, Ogihara T, Ishigaki Y, Yamada T, Imai J, Uno K, Gao J, Kaneko K, Shimosawa T, Asano T, Fujita T, Oka Y, Katagiri H: Blockade of the NF- κ B pathway in the endothelium prevents insulin resistance and prolongs lifespans. *Circulation*. 125:1122-1133. 2012
- ② Hasegawa Y, Saito T, Ogihara T, Ishigaki Y, Yamada T, Imai J, Uno K, Gao J, Kaneko K, Shimosawa T, Asano T, Fujita T, Oka Y, Katagiri H. Blockade of the NF- κ B pathway in the endothelium prevents insulin resistance and prolongs lifespans. *Circulation*. [Epub ahead of print], 2011
- ③ Uno K, Yamada T, Ishigaki Y, Imai J, Hasegawa Y, Gao J, Kaneko K, Matsusue K, Yamazaki T, Oka Y, Katagiri H. Hepatic peroxisome proliferator-activated receptor- γ -fat-specific protein 27 pathway contributes to obesity-related hypertension via afferent vagal signals. *Eur Heart J*. [Epub ahead of print], 2011
- ④ Gao J, Ishigaki Y, Yamada T, Kondo K, Yamaguchi S, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Sawada S, Ishihara H, Oyadomari S, Mori M, Oka Y, Katagiri H. Involvement of Endoplasmic Stress Protein C/EBP Homologous Protein in Arteriosclerosis Acceleration With Augmented Biological Stress Responses. *Circulation*. 124(7) 830-839, 2011
- ⑤ Suzuki T, Imai J, Yamada T, Ishigaki Y, Kaneko K, Uno K, Hasegawa Y, Ishihara H, Oka Y, Katagiri H. Interleukin-6 Enhances Glucose-Stimulated Insulin Secretion From Pancreatic β -Cells: Potential Involvement of the PLC-IP3-Dependent Pathway. *Diabetes*. 60(2) 537-547, 2011

[学会発表] (計9件)

- ① 鈴木 亨, 山口 賢, 角田 宇衣子, 長谷川 豊, 丹治 泰裕, 山本 淳平, 今井 淳太, 山田 哲也, 石垣 泰, 岡 芳知, 片桐 秀樹, 経管栄養中に高血糖高浸透圧昏睡にて救急搬入された初回治療2型糖尿病の1例, 日本糖尿病学会第49回東北地方会 2011年11月5日 仙台
- ② 本間 緑, 長谷川 豊, 井泉 知仁, 澤田 正二郎, 石垣 泰, 川岸 直樹, 関口 悟, 里見 進, 岡 芳知, 片桐 秀樹, 臍腎同時移植によりインスリン量の減量・慢性維持透析治療から離脱できた1型糖尿病の1例, 日本糖尿病学会第49回東北地方会 2011年11月5日 仙台
- ③ 井泉 知仁, 長谷川 豊, 山口 賢, 角田 宇衣子, 澤田 正二郎, 後藤 昌史, 海野 倫明, 里見 進, 岡 芳知, 片桐 秀樹, 臍動静脈奇形に対する臍全摘後に自家臍島移植を施行した1例, 日本糖尿病学会第49回東北地方会 2011年11月5日 仙台
- ④ 本藏 理恵子, 長谷川 豊, 近藤 敬一, 今井 淳太, 山田 哲也, 石垣 泰, 内藤 剛, 柴田 近, 岡 芳知, 片桐 秀樹, 高度肥満に腹腔鏡下袖状胃切除術を施行した2例, 日本糖尿病学会第49回東北地方会 2011年11月5日 仙台
- ⑤ 山本 淳平, 石垣 泰, 金子 慶三, 長谷川 豊, 山口 賢, 宇野 健司,

澤田 正二郎, 今井 淳太, 山田 哲也, 岡 芳知, 片桐 秀樹, エゼチミブの肝機能改善効果の検討, 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 2011 年 5 月 19 日-21 日 札幌

⑥ 高 俊弘, 石垣 泰, 澤田 正二郎, 近藤 敬一, 井泉 知仁, 宇野 健司, 長谷川 豊, 山口 賢, 金子 慶三, 突田 壮平, 高橋 圭, 今井 淳太, 山田 哲也, 石原 寿光, 岡 芳知, 片桐 秀樹, 動脈硬化発症・進展における WSF1 の役割の検討, 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 2011 年 5 月 19 日-21 日 札幌

⑦ 突田 壮平, 山田 哲也, 宇野 健司, 高橋 圭, 白井 勇太, 宗像 佑一郎, 金子 慶三, 澤田 正二郎, 長谷川 豊, 今井 淳太, 石垣 泰, 岡 芳知, 片桐 秀樹, 褐色脂肪組織における熱産生抑制につながる組織間ネットワーク, 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 2011 年 5 月 19 日-21 日 札幌

⑧ Hasegawa Y, Oka Y, Katagiri H. Blockade of the endothelial NF- κ B pathway prevents insulin resistance and prolongs lifespan .Keystone Symposia. January 12-17, 2011.Keystone, Colorado, USA

⑨ 高橋 圭, 長谷川 豊, 近藤 敬一, 金子 慶三, 宇野 健司, 今井 淳太, 山田 哲也, 石垣 泰, 片桐 秀樹, 里見進, 岡 芳知, 脳死下臍腎同時移植によりインスリン治療から離脱した 1 型糖尿病の一例, 第 48 回日本糖尿病学会東北地方会 2010 年 11 月 6 日 仙台

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長谷川 豊 (HASEGAWA YUTAKA)

東北大学・病院・助教

研究者番号 : 90451559