

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6月4日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790691

研究課題名（和文）

心筋リポトキシシティにおける慢性炎症の役割の解析

研究課題名（英文）

Role of chronic inflammation in cardiac lipotoxicity

研究代表者

江口 航生 (EGUCHI KOSEI)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20529094

研究成果の概要（和文）：

マウス個体に飽和脂肪酸であるパルミチン酸を投与するモデルを確立した。このモデルマウスでは、膵島・血管平滑筋・心臓において炎症が惹起されており、これら臓器における機能障害の一つのメカニズムとして飽和脂肪酸を介した慢性炎症の機序が存在していることが示唆された。今回の結果は、肥満を背景とする病態に広く炎症が寄与していることを示すとともに、遊離脂肪酸が肥満を背景とする炎症の惹起に重要であることを示唆した。

研究成果の概要（英文）：

We first developed a novel method to specifically increase the serum palmitate level in mice. In this model, strong induction of inflammation in the pancreatic islet, blood vessel smooth muscle cells and the heart was observed that was found to be one of the causes of the dysfunction in these organs. Our results suggest that free fatty acids are one of the factors that induce chronic inflammation and dysfunction in the cardiovascular and metabolic systems in obesity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：内科学

科研費の分科・細目：循環器内科学

キーワード：慢性炎症

1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドロームでは、一個人にインスリン抵抗性、インスリン分泌障害、脂質代謝異常、高血圧など複数の代謝臓器の機能異常を合併し、重大な心血管リスクとなる。しかし、メタボリックシンドロームが何故心血管疾患を引き起こすのか、その分子機序はまだ明らかではない。我々のグループはこれまでに、肥満にともない脂肪組織などの代謝臓器で慢性炎症が引き起こされること、この

慢性炎症が全身的なインスリン抵抗性に重要であることを明らかとしてきた。一方動脈硬化は慢性炎症性疾患であることがよく知られている。従って、慢性炎症が共通した基盤病態として、心血管疾患と代謝疾患の両者を惹起することが考えられる。さらに、両者で慢性炎症を引き起こす共通した要因が存在することが推測される。我々はこのような発想に基づき、共通ストレス因子として遊離脂肪酸に着目した。

2. 研究の目的

心血管疾患と代謝疾患の両者に共通した基盤病態として、慢性炎症を惹起する因子およびその分子機構を解明する。

3. 研究の方法

慢性炎症を惹起する因子として、肥満において血中レベルが上昇しており、また心血管病および糖尿病発症の危険因子としても報告されている遊離脂肪酸に着目した。

まず、血中で最も豊富な飽和脂肪酸であるパルミチン酸を *in vivo* で投与する系を独自に立ち上げることに成功した。

この系を用いて、パルミチン酸の心血管および代謝臓器に対する影響を解析した。

4. 研究成果

パルミチン酸投与マウスの解析の結果、代謝臓器では膵β細胞、心血管臓器では血管と心臓に表現系を認めた。まず膵β細胞について以前より知られているパルミチン酸による直接的な膵β細胞の機能障害にくわえ、膵β細胞がToll様受容体TLR4を介してパルミチン酸を感知しM1型マクロファージを動員することにより惹起される炎症のプロセスが膵β細胞の機能障害を生じるという、新しい機序を明らかにした。さらに、M1型マクロファージを中心とした炎症のプロセスが糖尿病モデルマウスである *db/db* マウスおよび *KK- Δ* マウスでも重要であったことから、2型糖尿病における膵β細胞の機能障害に炎症の機序が広く寄与していることが示唆された。次に血管障害モデルである、頸動脈結紮モデルにおいては、パルミチン酸投与が血管平滑筋の増殖を増悪させており、その機序の一つにTLR4を介した活性酸素の産生があることを同定した。さらに心臓においてもパルミチン酸は炎症を惹起することを同定しており、このメカニズムについて引き続き解析を行っている。

今回の結果は、肥満を背景とする病態に広く炎症が寄与していることを示すとともに、遊離脂肪酸が肥満を背景とする炎症の惹起に重要であることを示唆した。

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] (査読有り 計1件)

Saturated fatty acid and TLR signaling link β cell dysfunction and islet inflammation. Kosei Eguchi, Ichiro Manabe, Yumiko Oishi-Tanaka, Mitsuru Ohsugi, Nozomu Kono, Fusa Ogata, Nobuhiro Yagi, Umeharu Ohto, Masao Kimoto, Kensuke Miyake, Kazuyuki Tobe, Hiroyuki Arai, Takashi Kadowaki, Ryoza Nagai, *Cell Metabolism*, 15, 518-533 (2012)

[学会発表] (計 14 件)

1. 第19回日本血管生物医学学会 (東京: 2011年12月8日-10日)

Eguchi K, Manabe I, Nagai R, Lipotoxicity involves inflammatory processes mediated by TLR4 signaling *in vivo*

2. American Heart Association Scientific Sessions 2011 (Orlando, FL, USA: 2011/11/12-16)

Eguchi K, Manabe I, Nagai R Lipotoxicity involves inflammatory processes mediated by TLR4 signaling *in vivo*

3. 第32回日本肥満学会 (淡路島: 2011年9月23日-24日)

江口 航生、真鍋 一郎、大杉 満、門脇 孝、永井 良三 2型糖尿病での β 細胞機能障害における膵島炎症の役割の解明

4. 第4回臨床研究フォーラム (三島: 2011年8月5日-6日)

江口 航生、真鍋 一郎、大杉 満、門脇 孝、永井 良三 2型糖尿病の β 細胞機能障害における膵島炎症

5. 第54回日本糖尿病学会 (札幌: 2011年5月27日-29日)

江口 航生、真鍋 一郎、永井 良三 遊離脂肪酸は膵島へのマクロファージの浸潤・炎症を誘導して膵 β 機能障害を惹起する

6. 第84回日本内分泌学会学術集会 (神戸: 2011年4月21日-23日)

江口 航生、真鍋 一郎、大杉 満、門脇 孝、永井 良三 飽和脂肪酸は膵島へのマクロファージの浸潤・炎症を誘導して膵 β 機能障害を惹起する

7. 第20回東京免疫フォーラム (東京: 2011年2月22日)

江口 航生、真鍋 一郎、永井 良三 2型糖尿病での β 細胞機能障害における膵島炎症の役割

8. 第22回分子糖尿病学研究会 (東京: 2010年12月4日)

江口航生、真鍋一郎、大杉 満、門脇 孝、永井良三 M1 マクロファージの浸潤と膵島炎症が2型糖尿病における β 細胞機能障害に重要な役割を果たす

9. 第18回日本血管生物医学学会 (大阪: 2010年12月1日-3日)

Eguchi K, Manabe I, Nagai R, Islet inflammation induced by free fatty acid-TLR4 pathway leads to β cell dysfunction in type 2 diabetes

10 American Heart Association Scientific Sessions 2010 (Chicago, IL, USA: 2010/11/13-17)

Eguchi K, Manabe I, Nagai R, Free fatty acids induce dynamic inflammatory processes in pancreatic islets that lead to β cell dysfunction

11. 第31回 日本肥満学会 (前橋: 2010年10月1日-2日)

江口 航生、真鍋 一郎、沈 華、永井 良三、遊離脂肪酸は膵島へのマクロファージ浸潤・炎症を誘導して膵 β 機能障害を惹起する

12. Cell symposium on Inflammation and disease (Lisbon, Portugal, 2010/9/26-28)

Eguchi K, Manabe I, Nagai R, Free fatty acids induce dynamic inflammatory processes in pancreatic islets that lead to β cell dysfunction

13. 14th International Congress on Immunology (Kobe, Japan: 2010/8/22-27)

Eguchi K, Manabe I, Nagai R, Palmitate induce dynamic inflammatory processes in pancreatic islets that lead to β cell dysfunction

14. 第53回 日本糖尿病学会 (岡山: 2010年5月27日-29日)

江口 航生、真鍋 一郎、永井 良三、遊離脂肪酸は膵島へのマクロファージの浸潤・炎症を誘導して膵 β 機能障害を惹起する

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://first.lifesciencedb.jp/archives/4730>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

江口 航生 (EGUCHI KOSEI)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 20529094

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者 ()

研究者番号: