

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390203

研究課題名(和文) 臓器連関と慢性炎症による心血管疾患発症・進展分子機構の解明と診断・治療法への応用

研究課題名(英文) Organ crosstalk and chronic inflammation in the pathogenesis of cardiovascular diseases

研究代表者

眞鍋 一郎 (MANABE, Ichiro)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70359628

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,700,000円、(間接経費) 4,410,000円

研究成果の概要(和文)：本研究計画は、メタボリックシンドロームによる心血管系での慢性炎症プロセス惹起とそれによる病態進行機序を解析し、また、臓器連関によって、さらに病態と臓器機能障害が拡大する可能性を検討した。その結果、肥満脂肪組織から放出が増加する遊離脂肪酸が、心血管系での炎症を誘導するという心血管-脂肪連関がメタボリックシンドロームにおける心血管疾患リスクの増大に重要であることを見いだした。また、心-腎連関が心臓のストレスへの応答に重要であるとともに、心不全の進展にも寄与することを明らかにした。また、この臓器連関のメディエータが病態を修飾することを見いだした。

研究成果の概要(英文)：In this project we analyzed how chronic inflammation that is initiated in obese adipose tissue affects the cardiovascular system in metabolic syndrome. We found that saturated fatty acids that are released from obese adipose tissue promote inflammation in the cardiovascular system ("fat-heart, fat-vessel crosstalk"). We also found that the heart and kidneys interact with each other in response to cardiac stress, and this interaction ("cardiorenal crosstalk") is important for the maintenance of cardiac homeostasis.

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：メタボリックシンドローム 心不全 臓器連関 慢性炎症 脂肪酸

1. 研究開始当初の背景

世界的な流行と言っても過言ではない肥満の急増と高齢化は、糖尿病や心血管疾患、慢性腎臓病の増加をもたらしており、新規診断・治療戦略の開発が急務である。本研究計画では、メタボリックシンドロームが心血管疾患を引き起こす機序について、臓器連関と慢性炎症に着目した解析を行い、臓器連関のメディエーターとその作用機序を同定することを目的とした。

肥満やメタボリックシンドロームでは、インスリン抵抗性による糖尿病の発症だけでなく、動脈硬化性疾患、心不全、慢性腎臓病、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)、慢性腎臓病(CKD)、さらに癌も増加することが知られている。我々は、肥満に伴う内臓脂肪の変化を *in vivo* イメージング法やフローサイトメトリーで解析し、肥満脂肪組織では動脈硬化の形成過程と類似した慢性炎症プロセスが惹起されることを見いだした(図1、*Nat Med* 2009、*J Clin Invest* 2008、*Diabetes* 2007)。また、心肥大・心不全、慢性腎臓病においても、炎症プロセスが寄与していることを見いだした(*J Clin*

*Invest* 2010、2011)。以上の結果は、メタボリックシンドロームにおいては、肥満を背景として複数の臓器で同時に慢性炎症プロセスが進行することが、多様な臓器で生活習慣病を引き起こすことを強く示唆する。また、同時に複数の臓器で炎症と病態が進行することは、密接な臓器間連関の存在を示唆する。実際、臨床的に慢性腎臓病が心疾患の独立した危険因子であることや、心不全において、心臓と骨格筋との間に連関があることがよく知られている。我々は、肥満脂肪組織から分泌が増加する遊離脂肪酸に着目し、遊離脂肪酸が膵臓で炎症プロセスを引き起こすことを見いだした。この結果は、遊離脂肪酸がメタボリックシンドロームにおける臓器連関を仲介することを示す。また、腎臓特異的な *Klf5* 遺伝子ノックアウトが心血管系の病態に、また、骨格筋萎縮を呈するマウスで心不全が誘導されることを見いだした。これらの結果は、心臓と腎臓、骨格筋、脂肪組織等の間に密接な臓器連関があることを強く示唆するものである。

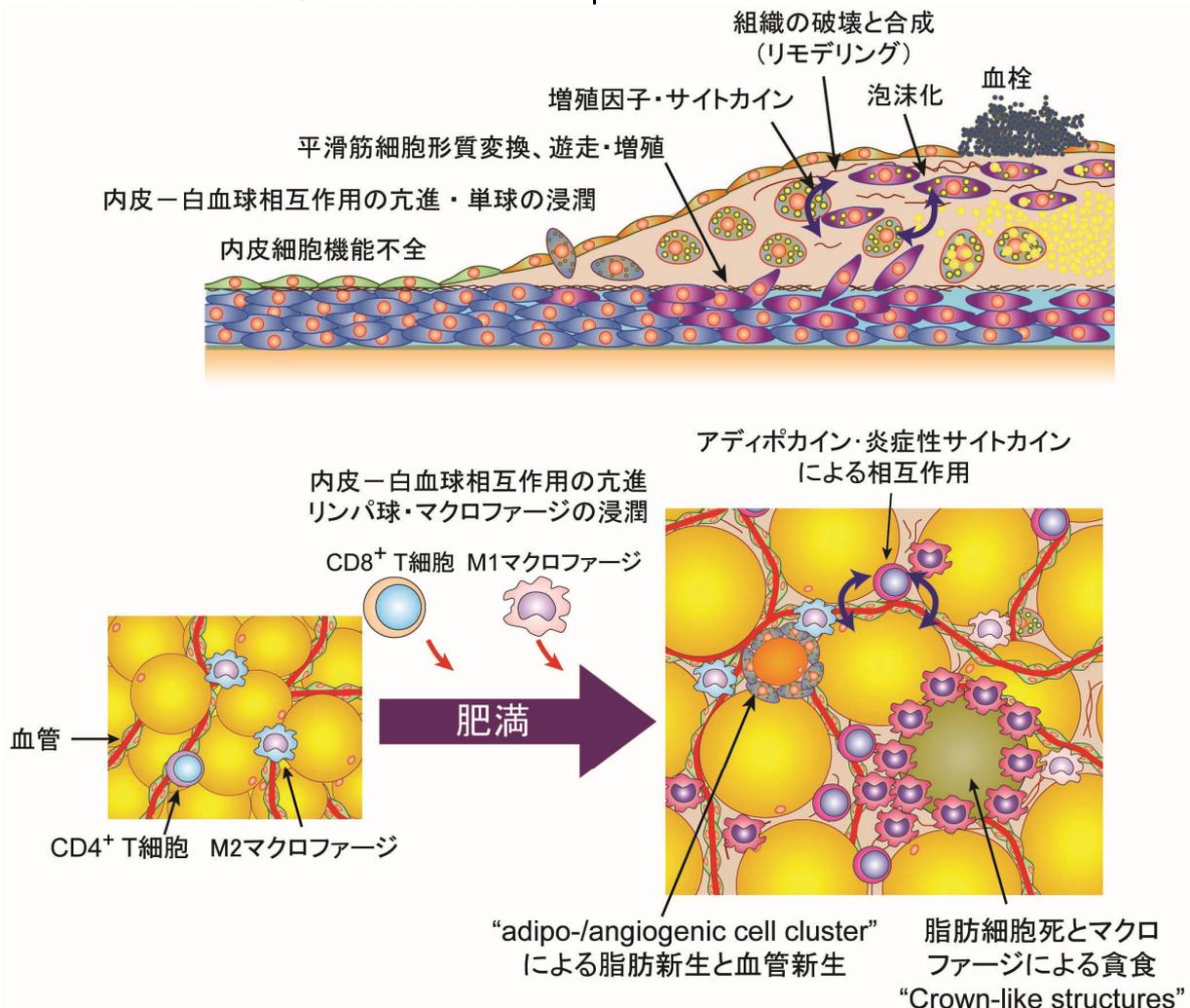


図1 動脈硬化と脂肪組織肥満では類似した慢性炎症が惹起される

## 2. 研究の目的

本研究計画では、メタボリックシンドロームにおいて臓器が連関しながら慢性炎症を惹起する機序と、臓器連関がさらに臓器機能障害をもたらす分子機序の解明を目指し、特に心血管系への影響に注目した解析を行う。また、臓器連関を介入する治療法の有効性に関する基礎的検討を行うことを目的とする。

## 3. 研究の方法

### ①遊離脂肪酸による心機能障害と血管病変形成機序の解析

肥満は独立した心不全の危険因子であることが知られているが、心不全を増加させるメカニズムは分かっていない。一つの可能性として心筋細胞への過剰な脂質の蓄積が心筋細胞機能を障害する（心臓脂肪毒性）ことが提唱されている。我々は、マウスへの遊離長鎖飽和脂肪酸（パルミチン酸）の投与が膵島炎症とβ細胞機能障害をもたらすことを見いだした。そこで、脂肪組織と心血管系が、肥満と脂肪組織炎症によって放出が増加する遊離脂肪酸が脂肪組織と心血管系の病態を連携する可能性を検討する。マウスへのパルミチン酸投与が心血管系に与える影響を検討する。特に、炎症プロセスへの影響と、その結果としての病態惹起の可能性を検証する。

### ②心一腎連関と心不全

我々は腎臓集合管上皮細胞だけで特異的に転写因子 *KLF5* をノックアウトしたマウスの心血管系に負荷を与えると、心血管系の病態が著明に促進される予備的結果を得た。そこで、集合管が心一腎連関に重要である可能性と、心一腎連関を仲介する分子機序の解析を進める。

### ③心一骨格筋連関による心不全発症機序の解析

臨床研究などの結果から、心臓と骨格筋には密接な臓器連関があることが示されている。例えば、運動療法が心機能を改善することはよく知られている。しかし、心一骨格筋連関の分子実体は不明である。我々は骨格筋萎縮を来すマウスが心疾患も呈することを見いだした。このマウスの形質を明らかにし、心不全における心一骨格筋連関の意義を検討する。

## 4. 研究成果

パルミチン酸の投与により心臓での炎症シグナルが活性化し、マクロファージが集積することを見いだした。同様に、血管においても炎症シグナルが活性化することを見いだした。特に血管においては、平滑筋細胞の炎症機序を活性化することにより新生内膜を著明に増悪することを明らかとした。これらの結果は、メタボリックシンドロームでは遊離脂肪酸を介した臓器連関機序により、肥

満脂肪組織で始まった炎症が、心血管系にも波及することを示唆する。

心一腎連関については、マクロファージがその応答に必須であることを見いだした。腎臓は心臓組織マクロファージの機能を制御する。この連携機序が心臓ストレスに対する保護的な応答に必須であることを見いだした。また、心一腎連関を仲介する分子の補充は心保護作用を持つことを明らかとした。この結果は、臓器連関を標的とする治療法開発の可能性を示唆するものである。

骨格筋萎縮マウスに運動負荷を行うと心不全を呈することを見いだした。この結果は、骨格筋から分泌される生理活性物質（マイオカイン）ないしは代謝産物が心臓へ作用することを強く示唆する。

## 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）

〔雑誌論文〕（計5件）

- ① Shen H, Eguchi K, Kono N, Fujiu K, Matsumoto S, Shibata M, Oishi-Tanaka Y, Komuro I, Arai H, Nagai R, Manabe I. Saturated fatty acid palmitate aggravates neointima formation by promoting smooth muscle phenotypic modulation. *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 33:2596-2607, 2013.
- ② Fujiu K, Manabe I, Sasaki M, Inoue M, Iwata H, Hasumi E, Komuro I, Katada Y, Taguchi T, Nagai R. Nickel-free stainless steel avoids neointima formation following coronary stent implantation. *Science and Technology of Advanced Materials* 13:064218, 2012.
- ③ Eguchi K, Manabe I, Oishi-Tanaka Y, Ohsugi M, Kono N, Ogata F, Yagi N, Ohto U, Kimoto M, Miyake K, Tobe K, Arai H, Kadowaki T, Nagai R. Saturated Fatty Acid and TLR Signaling Link b Cell Dysfunction and Islet Inflammation. *Cell Metabolism* 15:518-533, 2012.
- ④ Fujiu K, Manabe I, Nagai R. Renal collecting duct epithelial cells regulate inflammation in tubulointerstitial damage in mice. *Journal of Clinical Investigation* 121:3425-3441, 2011.
- ⑤ Manabe I. Chronic inflammation links cardiovascular, metabolic and renal diseases. *Circulation Journal* 75:2739-2748, 2011.

〔学会発表〕（計10件）

- ① 眞鍋一郎、心臓の恒常性維持と病態における慢性炎症と多臓器連関、日本薬学会第134年会、2014年3月29日、熊本

- ② 眞鍋一郎、心不全・心腎連関における免疫・細胞代謝連携、第 36 回分子生物学会年会、2013 年 12 月 4 日、神戸
- ③ Manabe I, Cell-cell Interactions in Cardiac Adaptive and Maladaptive Responses. BCVS2013、2013 年 7 月 22 日、ラスベガス
- ④ 眞鍋一郎、生活習慣病をつなぐ慢性炎症と臓器連関、千里ライフサイエンス新適塾「難病への挑戦」第 14 回会合、2013 年 5 月 23 日、大阪
- ⑤ 眞鍋一郎、脂肪毒性と慢性炎症、日本薬学会 第 133 年会、2013 年 3 月 30 日、横浜
- ⑥ Manabe I, Mechanism of palmitate-induced islet inflammation. XIV SERVIER-IGIS Symposium、2013 年 3 月 23 日、St-Jean-Cap-Ferrat、フランス
- ⑦ Manabe I, Homeostatic inflammation in lipotoxicity and metabolic disease. 第 85 回日本生化学会大会、2012 年 12 月 15 日、福岡
- ⑧ Manabe I, Chronic Inflammation in Cardiometabolic Syndrome. 第 35 回日本分子生物学会年会、2012 年 12 月 14 日、福岡
- ⑨ 眞鍋一郎、慢性炎症と心筋病理、第 101 回日本病理学会総会、2012 年 4 月 26 日、東京
- ⑩ Manabe I, Chronic inflammation in homeostasis and pathology in cardiometabolic syndrome and chronic kidney disease. 第 76 回日本循環期学会総会・学術集会、2012 年 3 月 16 日、福岡

〔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://plaza.umin.ac.jp/manabe/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

眞鍋 一郎 (MANABE, Ichiro)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70359628

### (3) 連携研究者

藤生 克仁 (FUJII, Katsuhito)

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：30422306

松本 佐保姫 (MATSUMOTO, Sahohime)

東京大学・医学部附属病院・特任助教  
研究者番号：80570184