

Banyu Foundation Research Grant 2011—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	国立健康・栄養研究所 臨床栄養研究部 栄養療法研究室
氏 名	窪田 哲也
研究テーマ	動脈硬化症における血管内皮細胞のインスリン受容体基質-2 の役割の解明

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

1.研究目的

肥満・インスリン抵抗性がメタボリックシンドロームや動脈硬化症を惹起するメカニズムを解明し、それに立脚した予防や治療法を確立することが極めて重要である。これまでに2種類のインスリン抵抗性モデル動物であるインスリン受容体基質(IRS)-1 欠損マウス、IRS-2 欠損マウスの解析から、いずれもほぼ同程度のメタボリックシンドロームを発症し、動脈硬化症が野生型マウスに比し促進することを報告した(Circulation 107:3073,2003)。またこの解析を通じてこれらのマウスではいずれも血管内皮機能が障害されていること、しかも同じ程度のメタボリックシンドロームにもかかわらずその程度が IRS-1 欠損マウスに比し IRS-2 欠損マウスでより重篤であることを見いだした。以前よりインスリン抵抗性やメタボリックシンドローム、さらには動脈硬化症の共通の基盤病態として血管内皮機能の障害が注目されており(Diabetes 46:S9,1997)、血管内皮細胞の IRS-2 が動脈硬化症抑制に作用している可能性が示唆された。そこで、本研究では**動脈硬化症における血管内皮細胞の IRS-2 の役割について解明する。**

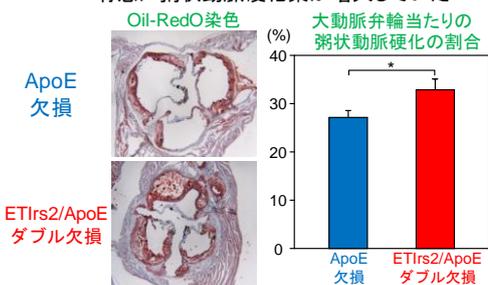
2.研究手法及び成果

動脈硬化症における血管内皮細胞の IRS-2 の役割の解明

血管内皮細胞に発現している IRS-2 が動脈硬化症抑制に作用するかどうかについて検討するために、すでに樹立していた血管内皮特異的 IRS-2 欠損マウスを用いて(Cell Metab.2011; 13:294-307)、cuff 障害誘導性の内膜肥厚について検討したところ、有意に内膜肥厚が増大していた。しかし、このマウスでは肥満は認めないものの、インスリン抵抗性に伴う高インスリン血症と耐糖能異常を呈することから、この内膜肥厚が血管内皮細胞の IRS-2 の欠損による直接の影響

によるものなのか、高インスリン血症や耐糖能異常による間接的な影響によるものかはっきりしなかった。また、cuff 障害誘導性の内膜肥厚は、血管外膜の炎症による血管平滑筋細胞増殖が主体であることから、よりヒトの粥状動脈硬化に近い病変を解析するために、粥状動脈硬化モデルである ApoE 欠損マウスと血管内皮特異的 IRS-2 欠損マウスを交配し、血管内皮特異的 IRS-2/ApoE ダブル欠損マウスを作製し高脂肪食を 20 週間負荷した。このマウスは、コントロールマウスとリスクファクターに差を認めなかったが、粥状動脈硬化は有意に促進しており(図 1)、また粥状動脈硬化部分では VCAM1 などの接着因子が増加していた。このことから血管内皮細胞の IRS-2 が欠損すると、リスクファクターとは独立に動脈硬化が促進すること、またそのメカニズムの一つとして VCAM1 などの接着因子が増加していることが明らかとなった。

図1 血管内皮特異的Irs2/ApoEダブル欠損マウスはコントロールマウスに比し有意に粥状動脈硬化巣が増大していた



様式 4-2②

1. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2013年5月17日 (国内学会)	窪田哲也 、ほか.チアゾリジン誘導体はアディポネクチン依存性・非依存性にカフ誘導性の内膜肥厚を抑制する。第56回日本糖尿病学会年次学術集会
2	2013年4月26日 (国内学会)	窪田哲也 、ほか.チアゾリジン誘導体はアディポネクチン依存性・非依存性に動脈硬化を抑制する。第86回日本内分泌学術集会
3	2013年4月17日 (国内学会)	窪田哲也 、ほか.チアゾリジン誘導体はアディポネクチン依存性・非依存性に動脈硬化を抑制する。第110回日本内科学会総会講演会
4	2013年2月17日 (国内学会)	窪田哲也 、ほか.チアゾリジン誘導体はアディポネクチン依存性・非依存性にカフ障害誘導性内膜肥厚を抑制する。第27回日本糖尿病・肥満動物学会
5	2012年8月25日 (国内学会)	窪田哲也 、ほか.チアゾリジン誘導体はアディポネクチン依存性・非依存性に動脈硬化を抑制する。第17回アディポサイエンス研究会
6	2012年5月18日 (国内学会)	窪田哲也 、ほか.チアゾリジン誘導体はアディポネクチン依存性・非依存性に動脈硬化を抑制する。第55回日本糖尿病学会年次学術集会
7	2012年4月19日 (国際学会)(招待講演)	Kubota T : Impaired insulin signaling in the endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by the skeletal muscle. Asia-Pacific Diabetes and Obesity Study Group
8	2012年3月16日 (国内学会)	Kubota T et al. Pioglitazone Ameliorates Cuff Induced Neointimal Formation by both Adiponectin Dependent and Independent Pathways. The 76 th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
9	2012年2月18日 (国内学会)	窪田哲也 、ほか.チアゾリジン誘導体はアディポネクチン依存性・非依存性に動脈硬化を抑制する。第26回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会
10	2011年11月20日 (国際学会)(招待講演)	Kubota T : Impaired Insulin Signaling in the Endothelial Cells Reduces Insulin-Induced Glucose Uptake by the Skeletal Muscle. EPS Montreal International Diabetes Conference 2011
11	2011年11月18日 (国内学会)	窪田哲也 、ほか.骨格筋のインスリン感受性調節における血管内皮細胞のインスリンシグナルの役割の解明。第25回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会
12	2011年10月22日 (国際学会)	Kubota T et al: Impaired Insulin Signaling in the Endothelial Cells Reduces Insulin-induced Glucose Uptake by the Skeletal Muscle. The 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus
13	2011年10月8日 (国際学会)(招待講演)	Kubota T : Impaired Insulin Signaling in the Endothelial Cells Reduces Insulin-Induced Glucose Uptake by the Skeletal Muscle. The 3rd Asian PAD Workshop