

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	千葉大学医学部附属病院 糖尿病代謝内分泌内科
氏 名	藤本昌紀
研究テーマ	粥状動脈硬化におけるマクロファージの Twist1 機能の解析

- ・ 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)

(研究目的) 心筋梗塞、脳梗塞などの動脈硬化症は、わが国の死因の3大死因の2つを占め、その対策は危急を要する。動脈硬化症は、慢性炎症性疾患であり、マクロファージが病変形成に重要な役割を果たしていると考えられている。しかしながら、その分子基盤はまだまだ明らかではないことが多い。動脈硬化症の病態解明、発症予防と治療法の確立は、人類の幸福のために重要と考えられるが、残念ながら、これまでブレークスルーと期待される発見は少ない。本研究の大きな目標として、マクロファージでの Twist1 の機能を抑制することにより、新たな動脈硬化症の治療法を開発したい。

本研究では、申請者がこれまでに報告してきたエネルギー代謝抑制因子 Twist1 に着目し、その動脈硬化病変での役割を検討する。

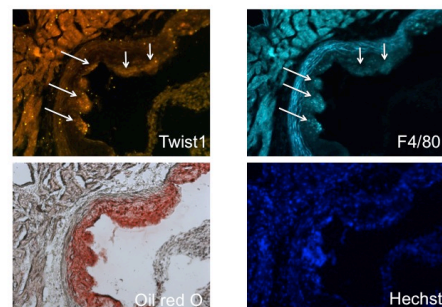
2. マクロファージで Twist1 を強制発現した ap2 Twist1 トランスジェニック (TG) マウスを用いて、動脈硬化病変のプラークの不安定化に寄与していることを明らかにする。

(方法及び結果) 1. 粥状動脈硬化モデルである apoE ノックアウト (KO) マウスを用いて、免疫染色法で粥状動脈硬化病変における Twist1 シグナルの同定を試みた。16 週齢高コレステロール食負荷 apoE KO マウス弁口部直上の粥状動脈硬化巣に於いて、Twist1 は粥状動脈硬化巣に発現し、マクロファージのマーカーである F4/80 と同じ染色パターンを示した (右上図)。即ち、Twist1 は、動脈硬化巣内のマクロファージに発現し、何らかの機能を有していることが示唆された。

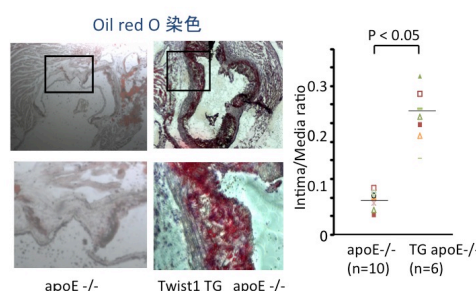
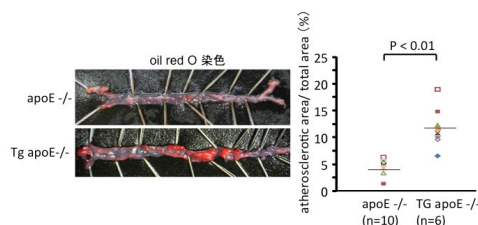
2. 申請者が以前作成した ap2-twist1 Tg マウスは、単球及び脂肪組織特異的に twist1 を過剰発現している。粥状動脈硬化モデルマウスである apoE KO マウスと交配し、ダブルミュータントマウスを作成し、高コレステロール食負荷下で動脈硬化病変を比較した。Tg マウスでは、粥腫の面積で約 2 倍、弁口部の新生内膜面積と中膜面積の比はおよそ 2.5 倍に増加していた (右中及び下図)。

3. Tg 及び野生型マウスにチオグリコレートを投与し、腹腔マクロファージを採取し、遊走、泡沫化を比較した。結果として、遊走能及び泡沫化は、両者の間に明らかな差を認めず、IL-1, IL-6, TNF α の発現も差を認めなかった。チオグリコレートにより、炎症が惹起され、差を認めなかった可能性があり、今後の検討が必要と考えられた。

粥状動脈硬化巣では、Twist1 はマクロファージに発現している



マクロファージの Twist1 は、動脈硬化促進的に働く



Banyu Foundation Research Grant 2011－生活習慣病領域－
研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>

所	属	千葉大学医学部附属病院 糖尿病代謝内分泌内科
氏	名	藤本昌紀

1. 論文発表実績		
		- 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。 - 掲載年次順(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。 - 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 - 国内外雑誌を問わない。 - 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 - 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1		Watanabe K, Kobayashi K, Takemoto M, Ishibashi R, Yamaga M, Kawamura H, <u>Fujimoto M</u> , Ishikawa T, Onishi S, Okabe E, He P, Yokote K. Sitagliptin improves postprandial hyperglycemia by inhibiting glucagon secretion in Werner syndrome with diabetes. Diabetes Care. 2013 Aug;36(8) 査読有り
2		Takemoto M, Ishikawa T, Onishi S, Okabe E, Ishibashi R, He P, Kobayashi K, <u>Fujimoto M</u> , Kawamura H, Yokote K. Atorvastatin ameliorates podocyte injury in patients with type 2 diabetes complicated with dyslipidemia. Diabetes Res Clin Pract. 2013 Apr;100(1):e26-9. 査読有り
3		Kitamoto T, Takemoto M, <u>Fujimoto M</u> , Ishikawa T, Onishi S, Okabe E, Ishibashi R, Kobayashi K, Kawamura H, Yokote K. Sitagliptin successfully ameliorates glycemic control in Werner syndrome with diabetes. Diabetes Care. 2012 Dec;35(12):e83. 査読有り
4		Mezawa M, Takemoto M, Onishi S, Ishibashi R, Ishikawa T, Yamaga M, <u>Fujimoto M</u> , Okabe E, He P, Kobayashi K, Yokote K The reduced form of coenzyme Q10 improves glycemic control in patients with type 2 diabetes: an open label pilot study. Biofactors. 2012 Nov-Dec;38(6):416-21 査読有り
5		Koshizaka M, Takemoto M, Sato S, Tokuyama H, <u>Fujimoto M</u> , Okabe E, Ishibashi R, Ishikawa T, Tsurutani Y, Onishi S, Mezawa M, He P, Honjo S, Ueda S, Saito Y, Yokote K. An angiotensin II type 1 receptor blocker prevents renal injury via inhibition of the Notch pathway in Ins2 Akita diabetic mice. Exp Diabetes Res. 2012;2012:159874. 査読有り
6		Sakuma I, Ishikawa T, <u>Fujimoto M</u> , Takemoto M, Yokote K. Pseudoaldosteronism in an elderly man believed to be caused by the health food Shin-Gojoshin Nihon Ronen Igakkai Zasshi. 2012;49(5):617-21 査読有り
7		Takada-Watanabe A, Yokote K, Takemoto M, <u>Fujimoto M</u> , Irisuna H, Honjo S, Futami K, Furuichi Y, Saito Y. A case of Werner syndrome without metabolic abnormality: implications for the early pathophysiology. Geriatr Gerontol Int. 2012 Jan;12(1):140-6 査読有り
8		Tsurutani Y, <u>Fujimoto M</u> , Takemoto M, Irisuna H, Koshizaka M, Onishi S, Ishikawa T, Mezawa M, He P, Honjo S, Maezawa Y, Saito Y, Yokote K. The roles of transforming growth factor- β and Smad3 signaling in adipocyte differentiation and obesity. Biochem Biophys Res Commun. 2011 Apr 1;407(1):68-73. 査読有り

2. 学会発表実績		
・ 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	2012 年 10 月 13 日	第 33 回日本肥満学会 岡部恵美子、藤本昌紀、石橋亮一、石川崇広、大西俊一郎 Twist-1 is highly expressed in macrophages of atherosclerotic lesion and promotes progression of atherosclerosis.
2	2012 年 7 月 19 日	第 44 回日本動脈硬化学会 岡部恵美子、藤本昌紀、石橋亮一、石川崇広、大西俊一郎 Twist-1 is highly expressed in macrophages of atherosclerotic
3	2012 年 4 月 13 日	第 44 回日本臨床分子医学会 藤本昌紀 脂肪組織特異的発現因子 Twist1 による褐色脂肪細胞活性調節機構の
4	2012 年 7 月 15 日	第 43 回日本動脈硬化学会 岡部恵美子、藤本昌紀、石橋亮一、石川崇広、大西俊一郎 Twist1 accelerates the progression of Atherosclerosis in ApoE-deficient
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		