

ー千里ライフサイエンス新適塾ー
「難病への挑戦」第14回会合

『生活習慣病をつなぐ慢性炎症と臓器連関』

講師 真鍋 一郎(まなべ いちろう)

東京大学大学院 医学系研究科 循環器内科学
講師

日時 2013年5月23日(木) 18:00~20:00

場所 千里ライフサイエンスセンタービル

講演会 8階 801・802号室 (18:00~19:00)

懇親会 6階 603・604号室 (19:00~20:00)

講演・懇親会ともに参加費無料

コーディネーター

山下 俊英(大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授)

菊池 章(大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授)

主催:公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒 560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: dsp@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2001

<http://www.senri-life.or.jp>

『生活習慣病をつなぐ慢性炎症と臓器連関』

東京大学大学院 医学系研究科 循環器内科学

講師 真鍋 一郎

慢性炎症は生活習慣病と癌に共通する基盤病態として注目されている。我々はこれまでに、肥満脂肪組織、心肥大、慢性腎臓病において、実質細胞と間質細胞の相互作用を基盤とした慢性炎症プロセスが生じていることを明らかにしてきた。実質細胞は内因性ストレスをセンサーとして感知し、免疫細胞等の間質細胞と相互作用する。この相互作用により、炎症プロセスが惹起・拡大して病態が進展する。さらに、慢性炎症は一つの臓器にとどまらず、遠隔臓器における慢性炎症を誘導することも見いだした。例えば、肥満脂肪組織から放出が増加する遊離脂肪酸は、膵島における炎症を惹起し、膵β細胞機能障害を引き起こす。このような臓器連関による慢性炎症の拡大は、生活習慣病において複数臓器の機能異常を合併する基盤として重要と考えられる。一方で、実質細胞と間質細胞の相互作用は、絶えざる外的・内的な環境の変化（ストレス）に対して組織の恒常性を維持するのにも重要である。我々は、線維芽細胞特異的な転写因子 *Klf5* のノックアウトマウスを作製することにより、心筋細胞と心臓線維芽細胞の相互作用が圧負荷に対する適応応答に必須であることを明らかにした。さらに、脳-心-腎連関による慢性炎症プロセスの制御が、心臓圧負荷への適応的応答に必須であることも明らかとなっている。生活習慣病における慢性炎症の意義について、適応応答の側面と臓器連関に注目して検討したい。

【主な原著論文】 (*corresponding author)

1. 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 β cell dysfunction and islet inflammation. *Cell Metab* 15:518-533, 2012.
2. Fujiu K, ***Manabe I**, Nagai R. Renal collecting duct epithelial cells regulate inflammation in tubulointerstitial damage in mice. *J Clin Invest* 121:3425-3441, 2011.
3. Takeda N, ***Manabe I**, Uchino Y, Eguchi K, Matsumoto S, Nishimura S, Shindo T, Sano M, Otsu K, Snider P, Conway SJ, Nagai R. Cardiac fibroblasts are essential for the adaptive response of the murine heart to pressure overload. *J Clin Invest*

120:254-265, 2010.

4. Nishimura S, ***Manabe I**, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, Otsu M, Hara K, Ueki K, Sugiura S, Yoshimura K, Kadowaki T, Nagai R. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* 8:914-920, 2009.
5. Oishi Y, ***Manabe I**, Tobe K, Ohsugi M, Kubota T, Fujiu K, Maemura K, Kubota N, Kadowaki T, Nagai R. SUMOylation of Krüppel-like transcription factor 5 acts as a molecular switch in transcriptional programs of lipid metabolism involving PPAR- δ . *Nat Med* 14:656-666, 2008.
6. Nishimura S, ***Manabe I**, Nagasaki M, Seo K, Yamashita H, Hosoya Y, Ohsugi M, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S. In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue. *J Clin Invest* 118:710-721, 2008.
7. Nishimura G, ***Manabe I**, Tsushima K, Fujiu K, Oishi Y, Imai Y, Maemura K, Miyagishi M, Higashi Y, Kondoh H, Nagai R. δ EF1 mediates TGF- β signaling in vascular smooth muscle cell differentiation. *Dev Cell* 11:93-104, 2006.
8. Oishi Y, **Manabe I**, Tobe K, Shindo T, Tsushima K, Fujiu K, Nishimura G, Maemura K, Yamauchi T, Kubota N, Suzuki R, Kitamura T, Akira S, Kadowaki T, Nagai R. Krüppel-like transcription factor KLF5 is a key regulator of adipocyte differentiation. *Cell Metab* 1:27-39, 2005.