

## 研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	慢性疾患における実質-間質細胞相互作用と慢性炎症プロセスの機能解析と医療応用				
研究テーマ (欧文) AZ	Elucidation of chronic inflammatory processes in chronic diseases				
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓)マナベ	名)イチロウ	研究期間 B	2009 ~ 2011 年
	漢字 CB	真鍋	一郎	報告年度 YR	2011 年
	ローマ字 CZ	Manabe	Ichiro	研究機関名	東京大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	東京大学大学院医学系研究科・特任准教授				
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)	<p>我々はこれまでに、脂肪組織の肥満においてダイナミックな細胞・組織の変化が起こっていること、また、T細胞が炎症の惹起と維持を行うことを見いだした。また、脂肪組織の炎症が、心血管系や代謝系などの遠隔臓器に炎症を惹起して、機能障害をもたらす可能性を見いだしている。一方、マクロファージには炎症を促進する機能を示す M1 型の活性化マクロファージ以外に、広く M2 型活性化としてまとめられる創傷治癒や免疫抑制に機能するタイプのサブクラスが存在することが知られるようになってきている。そこで本研究計画では、心血管疾患、糖尿病、慢性腎臓病の共通した基盤病態である慢性炎症について、特に単球・マクロファージのサブクラスとその多彩な機能に着目して解析を進めた。また、マクロファージと同様に間質に存在する線維芽細胞にも着目し、間質-実質細胞相互作用がどのように慢性炎症や臓器機能障害を進めるかを明らかにすることを目的として解析を進めた。その結果、心臓、腎臓、膵臓において、病態とともにマクロファージのサブタイプが変化すること(極性の変化)が認められることを見いだした。特に腎臓においては、慢性腎臓病(CKD)のモデルである片側尿管結紮(UUO)において、病態初期に M1 型マクロファージが集積し、組織破壊と炎症の促進を行うこと、その後 M2 型マクロファージが集積し、線維化と炎症プロセスの収束を行うことを明らかとした。このプロセスにおいて、集合管上皮に発現する KLF5 が重要な働きを持っており、KLF5 によって発現誘導される S100A8、S100A9 蛋白が、炎症性単球をリクルートし M1 型マクロファージに活性化させることが明らかとなった。集合管上皮細胞において今回同定されたシグナル分子機構は、新規診断法・治療法開発の基盤となるものである。</p>				
キーワード FA	慢性炎症	慢性腎臓病	マクロファージ	KLF5	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA									
研究機関番号 AC					シート番号									

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Renal collecting duct epithelial cells regulate inflammation in tubulointerstitial damage in mice							
	著者名 <sup>GA</sup>	Fujiu K, et al.	雑誌名 <sup>GC</sup>	Journal of Clinical Investigation					
	ページ <sup>GF</sup>	doi:10.1172/JCI157582	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	1	巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	~	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	~	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要 EZ

We have previously shown that dynamic inflammatory processes are taking place during obesity of visceral adipose tissue. Adipose tissue inflammation may activate inflammatory processes in the cardiovascular, metabolic, and renal tissues. Macrophages are known to play a central role in chronic inflammatory processes and recent studies have identified multiple subtypes in macrophage activation. While classical activated M1-type macrophages promote inflammation, M2-type macrophages may contribute to wound healing and resolution of inflammation. In the present study we aimed to elucidate the pathological involvement of these macrophage subtypes in the cardiovascular, renal and metabolic diseases. We found that macrophage subtypes (the polarity in macrophage activation) change during the course of development of these diseases. In particular, we found that the unilateral ureteral obstruction, a chronic kidney disease (CKD) model, induced rapid accumulation of M1-type macrophages in kidneys. Those M1-type cells induce tubular epithelial cell apoptosis and promote inflammation. Later the number of M1-type cells decline and M2-type cells are increased. M2-type cells promote fibrosis and may suppress inflammatory processes. The transcription factor KLF5 is expressed in collecting duct epithelial cells and plays an important regulatory role in these processes. Upon UO KLF5 induces expression of S100A8 and S100A9. S100A8/A9 in turn recruit inflammatory monocytes and promote their differentiation into M1-type macrophages.