

糖尿病の血管病変の発症メカニズムと転写因子

真鍋 一郎

要 旨：メタボリックシンドロームや糖尿病では、代謝の変化やそれに伴う血中代謝産物の変化、インスリン抵抗性、アディポカインや炎症性サイトカインの変化、さらに自律神経を介した中枢による制御など、血管や炎症細胞にさまざまな影響が与えられる。そのような環境の変化に応答して、転写因子のネットワークが細胞機能を制御し、血管病変の形成に寄与すると考えられる。最近の研究により、一部の核内受容体など、代謝産物に応答して主に代謝を調整すると考えられていた転写因子も、血管病態に寄与することが知られるようになってきている。一方で、従来は主にストレス応答や炎症の観点から研究されてきた転写因子が、代謝の制御にも関わることも明らかとなっている。このような代謝とストレス応答の分子機構の密接な連関は、メタボリックシンドロームや動脈硬化性疾患など、慢性炎症性疾患の病態を理解するために重要である。

(J Jpn Coll Angiol, 2010, 50: 541-547)

Key words: atherosclerosis, metabolic syndrome, inflammation, transcription factor, KLF

はじめに

糖尿病が動脈硬化性疾患の重大なリスクであることは数多くの臨床研究で明確になっている。しかし、糖尿病がどのように動脈硬化性疾患を引き起こし、進展させるのか、そのメカニズムは必ずしも明らかではない。糖尿病やメタボリックシンドロームにおいては、インスリン抵抗性と高血糖に加えて、血中の脂質異常、アディポカインの変化、加えて中枢作用の変化もあり、これらが複合して心血管系へと影響を与えると考えられる。また、生理活性物質を介した代謝臓器と、心血管系との間の密接なクロストークも重要な役割を果たしている可能性が高い。糖尿病性血管障害のうち、ここでは動脈硬化に関して、代謝の変化によって制御されるいくつかの転写因子に注目して、その病態発症機構を考えていきたい。

核内受容体

核内受容体はリガンドによって制御される一群の転写因子である。グルココルチコイド受容体や peroxisome

proliferator-activated receptor(PPAR)、レチノイン酸受容体などを含む。この中で、PPAR や Liver X receptor(LXR) は脂質やグルコースがリガンドになると考えられており、代謝の変化に伴い活性が制御される¹⁾。

(1)PPAR γ

PPAR には α , β/δ , γ の 3 種のサブタイプがある。PPAR γ は抗糖尿病薬のチアゾリジン(TZD)誘導体の標的であり、脂肪細胞の分化制御に必須である。PPAR γ は内皮細胞、血管平滑筋細胞、マクロファージにも発現している。内因性リガンドの候補としていくつかの脂肪酸とリン脂質が同定されているが、どの分子が、どのような細胞現象においてリガンドとして作用するかは必ずしもよくわかっていない。

血管内皮細胞においては、PPAR γ は抗炎症作用を示すことが示唆されている。内皮細胞における PPAR γ の活性化は、VCAM-1 等の細胞接着分子の発現を阻害する。そのメカニズムとして、活性型 PPAR γ が NF- κ B や AP-1 のシグナルを抑制することが報告されている²⁾。PPAR γ は酸化ストレスの抑制作用をもつことも知られる。PPAR γ

の活性化は、他にも血管トーンや血管新生、内皮細胞の遊走などを抑制することが報告されている。

血管平滑筋細胞においては、PPAR γ リガンドが細胞増殖と遊走を抑制する。また、C/EBPの活性化を抑制することによって、ストレス下の遊走などが抑制される可能性が示唆されている³⁾。

PPAR γ は単球・マクロファージにも発現している。最近マクロファージの活性化に、古典的な炎症に関わるM1型と、線維化や抗炎症に関わるM2型があることが注目されている⁴⁾。TZDは単球からM2マクロファージへの分化を促す。また、炎症性のM1マクロファージにおいては、PPAR γ が炎症促進性遺伝子の発現を抑制することが知られている⁵⁾。したがって、少なくともPPAR γ アゴニストはマクロファージの活性化と炎症を抑制する作用をもつことが推測される。また、スカベンジャー受容体の発現制御により、コレステロールフラックスを調整する可能性もある。

以上のような血管細胞およびマクロファージにおける機能から、PPAR γ の活性化により動脈硬化が抑制されることが期待できる。実際、PPAR γ リガンド投与により、LDL受容体ノックアウトマウスやApoEノックアウトマウスの動脈硬化抑制が認められている⁶⁾。さらに、PPAR γ ノックアウトマウスの骨髄移植によりLDLノックアウトマウスの動脈硬化巣が増悪しており⁷⁾、さらにマクロファージ特異的なノックアウトマウスの骨髄移植でも同様の結果が得られている⁸⁾ことから、LDLノックアウトマウスの動脈硬化巣ではマクロファージのPPAR γ が抗動脈硬化性をもつことが示されている。また、TZD投与により他の血管傷害モデルでの新生内膜が抑制されることも報告されている。培養細胞のデータおよびこれらのin vivoの結果から、PPAR γ は抗炎症・抗動脈硬化作用をもつことが示唆されるが、内因性リガンドとの組み合わせでどのように細胞内で働いているかについてはまだよくわかっていない。リガンドのないPPAR γ は転写を抑制すること、また、リガンドによって活性化されたPPAR γ も標的遺伝子によって転写を正にも負にも調整する。したがって、標的遺伝子の制御も含めてPPAR γ が内因性リガンドによって制御されて、どのように病態あるいは生理機能維持に働くかについては今後の課題である。とくに、メタボリックシンドロームによる脂質プロファイルの変化が、PPAR γ 機能にどのように影響するのか、また、その変化が動脈硬化を初めとする慢性炎症性疾患にい

かに関与するのかを明らかにすることが求められる。

最近、PPAR γ を内皮細胞および平滑筋細胞特異的にノックアウトしたマウスが報告された⁹⁾。予期せぬことに、これらのノックアウトマウスでは血圧の日内変動が乱されており、心血管系末梢における日内リズムの形成に重要なことが示唆されている。

(2)PPAR α

PPAR α も内皮細胞、平滑筋細胞およびマクロファージに発現し、抗炎症作用を示すことが知られており、PPAR α リガンドはApoEノックアウトマウス¹⁰⁾、LDL受容体ノックアウトマウス¹¹⁾の動脈硬化を抑制する。また、PPAR α ノックアウトマウスの骨髄を移植するとLDL受容体ノックアウトマウスの動脈硬化巣は悪化することから、マクロファージのPPAR α は抗動脈硬化作用をもつことが指摘されている¹²⁾。しかし、全身的なPPAR α 遺伝子欠損はApoEノックアウトマウスの動脈硬化巣をむしろ抑制し、またインスリン抵抗性の改善や、血圧低値を示す¹³⁾。したがって、PPAR α は細胞・組織によって異なる機能を持つ可能性が高い。

(3)PPAR δ

PPAR δ は広範囲な細胞に発現しており、血管でも発現がみられる。PPAR δ は骨格筋などで脂質代謝を制御することが知られている。PPAR δ リガンドは内皮細胞で抗炎症作用を示す。マクロファージにおいては脂質代謝を制御することが知られている。またPPAR δ はマクロファージのM2型活性化を促進する¹⁴⁾。これら抗炎症作用から、動脈硬化に対しても阻害的に働くことが推測されるが、PPAR δ ノックアウトマウスの骨髄を移植したLDL受容体ノックアウトマウスは、逆に動脈硬化巣の悪化を示した¹⁵⁾。一方、PPAR δ アゴニストは、動脈硬化巣において炎症性サイトカインを抑制し¹¹⁾、モデルによっては動脈硬化巣を抑制する^{16,17)}。このような一見相反する結果の一部は、リガンドと結合していないPPAR δ が転写をむしろ抑制することが原因であると推測できる。したがって、動脈硬化などの病態における機能を考えるうえで、内因性リガンドによるPPAR δ 機能制御を解明することが重要となるだろう。

(4)LXR

LXR- α とLXR- β は、ステロール代謝産物をリガンドとするコレステロールセンサーであり、コレステロールの排出、胆汁酸合成、脂肪酸合成、脂質輸送に関わる遺伝子群を制御し、細胞および全身のコレステロールホメ

オスタシスを維持する¹⁾。LXR の遺伝子発現制御により、①腸管でのコレステロール吸収の抑制、②肝臓でのコレステロール合成の抑制と取り込み増加、③ HDL 合成とリモデリングの促進、マクロファージから HDL へのコレステロールエフラックス促進等によるコレステロール逆輸送の増加、④コレステロールからの胆汁酸合成と、コレステロールの胆汁への排出が増加する¹⁸⁾。そのため、アゴニストによる LXR の活性化は、血中 HDL コレステロールの増加と、コレステロール逆輸送の亢進をもたらす。このような作用から期待されるように、LXR アゴニストは ApoE および LDL ノックアウトマウスの動脈硬化を抑制した¹⁹⁾。また、LXR- α と ApoE のダブルノックアウトマウスでは動脈硬化巣が悪化する。一方で、LXR アゴニストは肝臓での脂肪酸合成増加、血中中性脂肪レベルの増加、脂肪肝をもたらす可能性がある。このような脂肪組織以外で脂質を蓄積させる作用が、脂肪毒性によってインスリン抵抗性や臓器障害をもたらすかどうかはまだ十分にわかっていないが、臨床で LXR アゴニストを使用するときの問題となるかもしれない²⁰⁾。

NF- κ B

NF- κ B は多数のサイトカインや基質分解酵素など、一群の炎症に関わる遺伝子の発現を制御する。NF- κ B は酸化ストレスなどのさまざまなストレスによって活性化されることが知られているが、代謝変化にも応答する。最近、自然免疫で重要な Toll 型受容体 TLR4 が遊離脂肪酸によって活性化されることが明らかとなった²¹⁾。内皮細胞においても TLR4 が飽和脂肪酸による NF- κ B 活性化に必須であることが報告されている²²⁾。TLR4 は NF- κ B を活性化し、炎症性サイトカインの発現などを誘導する。一方、TLR4 ノックアウトマウスでは ApoE ノックアウトマウスの動脈硬化病変が抑制される²³⁾。NF- κ B は脂質に加えて、高血糖でも活性化されることが知られており²⁴⁾、代謝センサーのエフェクター分子としての機能も持つと考えられる。

KLF

Krüppel-like factor (KLF) ファミリー転写因子は C 末端側の DNA 結合ドメインに相動性の高い転写因子群であり、現在 17 種類が同定されている。KLF は発生分化に加えて、癌や心血管疾患・代謝疾患にも重要であることが続々と明らかとなっている。最近では、KLF4 が iPS 細胞の誘

導に必要なことが注目を集めた。血管においても、いくつかのメンバーが、血管の正常機能の維持や病態形成に必須であることが報告されている。また、動脈硬化疾患のリスクとして注目されるメタボリックシンドロームの発症にも深く関わっている。

(1) KLF2

成体の血管においては、KLF2 は内皮細胞の正常機能の維持に重要と考えられている²⁵⁾。KLF2 は laminar flow (層流)によって発現誘導される。Laminar flow が妨げられる分岐部などは動脈硬化の好発部位であるが、KLF2 はこのような分岐部においては発現が低下している。KLF2 は血管拡張作用を持つ eNOS や C 型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)の発現を増加させるとともに、血管収縮作用を持つエンドセリン 1 の発現を抑制し、血管トーンスの制御に関わっていると考えられている。また、動脈硬化など炎症疾患の発症に血管内皮細胞と白血球の相互作用が重要であるが、KLF2 は細胞接着分子 VCAM-1 と E-セレクトインのサイトカインによる発現誘導を阻害し、抗炎症性を示す。また、トロンボモジュリン、eNOS、tPA の発現を増加させ、抗血栓性をもたらす。以上のような機能から、KLF2 は抗動脈硬化作用を示すと推測される。ごく最近、KLF2 ヘテロ接合体ノックアウトマウスと ApoE ノックアウトマウスを交配することによって、動脈硬化病変が拡大することが報告された²⁶⁾。また、スタチンによって活性化され、内皮細胞や T 細胞の抗炎症性に働くことも知られている²⁷⁾。

(2) KLF4

iPS 細胞の誘導で注目を集めた KLF4 であるが、幹細胞の機能に重要なだけでなく癌などさまざまな疾患にも関与している。内皮細胞においては必ず応力と炎症性サイトカインによって発現が誘導されるが、KLF2 と似た抗炎症・抗血栓作用を示すことが報告されている²⁸⁾。

正常動脈の平滑筋細胞は収縮に特化した機能を示すが、さまざまな外的ストレスに応じて、未分化な性質を再び示すように変化(形質変換)し、増殖・遊走するとともに各種の増殖因子、細胞外基質、基質分解酵素を産生して血管壁の再構築(リモデリング)に寄与する。KLF4 は平滑筋分化関連遺伝子の発現を抑制し、この形質変換を進める作用を示すと考えられている²⁹⁾。また、KLF4 は酸化リン脂質によって誘導される³⁰⁾。酸化リン脂質は動脈硬化巣に多く含まれ、平滑筋の形質変換とケモカインの発現をもたらすが、このような作用の一部は KLF4 を

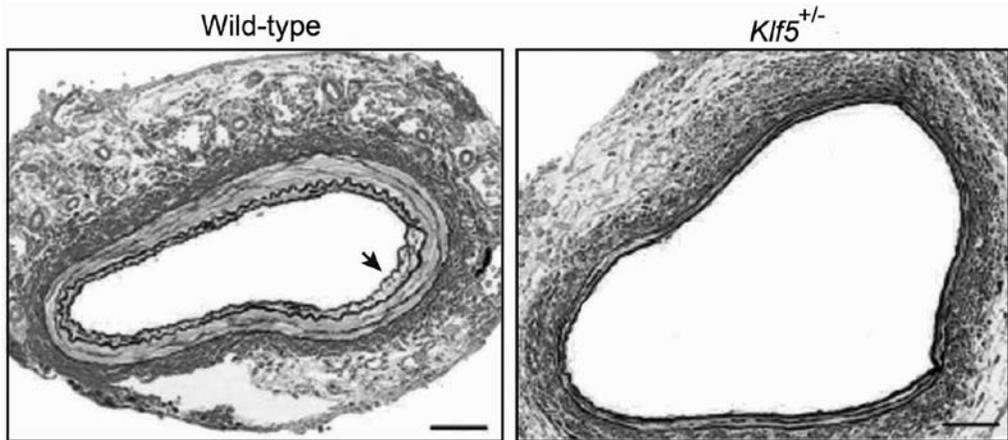


Figure 1 KLF5 controls neointima formation. *Klf5*^{+/-} mice exhibited much reduced neointima formation in the model of femoral artery cuff injury. While in wild-type mice clear neointimal lesions were formed (arrow), in *Klf5*^{+/-} neointima was not observed.³¹⁾

介していることが示唆されている。

(3)KLF5

KLF5 の発現は成体の動脈壁平滑筋細胞ではほとんど認められないが、血管病態で形質変換した平滑筋細胞で誘導される。KLF5 ヘテロ接合体ノックアウトマウスに血管傷害を与えると、傷害に対する組織反応が著明に減弱し (Fig. 1)³¹⁾、またアンジオテンシン II 負荷による心肥大・線維化も抑制されることから、KLF5 が心血管系の組織リモデリングを制御していることが示唆されている。われわれは、心臓においては心臓線維芽細胞に発現する KLF5 が心筋肥大に必須であることを見出した³²⁾。

心血管系における機能に加えて、代謝組織においても KLF5 は重要な機能を示す。KLF5 は脂肪細胞分化を制御する³³⁾。また、骨格筋においては脂肪酸燃焼を制御する³⁴⁾。とくに、脂肪酸燃焼においては、small ubiquitin-related modifier (SUMO) が KLF5 のリジン残基に結合 (SUMO 化) することが KLF5 機能のスイッチングに重要であることが明らかとなっている。KLF5 の SUMO 化は、ちょうど転写の on/off スイッチのような機能を持つ。このように KLF5 はメタボリックシンドロームと心血管疾患にさまざまな役割を果たしている。

おわりに

本稿ではいくつかの転写因子に着目して、メタボリックシンドロームなど代謝疾患において代謝変化やアディ

ポカインの変化にตอบสนองする可能性が高い転写因子を検討した。いずれの転写因子も動脈硬化の形成に深く関与していることが強く示唆されているが、では肥満やメタボリックシンドロームにおいて、どのような要因に対してตอบสนองし、またどのように機能制御されるのかという点の解明は、今後の課題である。例えば、PPAR は脂肪酸が内因性リガンドと考えられているが、実際の病態で何かがリガンドとなり、どのように制御されているかは必ずしもよくわかっていない。脂質 (メタボローム) 解析法の進歩により、代謝産物による転写制御のメカニズムも今後明らかになっていくと期待される。

また、本稿で取り上げた転写因子には、血管病態で機能するとともに、代謝制御や代謝組織の形成にも重要であるという共通点がある。最近、細胞の代謝とストレス応答を制御する分子機構の間に密接なクロストークがあることがわかってきた^{35, 36)}。また、代謝疾患の発症・進展に炎症のメカニズムが非常に重要な役割を果たしていることも明らかとなっている。われわれは生きている脂肪組織をそのまま観察できる *in vivo* イメージング法を開発し、脂肪組織の肥満において、血管-白血球相互作用の活性化、脂肪細胞の新生と細胞死、マクロファージの浸潤、血管新生、間質細胞の活動と組織構築の改変といった、動脈硬化と多くの共通点を持つ細胞応答・組織学的変化が生じていることを明らかとした (Fig. 2)³⁷⁻³⁹⁾。つまり、脂肪組織肥満は慢性炎症を惹起する。最近では

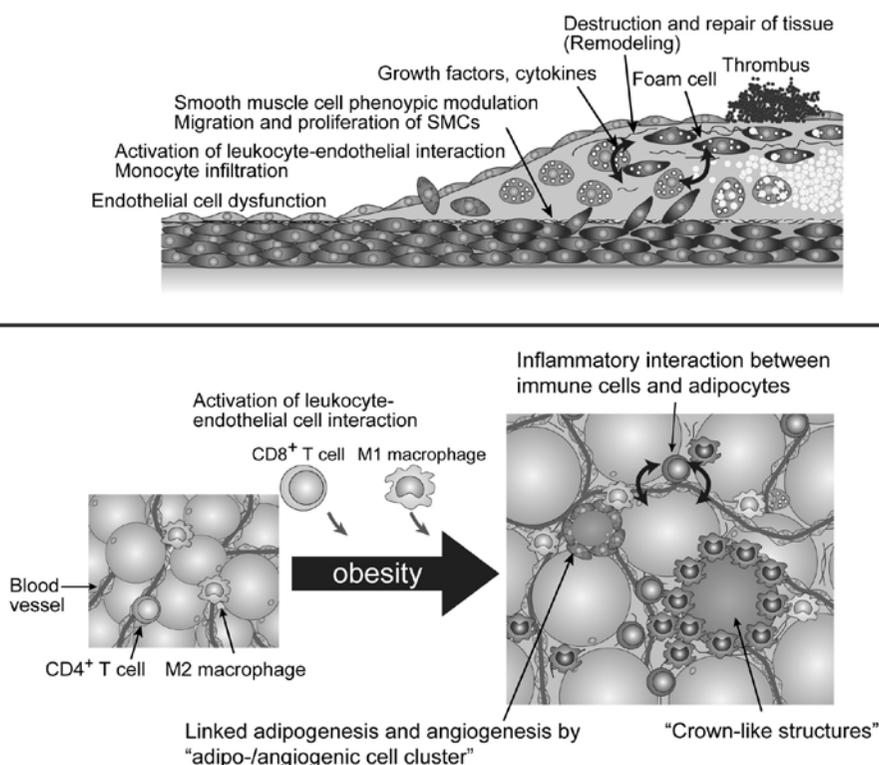


Figure 2 Atherosclerosis and adipose tissue obesity.

In adipose tissue of obesity, inflammatory processes are activated: leukocyte-endothelial cell interactions, angiogenesis, macrophage infiltration, and adipocyte death. Moreover, new adipocytes are generated by the linked adipogenesis and angiogenesis (adipo-/angiogenic cell clusters). Consequently, obese adipose tissue exhibits remodeling of the tissue structure. Atherogenesis also involves dynamic inflammatory processes and tissue remodeling. In that regard, it is probable that many common cellular and molecular mechanisms are working during processes of adipose tissue obesity and atherogenesis.

慢性炎症が2型糖尿病の発症にも関わっていることが報告されている。

動脈硬化と脂肪組織肥満の組織学的な変化が共通していることから示唆されるように、両者の病態は共通したメカニズムによって引き起こされ、多くの共通した分子機構によって進展する可能性が高い。代謝制御の分子機構と、ストレス応答の分子機構の密接な連関は、慢性炎症性疾患とそれに伴う臓器機能障害の分子的基盤となっている可能性が高い。このような分子機構の解明は、メタボリックシンドロームのように、複数の病態が複合して進行する慢性疾患に対する新規治療法開発へもつながると期待される。

文 献

- 1) Bensinger SJ, Tontonoz P: Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors. *Nature*, 2008, **454**: 470–477.
- 2) Wang N, Verna L, Chen NG et al: Constitutive activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma suppresses pro-inflammatory adhesion molecules in human vascular endothelial cells. *J Biol Chem*, 2002, **277**: 34176–34181.
- 3) Takata Y, Kitami Y, Okura T et al: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation inhibits interleukin-beta-mediated platelet-derived growth factor-alpha receptor gene expression via CCAAT/enhancer-binding protein-delta in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 12893–12897.

- 4) Mosser DM, Edwards JP: Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*, 2008, **8**: 958–969.
- 5) Ricote M, Li AC, Willson TM et al: The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature*, 1998, **391**: 79–82.
- 6) Li AC, Brown KK, Silvestre MJ et al: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest*, 2000, **106**: 523–531.
- 7) Chawla A, Boisvert WA, Lee CH et al: A PPAR gamma-LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. *Mol Cell*, 2001, **7**: 161–171.
- 8) Babaev VR, Yancey PG, Ryzhov SV et al: Conditional knockout of macrophage PPARgamma increases atherosclerosis in C57BL/6 and low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **25**: 1647–1653.
- 9) Wang N, Yang G, Jia Z et al: Vascular PPARgamma controls circadian variation in blood pressure and heart rate through Bmal1. *Cell Metab*, 2008, **8**: 482–491.
- 10) Duez H, Chao YS, Hernandez M et al: Reduction of atherosclerosis by the peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist fenofibrate in mice. *J Biol Chem*, 2002, **277**: 48051–48057.
- 11) Li AC, Binder CJ, Gutierrez A et al: Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPARalpha, beta/delta, and gamma. *J Clin Invest*, 2004, **114**: 1564–1576.
- 12) Babaev VR, Ishiguro H, Ding L et al: Macrophage expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor deficient mice. *Circulation*, 2007, **116**: 1404–1412.
- 13) Tordjman K, Bernal-Mizrachi C, Zemany L et al: PPARalpha deficiency reduces insulin resistance and atherosclerosis in apoE-null mice. *J Clin Invest*, 2001, **107**: 1025–1034.
- 14) Desvergne B: PPARdelta/beta: the lobbyist switching macrophage allegiance in favor of metabolism. *Cell Metab*, 2008, **7**: 467–469.
- 15) Lee CH, Chawla A, Urbiztondo N et al: Transcriptional repression of atherogenic inflammation: modulation by PPARdelta. *Science*, 2003, **302**: 453–457.
- 16) Barish GD, Atkins AR, Downes M et al: PPAR δ regulates multiple proinflammatory pathways to suppress atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci*, 2008, **105**: 4271–4276.
- 17) Graham TL, Mookherjee C, Suckling KE et al: The PPARdelta agonist GW0742X reduces atherosclerosis in LDLR(-/-)mice. *Atherosclerosis*, 2005, **181**: 29–37.
- 18) Fiévet C, Staels B: Liver X receptor modulators: effects on lipid metabolism and potential use in the treatment of atherosclerosis. *Biochem Pharmacol*, 2009, **77**: 1316–1327.
- 19) Joseph SB, McKilligin E, Pei L et al: Synthetic LXR ligand inhibits the development of atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, **99**: 7604–7609.
- 20) Choe SS, Choi AH, Lee JW et al: Chronic activation of liver X receptor induces beta-cell apoptosis through hyperactivation of lipogenesis: liver X receptor-mediated lipotoxicity in pancreatic beta-cells. *Diabetes*, 2007, **56**: 1534–1543.
- 21) Shi H, Kokoeva MV, Inouye K et al: TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*, 2006, **116**: 3015–3025.
- 22) Maloney E, Sweet IR, Hockenbery DM et al: Activation of NF-kappaB by palmitate in endothelial cells: a key role for NADPH oxidase-derived superoxide in response to TLR4 activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, **29**: 1370–1375.
- 23) Michelsen KS, Wong MH, Shah PK et al: Lack of Toll-like receptor 4 or myeloid differentiation factor 88 reduces atherosclerosis and alters plaque phenotype in mice deficient in apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, **101**: 10679–10684.
- 24) Yang WS, Seo JW, Han NJ et al: High glucose-induced NF-kappaB activation occurs via tyrosine phosphorylation of IkappaBalpha in human glomerular endothelial cells: involvement of Syk tyrosine kinase. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, **294**: F1065–1075.
- 25) Atkins GB, Jain MK: Role of Krüppel-like transcription factors in endothelial biology. *Circ Res*, 2007, **100**: 1686–1695.
- 26) Atkins GB, Wang Y, Mahabeleshwar GH et al: Hemizygous deficiency of Krüppel-like factor 2 augments experimental atherosclerosis. *Circ Res*, 2008, **103**: 690–693.
- 27) Bu DX, Tarrío M, Grabie N et al: Statin-induced Krüppel-like factor 2 expression in human and mouse T cells reduces inflammatory and pathogenic responses. *J Clin Invest*, 2010, **120**: 1961–1970.
- 28) Hamik A, Lin Z, Kumar A et al: Kruppel-like factor 4 regulates endothelial inflammation. *J Biol Chem*, 2007, **282**: 13769–13779.
- 29) Yoshida T, Kaestner KH, Owens GK: Conditional deletion of Krüppel-like factor 4 delays downregulation of smooth muscle cell differentiation markers but accelerates neointimal formation following vascular injury. *Circ Res*, 2008, **102**: 1548–1557.
- 30) Pidkovka NA, Cherepanova OA, Yoshida T et al: Oxidized phospholipids induce phenotypic switching of vascular

- smooth muscle cells in vivo and in vitro. *Circ Res*, 2007, **101**: 792–801.
- 31) Shindo T, Manabe I, Fukushima Y et al: Krüppel-like zinc-finger transcription factor KLF5/BTEB2 is a target for angiotensin II signaling and an essential regulator of cardiovascular remodeling. *Nat Med*, 2002, **8**: 856–863.
- 32) Takeda N, Manabe I, Uchino Y et al: Cardiac fibroblasts are essential for the adaptive response of the murine heart to pressure overload. *J Clin Invest*, 2010, **120**: 254–265.
- 33) Oishi Y, Manabe I, Tobe K et al: Krüppel-like transcription factor KLF5 is a key regulator of adipocyte differentiation. *Cell Metab*, 2005, **1**: 27–39.
- 34) Oishi Y, Manabe I, Tobe K et al: SUMOylation of Krüppel-like transcription factor 5 acts as a molecular switch in transcriptional programs of lipid metabolism involving PPAR- δ . *Nat Med*, 2008, **14**: 656–666.
- 35) Hotamisligil GS: Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006, **444**: 860–867.
- 36) Medzhitov R: Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 2008, **454**: 428–435.
- 37) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M et al: Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells, and blood vessels. *Diabetes*, 2007, **56**: 1517–1526.
- 38) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M et al: In vivo imaging revealed local cell dynamics in obese adipose tissue inflammation. *J Clin Invest*, 2008, **118**: 710–721.
- 39) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M et al: CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med*, 2009, **15**: 914–920.

Transcriptional Regulation in Diabetic Vasculopathy

Ichiro Manabe

Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

Key words: atherosclerosis, metabolic syndrome, inflammation, transcription factor, KLF

In metabolic syndrome and diabetes, vascular cells and immune cells respond to a variety of environmental cues, including metabolites, adipokines, cytokines, and autonomic nervous activity, by controlling gene expression and contribute to development of vascular lesions. Several nuclear receptors, whose endogenous ligands are metabolites that contribute to homeostasis of energy metabolism, are known to be involved in vascular pathology. On the other hand, it has also been shown that transcription factors thought to primarily work during a response to stress contribute to the control of metabolism. For a better understanding of the molecular basis of chronic inflammatory diseases, such as metabolic syndrome and atherosclerosis, it would be beneficial to analyze the crosstalk between transcription factors networks controlling stress response and cellular metabolism. (J Jpn Coll Angiol, 2010, **50**: 541–547)