

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

研究成果報告書(最終) <概要>

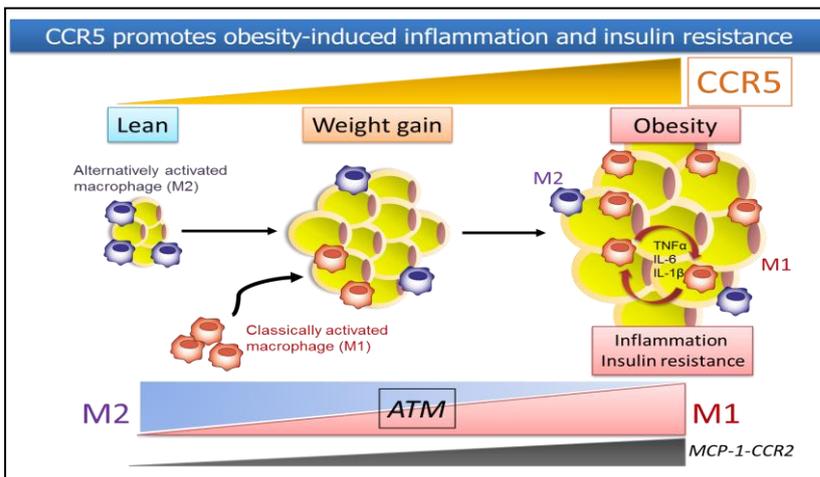
所 属	金沢大学脳・肝インターフェースメディシン研究センター
氏 名	太田 嗣人
研究テーマ	肥満病態における炎症とインスリン抵抗性の制御機構解明

- ・ 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)

**【研究目的】** 肥満を背景とするインスリン抵抗性および代謝疾患に共通する病態である「慢性炎症」の誘導と維持において、マクロファージは重要な役割を果たしている。申請者はこれまでに、脂肪組織へのマクロファージの浸潤に中心的役割を果たすと考えられてきた MCP-1-CCR2 系と同等またはそれ以上に、肥満モデルの脂肪組織で発現が増加するケモカインシステムとして新たに CCR5 系を同定した(米国糖尿病学会 2010, 欧州糖尿病学会議 2010)。本研究では、炎症とインスリン感受性をダイナミックに制御する未知のケモカイン受容体の機能を解析し、肥満による炎症の発症・遷延化の制御機構とインスリン抵抗性の形成における役割を明らかにする。

**【研究方法】** 1) 肥満モデル(高脂肪食摂取 C57B1/6J マウス(DIO)と *ob/ob* マウス)の脂肪組織におけるケモカインシステムの発現と局在、2) ケモカイン受容体 CCR5 欠損マウスの機能解析として、①高脂肪食負荷 CCR5 欠損マウス(CCR5<sup>-/-</sup>)、②*ob/ob* マウスとの交配による CCR5 欠損 *ob/ob* マウス、③CCR5<sup>-/-</sup>(KO)から採取した骨髄細胞を正常マウス(WT)に移植したキメラマウス(KO-BMT, WT-BMT)の3種類の CCR5<sup>-/-</sup>マウスの代謝表現型を評価した。さらに、3) 肥満による炎症病態への関与が示唆されるマクロファージサブセット(炎症惹起性 M1 および炎症抑制性 M2)、CD8<sup>+</sup>T 細胞や CD4<sup>+</sup>T 細胞における Treg 等の新たな機能的サブセットの動態制御をフローサイトメトリーにより定量的に解析した。

**【研究成果】** 野生型マウス(WT)に比し、DIO および *ob/ob* マウスの精巢上体脂肪ではマクロファージの浸潤に先行して、CCR2 系のみならず CCR5 とそのリガンドの遺伝子発現は増加した。DIO マウスの CCR5 陽性脂肪組織マクロファージ(CCR5<sup>+</sup>ATM)細胞数はWTに比し12倍と著明に増加し、肥満の脂肪組織では CCR5<sup>+</sup>ATM の浸潤・集積が増加した。肥満を誘導した CCR5<sup>-/-</sup>マウスは、対照マウスに比し体重や脂肪組織重量は同等であったが、耐糖能異常と脂肪肝の発症に抵抗性を示し、インスリン感受性は亢進した。高脂肪食負荷 CCR5<sup>-/-</sup>マウスは対照に比し、ATM 総数は減少し、中でも M1 マクロファージが減少していた。一方、M2 マクロファージは増加し、CCR5<sup>-/-</sup>マウスの ATM は M2 優位となっていた。すなわち、CCR5 欠損による脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性の軽減に、ATM の量の変化のみならず質的な変化、つまり M1 から M2 へとダイナミックな ATM の極性シフトが寄与することが明らかとなった(下図)。さらに、高脂肪食負荷 KO-BMT は、WT-BMT に比し、耐糖能とインスリン感受性は亢進し、脂肪組織ではマクロファージの浸潤と crown-like structure の形成が顕著に減少しており、骨髄細胞選択的な CCR5 の欠損は肥満による脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性を減弱することが明らかとなった(Diabetes 61:1680-90, 2012)。以上、CCR5 系ケモカインシステムは肥満による脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性の発症と維持に重要な役割を果たしていることを見出した。



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

## 研究成果報告書(最終) &lt;発表実績/予定一覧&gt;

所 属	金沢大学脳・肝インターフェースメディスン研究センター
氏 名	太田 嗣人

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>国内外雑誌を問わない。</li> <li>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。</li> <li>欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>
1	<u>Ota T</u> : Chemokine systems link obesity to insulin resistance. <i>Diabetes Metab J</i> 37:165-172, 2013 査読有
2	Kimura K, Nakamura Y, Inaba Y, Matsumoto M, Kido Y, Asahara S, Matsuda T, Watanabe H, Maeda A, Inagaki F, Mukai C, Takeda K, Akira S, <u>Ota T</u> , Nakabayashi H, Kaneko S, Kasuga M, Inoue H: Histidine augments the suppression of hepatic glucose production by central insulin action. <i>Diabetes</i> 62:2266-77, 2013 査読有
3	<u>Ota T</u> : CCR5: a novel player in the adipose tissue inflammation and insulin resistance? <i>Adipocyte</i> 2:99-103, 2013 査読有
4	Otoda T, Takamura T, Misu H, <u>Ota T</u> , Murata S, Hayashi H, Takayama H, Kikuchi A, Kanamori T, Shima RK, Lan F, Takashi Takeda T, Kurita S, Ishikura T, Kita Y, Iwayama K, Kato K, Uno M, Takeshita Y, Yamamoto M, Tokuyama K, Iseki S, Tanaka K, Kaneko S: Proteasome dysfunction mediates obesity-induced endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the liver. <i>Diabetes</i> 62:811-24,2013 査読有
5	Kita Y, Takamura T, Misu H, <u>Ota T</u> , Kurita S, Takeshita Y, Uno M, Matsuzawa-Nagata N, Kato K, Ando H, Fujimura A, Hayashi K, Kimura T, Ni Y, Otoda T, Miyamoto K, Zen Y, Nakanuma Y, Kaneko S: Metformin prevents and reverses inflammation in a non-diabetic mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. <i>PLoS One</i> 7:e43056, 2012 査読有
6	Takamura T, Misu H, <u>Ota T</u> , Kaneko S: Fatty liver as a consequence and cause of insulin resistance: Lessons from type 2 diabetic liver. <i>Endocrine J</i> 59:745-763, 2012 査読有
7	Kitade H, Sawamoto K, Nagashimada M, Inoue H, Yamamoto Y, Sai Y, Takamura T, Yamamoto H, Miyamoto K, Ginsberg HN, Mukaida N, Kaneko S, <u>Ota T</u> *: CCR5 plays a critical role in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance by regulating both macrophage recruitment and M1/M2 status. <i>Diabetes</i> 61:1680-90, 2012 *Corresponding author 査読有
8	Kimura K, Yamada T, Matsumoto M, Kido Y, Hosooka T, Asahara S, Matsuda T, <u>Ota T</u> , Watanabe H, Sai Y, Miyamoto K, Kaneko S, Kasuga M, Inoue H: Endoplasmic reticulum stress inhibits STAT3-dependent suppression of hepatic gluconeogenesis via dephosphorylation and deacetylation. <i>Diabetes</i> 61:61-73, 2012 査読有

9	Misu H, Ishikura K, Kurita S, Takeshita Y, <u>Ota T</u> , Saito Y, Takahashi K, Kaneko S, Takamura T: Inverse Correlation between Serum Levels of Selenoprotein P and Adiponectin in Patients with Type 2 Diabetes. <i>PLoS One</i> 7:e34952, 2012 査読有
10	Sakurai M, <u>Ota T</u> , Miura K, Nakagawa H, Kaneko S, Takamura T: BMI, waist circumference and metabolic syndrome: Lessons from Japanese <i>perspectives</i> . In The Handbook of Anthropometry: Physical Measures of Human Form in Health and Disease. V.R. Preedy, Eds. New York, USA. Springer Science+Business Media, 1973-1988, 2012 査読有
11	Caviglia JM*, Gayet C*, <u>Ota T*</u> , Hernandez-Ono A, Conlon DM, Jiang H, Fisher EA, Ginsberg HN: Different fatty acids inhibit apolipoprotein B100 secretion by different pathways: Unique roles for endoplasmic reticulum stress, ceramide, and autophagy. <i>J Lipid Res</i> 52:1636-1651, 2011 *Co-first author 査読有
12	<u>太田嗣人</u> : 小胞体ストレスと VLDL 分泌、Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2014, 中外医学社、2013 査読無
13	<u>太田嗣人</u> : MTP 阻害薬, 糖尿病の分子標的と治療薬事典、317-318, 2013 羊土社 査読無
14	<u>太田嗣人</u> : ウンシュウミカン等に含まれる $\beta$ -クリプトキサンチンの脂肪肝に対する作用 内分泌・糖尿病・代謝内科 36(3) :291-298, 2013 査読無
15	<u>太田嗣人</u> : 小胞体ストレスと VLDL 分泌, 特集「脂肪と炎症」 細胞 44(12) :18-22, 2012 査読無
16	<u>太田嗣人</u> : 細胞内ストレスと炎症 : 肥満による代謝異常の発症機構 十全医学会雑誌 121(3) :127-131, 2012 査読無
17	<u>太田嗣人</u> : 脂質代謝異常, チャートで学ぶ糖尿病と合併症 4章糖尿病に関連する疾患, 糖尿病ケア 2012 年秋季増刊,180-191,2012 査読無
18	<u>太田嗣人</u> : 糖尿病における肝脂質代謝異常とその制御に関する研究, Young Investigator Award 受賞講演 糖尿病合併症 26(1) : 7-17, 2012 査読無
19	<u>太田嗣人</u> : 肥満による炎症とインスリン抵抗性をリンクする CCR5 の意義, シンポジウム 1 : 糖尿病合併症と炎症 糖尿病合併症 26(1) : 45-49, 2012 査読無
20	<u>太田嗣人</u> : アスタキサンチンと非アルコール性脂肪肝疾患, 食品と疾病-アスタキサンチン Functional Food 5(4) :196-202, 2012 査読無
21	<u>太田嗣人</u> : $\beta$ -クリプトキサンチンによる脂肪肝炎予防, 食品と疾病- $\beta$ -クリプトキサンチン Functional Food 5(3) :222-227, 2012 査読無
22	<u>太田嗣人</u> , 金子周一 : 非アルコール性脂肪肝炎の病態と食品因子による進展予防, 医農連携と機能性食品 6. 肝臓 Functional Food 5(1) :33-38, 2011 査読無
23	<u>太田嗣人</u> : 脂肪肝の成因としての小胞体ストレスの意義, 小胞体ストレスと疾患 Bio Clinica 26(7) :28-32, 2011 査読無
24	<u>太田嗣人</u> : 慢性炎症とインスリン抵抗性をリンクするケモカインの役割, メタボリックシンドローム II (後篇) -メタボリックシンドロームの基礎-成因と病態/遺伝子・病態・標的分子の面から : ケモカイン 最新医学 66(6) :192-204, 2011 査読無

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2013年10月	3rd Annual World Congress of Immunodiseases and Therapy 2013, Dailan, China, <u>Ota T</u> : Role of chemokine systems in adipose tissue macrophage polarization and insulin resistance シンポジウム、招待講演
2	2013年7月	第45回日本動脈硬化学会、東京 <u>Ota T</u> : Inhibitory effect of astaxanthin on the progression of lipotoxic model of nonalcoholic steatohepatitis ワークショップ
3	2013年6月	8th Asia Pacific Conference on Clinical Nutrition APCCN 2013, 東京 <u>Ota T</u> : Preventive Effect of Astaxanthin on Lipotoxic Model of NASH シンポジウム、招待講演
4	2013年6月	第73回アメリカ糖尿病学会(ADA), シカゴ, 米国 NI Y, Nagashimada M, Zhuge F, Nagata, Kaneko S, <u>Ota T</u> : Astaxanthin Reduces Hepatic Insulin Resistance and Inhibits the Progression of Lipotoxic Model of Nonalcoholic Steatohepatitis ポスター
5	2013年5月	3rd Annual World Congress of Endobolism 2013, Xi'an, China, <u>Ota T</u> : Chemokine Systems Link Obesity to Insulin Resistance, シンポジウム、招待講演
6	2013年5月	2nd Annual World Congress of Diabetes 2013, Xi'an China, <u>Ota T</u> : Chemokines and Chemokine Receptors at the Crossroad of Inflammation and Insulin Resistance, シンポジウム、招待講演
7	2012年11月	9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress, Kyoto, <u>Ota T</u> , Sawamoto K, Kitade H, Nagashimada M, Yamamoto Y, Takamura T, Inoue H, Yamamoto H, Mukaida N, Kaneko S: CCR5 deficiency attenuates obesity-induced insulin resistance through M2 dominant shift in adipose tissue macrophage. 口演
8	2012年11月	2012 International Conference on Diabetes and Metabolism, Seoul, Korea, <u>Ota T</u> : Chemokine systems: a potential link between obesity and insulin resistance, シンポジウム、招待講演
9	2012年8月	第17回アディポサイエンス研究会シンポジウム, 大阪、永島田まゆみ、澤本一樹、北出紘規、山本靖彦、篁俊成、井上啓、向田直史、金子周一、 <u>太田嗣人</u> : CCR5 plays a critical role in the inflammatory adipose tissue response to obesity by regulating both macrophage recruitment and M1/M2 status ポスター
10	2012年7月	第44回日本動脈硬化学会総会・学術集会、福岡、 <u>Ota T</u> , Kitade H, Sawamoto K, Inoue H, Takamura T, Mukaida N, Kaneko S: CCR5 ablation prevents insulin resistance induced by high-fat feeding or leptin deficiency. ポスター、 <b>最優秀ポスター演題賞受賞</b>
11	2012年7月	第30回内分泌代謝学サマーセミナー、群馬、永島田まゆみ、澤本一樹、北出紘規、山本靖彦、篁俊成、井上啓、向田直史、金子周一、 <u>太田嗣人</u> : 肥満とインスリン抵抗性をリンクする CCR5 の役割～脂肪組織マクロファージの量および質の調整への関与～ ポスター

12	2012年4月	第85回日本内分泌学会総会学術総会、名古屋、 <u>太田嗣人</u> 、澤本一樹、永島田まゆみ、北出紘規、山本靖彦、井上啓、 <u>篁俊成</u> 、山本博、向田直史、金子周一 肥満とインスリン抵抗性をリンクするケモカイン受容体CCR5の意義～脂肪組織マクロファージの量および質の調節への関与～ 口演
13	2012年3月	第16回国際動脈硬化シンポジウム XVI International Symposium on Atherosclerosis (ISA2012), Sydney, Australia, <u>Ota T</u> , Kitade H, Sawamoto K, Inoue H, Takamura T, Mukaida N, Kaneko S: CCR5 ablation prevents insulin resistance induced by high-fat feeding or leptin deficiency. ワークショップ <b>Educational Grant 受賞</b>
14	2012年2月	第26回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会、名古屋、 <u>太田嗣人</u> 、澤本一樹、永島田まゆみ、北出紘規、山本靖彦、井上啓、 <u>篁俊成</u> 、山本博、向田直史、金子周一 肥満による炎症とインスリン抵抗性をリンクするCCR5の役割～脂肪組織マクロファージの量および質の調節への関与～ 口演
15	2011年12月	第34回日本分子生物学会年会、横浜、 <u>Tsuguhito Ota</u> , Kazuki Sawamoto, Hironori Kitade, Yasuhiko Yamamoto, Hiroshi Inoue, Toshinari Takamura, Ken-ichi Miyamoto, Hiroshi Yamamoto Naofumi Mukaida, Shuichi Kaneko: CCR5 plays a critical role in the inflammatory adipose tissue response to obesity by regulating both macrophage recruitment and M1/M2 status 口演
16	2011年12月	第21回国際糖尿病学会議 (IDF2011)、ドバイ、アラブ首長国連邦 <u>Tsuguhito Ota</u> , Kazuki Sawamoto, Hironori Kitade, Yasuhiko Yamamoto, Hiroshi Inoue, Toshinari Takamura, Ken-ichi Miyamoto, Hiroshi Yamamoto Naofumi Mukaida, Shuichi Kaneko: Loss of CCR5 attenuates obesity-induced insulin resistance through M2 dominant shift in adipose tissue macrophage 口演
17	2011年10月	第26回日本糖尿病合併症学会、大宮、 <u>太田嗣人</u> 、澤本一樹、北出紘規、山本靖彦、井上啓、 <u>篁俊成</u> 、山本博、向田直史、金子周一: 肥満による炎症とインスリン抵抗性をリンクするCCR5の意義～脂肪組織マクロファージの量および質の調整への関与～ シンポジウム
18	2011年10月	第47回欧州糖尿病学会議総 (EASD) リスボン、 <u>T.Ota</u> , K.Sawamoto, H.Kitade, Y.Yamamoto, H.Inoue, T.Takamura, H.Yamamoto, N.Mukaida, S.Kaneko : CCR5 deficiency attenuates obesity-induced insulin resistance through M2 dominant shift in adipose tissue macrophage 口演
19	2011年9月	第32回日本肥満学会、淡路、 <u>太田嗣人</u> 、北出紘規、澤本一樹、井上啓、金子周一: CCR5の欠損はob/obマウスの脂肪組織の炎症を軽減しインスリン抵抗性を改善する 口演
20	2011年6月	第71回アメリカ糖尿病学会 (ADA), サンディエゴ, 米国、 <u>T.Ota</u> , K.Sawamoto, H.Kitade, Y.Yamamoto, H.Inoue, T.Takamura, H.Yamamoto, N.Mukaida, S.Kaneko : "CCR5 plays a critical role in the inflammatory adipose tissue response to high-fat feeding and obesity by regulating both macrophage recruitment and M1/M2 status 口演
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		