

## Banyu Foundation Research Grant 2014—生活習慣病領域—

## 研究成果報告書(最終) &lt;概要&gt;

所 属	東京医科歯科大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌・代謝内科
氏 名	土屋 恭一郎
研究テーマ	肝類洞内皮細胞に注目した肥満に伴う肝臓への炎症細胞浸潤と肝病変の発症機序の解明

- ・ 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)

## 【背景・研究目的】

肥満に伴う肝臓の糖脂質代謝異常の発症において、recruited myeloid cells (RMC) と呼ばれる骨髄系細胞の肝臓への浸潤が重要な役割を果たしている。肝類洞内皮細胞 (liver sinusoidal endothelial cells: LSEC) は肝類洞と肝細胞を隔てるバリアーとして機能する。RMC は、Disse 腔および肝実質細胞に浸潤する際に LSEC のバリアーを超える必要があるが、肥満における RMC と LSEC の相互作用の分子機構は不明である。また、RMC と肝実質細胞の直接的な細胞接触が肝実質細胞の糖代謝機能に及ぼす影響も明らかではない。本研究では、これら肝臓における細胞接着と接触による糖代謝制御機構を個体レベルで明らかにすることを目的とし、糖代謝異常における新たな治療標的としての可能性を見出そうとするものである。

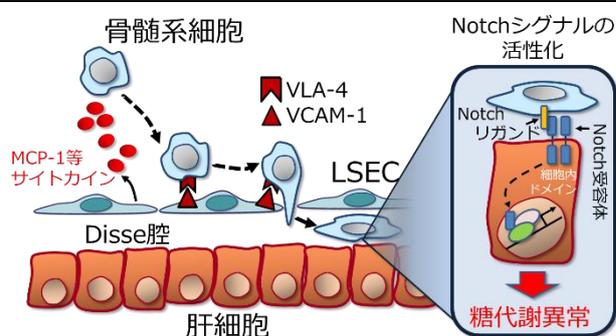
## 【研究成果】

1. 肥満マウスでは VCAM-1/VLA-4 系を介した LSEC と骨髄系細胞の細胞接着が亢進している  
高脂肪食 (HFD) 負荷マウスの LSEC において、ICAM-1, VCAM-1, E-Selectin, P-Selectin などの接着因子の遺伝子発現が通常食 (SD) マウスの LSEC と比較して増加していた。Intravital imaging により、肥満マウスでは類洞壁に接着およびローリングする骨髄系細胞数が増加していた。還流条件下の細胞接着アッセイにより、HFD マウス由来 LSEC では野生型マウス由来 LSEC と比較して VCAM-1/VLA-4 系を介したマウス単球細胞株との細胞接着が亢進していた。さらに、HFD マウスに抗 VLA-4 中和抗体を投与すると、対照マウスと比較して耐糖能とインスリン抵抗性が改善し、肝臓への RMC の浸潤が減少した。

2. 骨髄系細胞と肝実質細胞の細胞接触により、Notch シグナルを介した肝実質細胞の糖代謝異常が惹起される

初代培養肝細胞と肝内 CD45 陽性細胞 (肝内白血球) を接触共培養することにより、糖新生関連酵素 *G6pc* の遺伝子発現および培養上清中のグルコース濃度が増加した。同様の接触共培養において、Notch 阻害薬の前処置により Notch 標的遺伝子 (*Hey1*, *Hes1*) および *G6pc* の遺伝子発現上昇が抑制され、骨髄系細胞と肝実質細胞の接触において Notch シグナルを介した糖新生が亢進していることが示唆された。

3. 骨髄系細胞特異的 Notch リガンド欠損マウスでは HFD 負荷による耐糖能異常が改善する  
個体レベルの解析として、骨髄系細胞特異的 Notch リガンド欠損マウスを作成した。同マウスは対照マウスと比較して HFD 負荷における空腹時血糖が改善し、肝臓における *G6pc* および *Hes1* の遺伝子発現が低下していた。これより、個体レベルにおいても RMC に発現する Notch リガンドが肝実質細胞の Notch 受容体を介して *G6pc* の発現が誘導されることが示唆された (本研究の概念図)。



本研究の概念図



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	2016年10月8日	土屋恭一郎:第37回日本肥満学会「血管内皮細胞の代謝シグナルを介した臓器機能調節機構」
2	2016年4月21日	土屋恭一郎:第89回日本内分泌学会学術総会「血管内皮細胞の代謝シグナルを介した臓器機能調節機構」
3	2015年4月10日	土屋恭一郎、宮地康高、山口忍、柴久美子、小宮力、小川佳宏:第52回日本臨床分子医学会:「肥満における細胞接着・接触を介した肝臓の代謝制御機構」
4	2015年2月13日	土屋恭一郎:第29回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会「肥満における細胞接着・接触による肝臓代謝制御機構と病態生理的意義」
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2016年10月21日	Cell Reports 誌
2		
3		
4		