

Banyu Foundation Research Grant 2010—生活習慣病領域—

研究成果最終報告書<概要>

施設・所属: 東京大学大学院医学系研究科 氏名 新井郷子

1. 概要の構成は自由ですが、研究助成報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 枚数は1ページでまとめてください。(図表、写真などの添付を含む)

【背景と目的】

メタボリックシンドロームは、近年の食習慣を中心とする生活環境の変化に伴い急速に表面化した現代病である。通常、肥満の進行がインスリン抵抗性を惹起し、続いて2型糖尿病や動脈硬化性疾患等の様々な制御困難な疾患群がドミノ倒しの様に発症するが、これら症状は本人の自覚の無いままに水面下で進行し、表面化する頃には急激に死の危険性が高まることから、深刻な社会問題となっている。

近年、肥満からこれらの疾患の根幹を成すインスリン抵抗性獲得に至る過程における最も重要な引き金は、内臓脂肪の慢性持続性炎症であることが明らかになった。すなわち、肥満になっても、慢性炎症の誘発を予防・抑制することができれば、その先への疾患連鎖を遮断することが可能になると予測できる。しかしながら、肥満脂肪組織において慢性炎症を誘起するその根本となる分子メカニズムは明らかにされていなかった。最近、我々は、肥満の進行に伴い、マクロファージが分泌するタンパク質 AIM (Apoptosis Inhibitor of Macrophage)の血中濃度が急激に上昇し、肥満脂肪細胞において脂肪分解を誘導することを見出した。本研究では、肥満の進行に伴う体内 AIM 濃度の上昇と肥満脂肪組織における慢性炎症の関連性を明らかにし、AIMの作用を制御することにより肥満脂肪組織における慢性炎症の予防・抑制が可能になるかどうかを検討し、最終的にはAIMを制御することで肥満脂肪組織の慢性炎症を予防・抑制し、メタボリックシンドロームの進行の制御が可能になることを目的としておこなった。

【研究成果】

本研究により、肥満脂肪細胞における炎症性マクロファージの浸潤は、AIMによる脂肪細胞の脂肪分解によって誘発されるものであることが見いだされた。すなわち、肥満して AIM の血中濃度が上昇すると AIM が内臓脂肪の脂肪細胞へ取り込まれ、脂肪分解が誘導されると細胞から遊離脂肪酸が放出されるが、それが脂肪細胞表面上の TLR4 のリガンドとなってシグナルを送り、ケモカイン産生が誘導されることによって炎症性マクロファージが浸潤する。したがって、AIM 非存在下では脂肪分解が起こらないために炎症も抑えられ、肥満が進行してもインスリン抵抗性は惹起されなかった。これまで、肥満になると内臓脂肪になぜ炎症性マクロファージが多数浸潤するのか、そのメカニズムは明らかにされていなかったが、本研究によって AIM がその根本原因であることが見いだされた。これにより AIM の量や機能を制御することができれば肥満によるインスリン抵抗性の惹起を防ぐことが可能になると考えられ、現在、AIM の機能を抑制するための機能的抗体や化合物の探索を行っている。本研究成果はインスリン抵抗性を基盤とした様々なメタボリックシンドロームの病態の治療・予防に関する医療基盤の創成に大きく寄与するものと考えられる。



