

研究助成 2015—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所属	慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科
氏名	川野義長
研究テーマ	インスリン抵抗性発症機序における腸管 T 細胞 Foxo の機能解析

- ・ 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>

高脂肪食負荷における腸管 T 細胞 Foxo の機能解析の報告はなく、その役割は不明である。腸管 T 細胞 Foxo が高脂肪食負荷で核内移行し、マクロファージ同様腸管の慢性炎症を惹起すると、インスリン抵抗性や糖尿病発症を介して健康寿命を短縮させる可能性がある。当該研究で高脂肪食負荷における腸管 T 細胞 Foxo の機能解析を行った。

<研究手法>

CD4 Cre トランスジェニックマウスを用い、各種の T 細胞特異的 Foxo 遺伝子改変マウス(Foxo1^{fllox}、foxo3^{fllox})を作製し、T 細胞特異的に Foxo の発現量及び活性を調節し、高脂肪食負荷下における腸管免疫環境、糖代謝への影響を検討する。

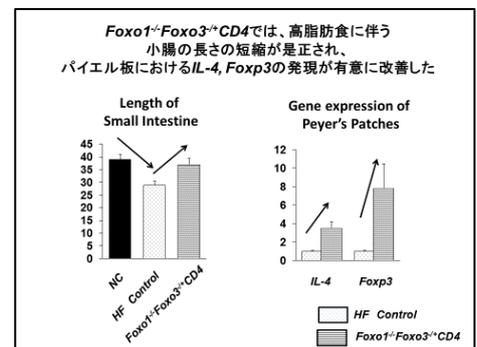
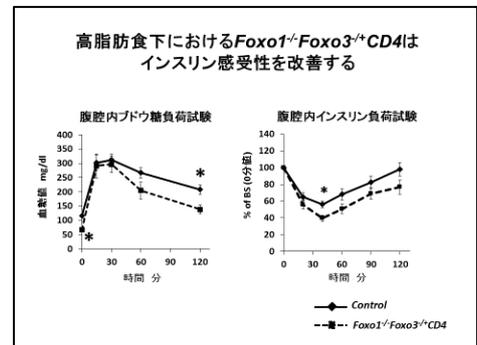
<研究成果>

T リンパ球特異的 Foxo1 ノックアウトマウス、T リンパ球特異的 Foxo3 ノックアウトマウスは、高脂肪食 16 週においてコントロールと比較して、体重、耐糖能、インスリン抵抗性に関して有意な差異を認めなかった。その一方で T リンパ球特異的 Foxo1 ノックアウト Foxo3 ヘテロノックアウトマウス(T-QuarterKO; 以下 T-QKO と称する)は高脂肪食負荷において負荷 10 週移行コントロールと比較して有意に体重増加が抑制され、耐糖能およびインスリン抵抗性が有意に改善した(上図参照)

T-QKO では、コントロールで認める高脂肪食負荷に伴う小腸の長さの短縮およびパイエル盤の萎縮が有意に改善する。T-QKO における小腸の所属リンパ節であるパイエル盤の炎症関連遺伝子の発現量を Real Time PCR を用いて検討した。その結果、T-QKO のパイエル盤において、Th2 サイトカインの 1 つである IL-4 および Treg マーカー Foxp3 の遺伝子発現がコントロールと比較して有意に増加していた。この結果から T リンパ球における Foxo ファミリーは、高脂肪食負荷下において、小腸パイエル盤の Th2 リンパ球および Treg リンパ球への分化または変換を抑制する作用がある可能性が示唆された(下図参照)

T-QKO では、酸素消費量の増加による抗肥満の表現型を呈することから、脂肪組織におけるエネルギー消費および脂肪細胞の Beige 化に関わる免疫細胞の遺伝子発現解析を行った。室温飼育下における Ucp1 および Pgc1a 遺伝子発現では有意差は認められなかったが寒冷刺激下において Pgc1a 遺伝子発現の有意の増加が褐色脂肪組織および皮下脂肪組織において認められた。同様に寒冷刺激下において Th2 リンパ球に特異的な Gata3 遺伝子発現の有意の増加が認められ、褐色脂肪組織では小腸パイエル盤同様、Th2 サイトカインである IL4 および IL13 遺伝子発現の有意の増加が認められた。

以上から、T リンパ球における Foxo ファミリーは、Th2 リンパ球への分化または変換を抑制する作用があると考えられ、脂肪組織において Th2 サイトカインの発現を抑制することにより、Beige 化を抑制し、最終的にエネルギー消費を抑制する作用があると考えられた。T-QKO の「小腸の慢性炎症の抑制」と「脂肪組織における Beige 化の抑制」をつなぐメカニズムに関しては、今後のさらなる検討が必要と考えられた。



様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2016年10月	川野 義長, 中江 淳, 渡辺 信之, 菊地徹洋, 楯谷三四郎, 田守義和, 小野寺雅史, 伊藤裕. Ccl2-Ccr2 経路を介した高脂肪食負荷に伴う大腸の炎症性マクロファージ浸潤が全身のインスリン抵抗性を引き起こす. 第39回日本分子生物学会年会. 2016年10月(横浜)
2	2016年6月	<u>Kawano Y</u> , Watanabe N, Kikuchi T, Onodera M, Nakae J, Itoh H. Colonic proinflammatory macrophage-Ccl2 axis regulates metabolic homeostasis through IL18 from inflammasome. The 76th the American Diabetes Association's Scientific Sessions. June 10-14, 2016, New Orleans, Louisiana.
3	2016年6月	Nakae J, Kikuchi T, <u>Kawano Y</u> , Kodani N, Matsuzaki M, Ohira L, Goto N, Shigeta A, Yagi K, Itoh H. FoxO1 and FoxO3 in T cells cooperatively inhibits the thermogenic program of brown and subcutaneous adipose tissues. The 76th the American Diabetes Association's Scientific Sessions. June 10-14, 2016, New Orleans, Louisiana.
4	2016年5月	菊地徹洋, 中江 淳, 川野義長, 小谷紀子, 松崎素子, 大平理沙, 後藤伸子, 茂田文子, 八木一騎, 伊藤 裕. Tリンパ球における Foxo ファミリーは褐色脂肪組織におけるエネルギー消費を抑制する. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 2016年5月(京都)
	2017年10月	川野 義長, 中江 淳, 伊藤 裕. インスリン抵抗性発症における腸管免疫の役割. 第38回日本肥満学会. 学術シンポジウム 8: 肥満症と消化管制御. 2017年10月(大阪)
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		