

研究助成 2018 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	熊本大学大学院生命科学研究部 代謝内科学
氏 名	山田 沙梨恵
研究テーマ	肝臓及び脂肪組織のインスリン抵抗性における組織マクロファージ増殖の意義の検討

- ・ 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)

【研究背景・目的】

マクロファージ(Mφ)は動脈硬化症のみならず、肝臓・脂肪組織における慢性炎症、さらにインスリン抵抗性の発症・進展に大きく寄与することが報告されている。Mφは各組織に浸潤するのみならず、組織局所で増殖することが知られているが、この増殖が動脈硬化症や組織の慢性炎症に関与するのかわからなかった。申請者は、動脈硬化の発症、進展に対するMφ増殖の影響について、スカベンジャー受容体のプロモーター/エンハンサー(pAL)制御下にp27^{Kip}を発現するMφ特異的増殖抑制マウス(mac-p27Tg)を作製し、ApoE^{-/-}マウスと交配させ、動脈硬化性プラークにおけるMφ増殖を抑制することで、Mφ増殖がプラーク形成及び不安定化に影響を与えることを明らかにした(Arterioscler Thromb Vasc Biol.38(5)994-1006,2018)。しかし、肝臓や内臓脂肪におけるMφ増殖が、インスリン抵抗性の病態に与える影響を直接的に評価した報告は未だなく、組織Mφ増殖の糖尿病の病態への影響には不明な点が多く残されている。そのため、申請者はMφ特異的増殖抑制マウスを用い、肝臓・脂肪組織のインスリン抵抗性に対して、組織Mφの増殖が与える影響を検討した。

【方法】

高脂肪食(HFD)負荷によるインスリン抵抗性増悪に伴い、肝臓・脂肪組織のMφが増殖することを証明する。またHFD負荷 mac-p27Tg マウス(HFD-Tg)において、Mφの増殖抑制に伴いインスリン抵抗性が改善することを証明すると共に、その理由を肝臓、脂肪組織の網羅的分析によって解明する。

【研究成果】

WTマウスにHFDを与えることで、肝臓・脂肪組織のMφは著明に増殖した。さらにHFD-Tgマウスでは、このMφ増殖の有意な抑制を認めた。これらマウスにおけるインスリン抵抗性を評価した結果、対照群に比しHFD-Tg群ではインスリン抵抗性が改善しており、全身の糖利用率と骨格筋の糖取り込み率は有意に上昇し、肝臓での糖産生は有意に低下していた。またインスリン刺激後の肝臓・脂肪組織のAktリン酸化は、HFD-Tg群でより有意に増強した。次に各臓器を分析した結果、HFD-Tg群では対照群に比し、内臓脂肪において炎症性サイトカインのmRNA発現低下、脂肪細胞増大の抑制を認め、肝臓においては抗炎症性サイトカインのmRNA発現増加、肝内脂肪蓄積と線維化の減少を認めた。

以上の結果から、Mφ増殖抑制によりHFDにて本来誘導されるはずの肝臓・脂肪組織の変化が抑制され、インスリン抵抗性の改善に至ったと考察した。インスリン抵抗性の一因として、肝臓・脂肪組織におけるMφ増殖の関与が示された(図1)。

将来的に、Mφ増殖を制御することが、糖尿病におけるインスリン抵抗性の治療法開発に繋がる可能性が示唆された。

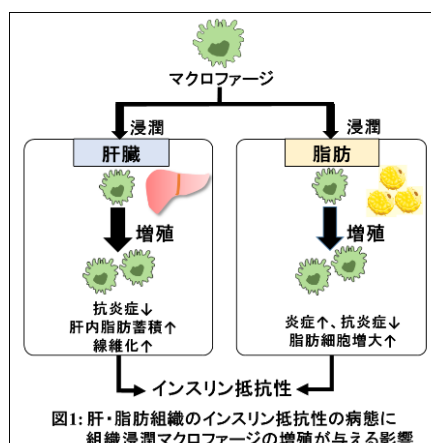


図1: 肝・脂肪組織のインスリン抵抗性の病態に組織浸潤マクロファージの増殖が与える影響

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	2019年7月21日	第27回西日本肥満研究会 守田雄太郎、瀬ノ口隆文、 <u>山田沙梨恵</u> 、和田 敏明、本島 寛之、 松村 剛、荒木栄一 組織マクロファージ増殖の肝および脂肪組織インスリン抵抗性における役割
2	2019年12月3日	IDF congress 2019 Wada T, Senokuchi T, <u>Yamada S</u> , Morita Y, Furusho T, Motoshima H, Ishi N, Matsumura T, Araki E Role of Tissue Macrophages Proliferation in Insulin Resistance in the Liver and Adipose tissue
3	2019年12月7日	第31回分子糖尿病学会シンポジウム 守田 雄太郎、瀬ノ口 隆文、 <u>山田 沙梨恵</u> 、和田 敏明、本島 寛之、 松村 剛、荒木 栄一 組織マクロファージ増殖の肝および脂肪組織インスリン抵抗性における役割
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		