

平成 27年 4月 13日

公益財団法人富山第一銀行奨学財団

理事長 金岡 純二 殿

助成研究成果概要報告書

教育機関名	富山大学大学院	助成金額	900 千円
研究代表者	所属: 医学薬学研究部(医学)	職位	
渡邊 康春	免疫バイオ・創薬探索研究講座	客員助教	
研究題目: 脂肪組織炎症を制御する生薬成分の探索			

【研究概要】

近年、肥満やメタボリック症候群の進展には、脂肪組織の慢性炎症が深く関与することが明らかになってきた。肥満に伴い、炎症性マクロファージなどの免疫細胞が浸潤し、過栄養で肥大化した脂肪細胞から産生される飽和脂肪酸(パルミチン酸等)を認識にして活性化し、炎症性サイトカイン TNF- α を産生する。TNF- α は、脂肪細胞のインスリンシグナルの抑制や遊離脂肪酸の産生を誘導する。また、TNF- α によって活性化した脂肪細胞は、ケモカイン MCP-1 産生を誘導し、マクロファージの脂肪組織へ浸潤を促進し、脂肪組織炎症が慢性化する。研究代表者らは、試験管内で脂肪細胞とマクロファージを共培養することで炎症反応が惹起され、その炎症反応が、既知の糖尿病治療薬ピオグリタゾン(Pio)によって抑制されることから、共培養実験法が脂肪組織炎症を抑制する化合物のスクリーニングに、有用性であることを報告した。実際に、本スクリーニング法で、生薬甘草の成分であるイソリクイリチゲニン(ILG)が炎症反応を抑制することを見出した。本研究では、ILGの脂肪組織炎症の抑制機序をPioと比較して明らかにした。

【成果要約】

- ① 糖尿病治療薬 Pio は、核内受容体 PPAR γ 作用薬であり、脂肪滴の蓄積促進および抗炎症性因子アディポネクチンの産生を増加させ、脂肪組織炎症を抑制する。一方、ILG の PPAR γ 作用活性は、Pio の 100 分の 1 程度であり、3T3-L1 脂肪細胞の脂肪滴蓄積促進効果は認められなかった。また、Pio は TNF- α による遊離脂肪酸産生を抑制したが、ILG は抑制しなかった。従って、ILG は脂肪細胞の遊離脂肪酸の産生・蓄積に直接関与しないと考えられる。
- ② TNF- α による脂肪細胞のインスリンシグナルの抑制が、Pio および ILG は改善した。
- ③ Pio は、脂肪細胞に作用させることで、共培養による炎症反応が抑制されたことから、主に脂肪細胞に働き、マクロファージとの相互作用を抑制すると考えられる。一方 ILG は、マクロファージと脂肪細胞に個別に作用させた後に、共培養を行っても炎症反応が抑制されないことから、共培養によって炎症反応が惹起される際に抑制効果を示すと考えられた。
- ④ パルミチン酸刺激によるマクロファージの TNF- α 産生を ILG は抑制するが、Pio は抑制しなかった。
- ⑤ TNF- α 刺激による脂肪細胞の MCP-1 産生を Pio および ILG は抑制した。
- ⑥ Pio とは異なり、ILG は共培養ならびに脂肪細胞の TNF- α 刺激による NF- κ B 経路の活性化を抑制した。
- ⑦ 高脂肪食摂餌によるマウスの体重増加が、ILG を 0.5% 含有した高脂肪食摂餌マウスでは軽減し、インスリン抵抗性も改善した。

以上より、ILG は NF- κ B 経路を抑制することによって、マクロファージと脂肪細胞の活性化を抑制し、マウス個体レベルでも肥満やインスリンシグナルが改善することが明らかになった。

(別添資料)

研究成果 発表状況	<p>【雑誌論文, 学会発表, 図書, 新聞掲載, 研究に関連して作成した Web ページ, 産業財産権 (特許権等) の出願・取得状況について記入】</p> <p>【雑誌論文】</p> <ol style="list-style-type: none">1. Yanagibashi T, Nagai Y, <u>Watanabe Y</u>, Ikutani M, Hirai Y, Takatsu K, Differential requirements of MyD88 and TRIF pathways in TLR4-mediated immune responses in murine B cells. Immunol. Lett., 163(1):22-31, 20152. Honda H, Nagai Y, Matsunaga T, Okamoto N, <u>Watanabe Y</u>, Tsuneyama K, Hayashi H, Fujii I, Ikutani M, Hirai Y, Muraguchi A, Takatsu K. Isoliquiritigenin is a potent inhibitor of NLRP3 inflammasome activation and diet-induced adipose tissue inflammation. J. Leukoc. Biol., 96(6):1087-100, 2014 <p>【学会発表】</p> <ol style="list-style-type: none">1. <u>Yasuharu Watanabe</u>, Yoshinori Nagai, Koichi Tsuneyama, Kiyoshi Takatsu, Adipocyte-derived free fatty acids trigger IL-1β production by neutrophils in mouse adipose tissue, 第 43 回日本免疫学会学術集会, 2014 年 12 月 10 日, 京都2. 長井良憲, <u>渡邊康春</u>, 高津聖志, 遊離脂肪酸誘発性の内臓脂肪組織炎症における好中球と IL-1βの機能解析, 第 35 回日本肥満学会, 2014 年 10 月 24 日, 宮崎 <p>【図書】</p> <ol style="list-style-type: none">1. 長井良憲, <u>渡邊康春</u>, 高津聖志, 第 4 章 13 節 RP105. 「series モデル動物利用マニュアル 疾患モデルの作製と利用—脂質代謝異常と関連疾患<下巻>」. 尾池雄一, 佐々木雄彦, 村上誠, 矢作直也編集, 133-142, 株式会社エルアイシー, 東京, 2015		
経費の 執行状況	区分	執行額 (円)	備考
	【物 品 費】 試薬	182,500 円	細胞培養や遺伝子発現解析のための試薬等
	消耗品	176,881 円	細胞培養や遺伝子発現解析に必要なプラスチック製品等
	マウス購入費	330,667 円	実験用動物
	【そ の 他】 人件費	209,952 円	研究員支援員の給料