

平成28年3月31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	助成金額 : 900 千円	
研究代表者 : 和田 努	所属: 医学薬学研究部 (薬学) 病態制御薬理学	職位 : 講師
研究題目 : エストロゲンの制御性T細胞を介した糖代謝およびインスリン感受性維持機構の解明		

【研究概要】

エストロゲン(E2)の肥満抑制・糖代謝改善作用は知られているが、マウスでの代謝の研究は基本的には性周期のない雄性で行われるため、雌性での検討は少ない。肥満に伴い内臓脂肪や肝臓では慢性炎症が進展し糖脂質代謝の悪化を導くが、近年この慢性炎症を抑制する制御性T細胞(Treg)の機能に注目が集まっている。E2はこのTregの分化を促進することから、高脂肪食負荷による肥満に対するTregの変化と慢性炎症、および糖脂質代謝との関連性を、雌雄および卵巣摘出による閉経モデルマウス間で比較検討した。さらに、T細胞およびTregにおいてE2受容体 α (ER α)を特異的に欠損するマウスを新規に作成し、これらの細胞に対するE2の欠乏が内臓脂肪の慢性炎症および全身の当脂質代謝に及ぼす影響を解明し、新たなE2の代謝制御機構を明らかにすることを本研究目的とした。E2作用の解明はウーマンヘルスケアの観点からも重要な課題であり、肥満状態での新たな糖脂質制御機構の解明に向けた研究と考えられる。

【成果要約】

①肥満に伴う脂肪組織の慢性炎症進展の雌雄差の検討

既報の通り、雄性においては肥満に伴い内臓脂肪のTregが減少し、慢性炎症の進展および糖脂質代謝の悪化が認められた。興味深いことに、雌性マウスではこのTregの減少を認めなかったが、閉経肥満マウスでは雄性と同様のTreg減少および内臓脂肪の慢性炎症の進展、糖脂質代謝障害が認められ、E2のTregを介した慢性炎症抑制機構が示唆された。また雌性の閉経肥満マウスにTregを自家移植すると、糖代謝の改善が認められた。

②T細胞特異的ER α 欠損(TKO)およびTreg特異的ER α 欠損マウス(TregKO)の解析

E2のT細胞およびTregに対する作用をより直接的に検討する目的で、新たにTKOとTregKOの作製を試みた。しかし現在これらのマウスの繁殖に苦慮しており、特にTregKOで顕著な繁殖力の低下を認めている。E2の免疫細胞における作用は受精・着床や妊娠の維持に重要であることが報告されており、その結果繁殖が遅れていると考えられる。今後も継続してTKOとTregKOの繁殖に努め、研究を行う予定である。また糖脂質代謝の検討を実施した後は、不妊症や不育症の観点でE2作用を検討する予定である。

(別添資料)

研究成果 発表状況	【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】 学会発表 1) 鮫島 梓, 和田 努, 米澤理可, 恒枝宏史, 笹岡利安, 齋藤 滋. 閉経肥満モデルマウスの脂肪組織における免疫担当細胞の経時的变化と糖代謝異常との関連性について. 第67回日本産科婦人科学会学術講演会; 2015 Apr 9-12; 横浜. 2) 伊藤哲生, 和田 努, 櫻村彩香, 王生美沙, 恒枝宏史, 鮫島 梓, 齋藤 滋, 笹岡利安. 制御性 T 細胞の性特異的な脂肪組織局在が肥満に伴う慢性炎症と糖代謝に及ぼす影響. 日本薬学会北陸支部第 127 回例会; 2015 Nov 15; 富山.		
経費の 執行状況	区分	執行額 (円)	備考
	物品費	900,000 円	マウス購入費および飼育費、遺伝子解析試薬購入費などに使用しました。