

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 : 700 千円       |            |  |
| 研究代表者 : 渡邊 康春  | 所属 : 大学院医学薬学研究部(医学) | 職位 : 客員准教授 |  |
| 研究題目 : 好中球による肥満早期の内臓脂肪組炎症機構の解明-糖尿病予防薬の新規スクリーニング系の提案- |                     |            |  |

## 研究概要

肥満によるメタボリック症候群の進展には、内臓脂肪組織 (Visceral Adipose Tissue: VAT) における非感染性の慢性炎症と線維化による機能不全が深く関与することが明らかになってきた。肥満の VAT では、脂肪細胞の肥大に伴い、血管新生や細胞外基質の増加、更に炎症反応を促進する免疫細胞の浸潤などダイナミックな動的变化が起こり、VAT 炎症が惹起・増悪しインスリン抵抗性が誘導される。これまで、VAT 炎症を誘導する免疫細胞として、マクロファージが最も精力的に解析されてきた。一方我々は、肥満に伴い増加する遊離脂肪酸が引き金となる、好中球を中心にした VAT 炎症の機構を見出した。遊離脂肪酸の増加に伴い、VAT から脂質メディエーターであるロイコトリエン B4 (LTB4) が産生され、好中球が先だって VAT に浸潤することがわかった。また、浸潤した好中球は、脂肪細胞との相互作用により NF- $\kappa$ B 経路を介して IL-1 $\beta$ 前駆体をマクロファージよりも高発現する。更に、産生された成熟 IL-1 $\beta$  は、好中球の VAT 浸潤の促進やインスリンシグナルの障害に関与することがわかった。従って、好中球と脂肪細胞の相互作用は、VAT 炎症の上流に位置し、この相互作用を抑制する生薬などの天然物成分は、メタボリック症候群の予防薬や機能性食品の開発に有用と考えられる。そこで本研究では、VAT 炎症の予防・治療のターゲットを絞るため、好中球と脂肪細胞の相互作用による炎症反応を詳細に解析した。

## 成果要約

3T3-L1 脂肪細胞と骨髄由来好中球の共培養による遺伝子変化を DNA マイクロアレイで網羅的に解析し、遺伝子発現が 2 倍以上に変化する 58 遺伝子を同定した。その中には、マクロファージの VAT 浸潤に関与する遊走因子 S100-Calcium-Binding Protein A8(S100A8)も含まれていた。抗体を用いた好中球の除去により、高脂肪食摂餌によって誘導される VAT の S100A8 の発現増加が軽減し、マクロファージの VAT 浸潤も軽減した。さらに LTB4 の生合成酵素の遺伝子欠損マウスでは、高脂肪食摂餌による好中球の VAT 浸潤が軽減し、VAT における S100A8 の発現が軽減すると共にマクロファージの VAT 浸潤も軽減することを確認した。また、IL-1 $\beta$ で 3T3-L1 脂肪細胞や VAT を刺激することにより、S100A8 の発現が増加することを見出した。さらに、IL-1 $\beta$ の産生に関与する Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC)の欠損マウスは、高脂肪食摂餌による VAT の IL-1 $\beta$ 産生が軽減し、S100A8 の発現やマクロファージの VAT 浸潤も軽減した。

以上から、VAT に浸潤した好中球は脂肪細胞と相互作用することにより IL-1 $\beta$ を産生し、脂肪細胞の S100A8 の発現を誘導することで、マクロファージの VAT 浸潤し、炎症の増悪の起点になることが示唆された。本研究で用いた好中球と脂肪細胞の共培養実験法は、IL-1 $\beta$ や S100A8 の発現増加を指標とすることで、マクロファージによる VAT 炎症を抑制する予防薬や機能性食品の探索に繋がり、スクリーニング系の 1 つとして利用可能と考える。

|                      |   |   |   |
|----------------------|---|---|---|
| <p>研究成果<br/>発表状況</p> | <p><b>【雑誌論文、学会発表、図書、新聞掲載、作成 Web ページ、特許権等の出願・取得状況】</b></p> <p><b>【総説】</b><br/> <u>渡邊康春</u>, 長井良憲, 高津聖志: 肥満に伴う内臓脂肪組織とメタボリック症候群における好中球の役割. 臨床免疫・アレルギー科, 69(5): 434-441, 2018.</p> <p><b>【学会・シンポジウム発表】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>渡邊康春</u>, 長井良憲, 高津聖志: 遊離脂肪酸を起点とした好中球と脂肪細胞との相互作用は、IL-1<math>\beta</math> 産生とマクロファージの内臓脂肪組織浸潤に関与する. 第 39 回日本炎症・再生医学会, 2018, 7, 11, 東京.</li> <li>2. <u>Watanabe Y</u>, Nagai Y, Takatsu K. Crosstalk between neutrophils and adipocytes exacerbates adipose tissue inflammation in progression of type 2 diabetes. 5<sup>th</sup> Toyama-Basel Joint Symposium, 2018, 8, 23-24, Toyama, Japan.</li> <li>3. <u>渡邊康春</u>: 肥満に伴う慢性炎症: 脂肪組織炎症と視床下部炎症, 免疫バイオ・創薬探索研究講座シンポジウム, 2018, 10, 22, 富山.</li> </ol> |   |   |
| <p>経費の<br/>執行状況</p>  | <p style="text-align: center;">区 分</p> <p><b>【物品費】</b></p> <p style="padding-left: 20px;">試薬</p> <p style="padding-left: 20px;">機器・器具</p> <p><b>【旅費】</b></p> <p><b>【謝金】</b></p> <p><b>【その他】</b></p> <p style="text-align: center;">合計</p>   | <p style="text-align: center;">執行額 (円)</p> <p style="text-align: center;">494,184 円</p> <p style="text-align: center;">205,816 円</p> <p style="text-align: center;">700,000 円</p> | <p style="text-align: center;">備 考</p> <p>遺伝子発現解析や細胞培養のための試薬等</p> <p>実験操作に必要な機器・器具等</p> |