

平成 31 年 ほくぎん若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名	所属・職名	助成金額
五十嵐 喜子	学術研究部医学系 内科学(一)・特命助教	850,000 円
研究課題名	M2 マクロファージの除去により、ベージュ化が亢進するメカニズムの解明	
研究の概要	<p>[研究開始当初の背景, 研究の目的, 研究の方法等について記入]</p> <p>ベージュ脂肪細胞は寒冷下で皮下脂肪中に増加し、脂肪を燃焼させ熱を産生するエネルギー放出型の脂肪細胞である。このため、ベージュ脂肪細胞の増加は肥満の予防やインスリン抵抗性改善の鍵として期待される。我々が独自に作製した M2M φ を任意のタイミングで除去できる遺伝子改変マウスは、野生型と比較して寒冷刺激後のベージュ化が亢進した。</p> <p>本研究は「M2M φ がベージュ前駆脂肪細胞の増殖や分化を抑制している」という仮説のもと、ベージュ化のメカニズムの解析、更にはベージュ脂肪細胞の起源の同定をすることで、従来の薬剤とは異なる新たな作用機序を有する抗肥満・抗糖尿病薬の開発に寄与する。</p>	
研究の成果	<p>[研究成果について具体的に記入]</p> <p>本研究を行う以前に、我々は M2 M φ が欠損すると報告されているマウス (Trib1KO マウス) を作製しており、このマウスを用いて M2 M φ はベージュ前駆脂肪細胞の増殖や分化を抑制するのかを解析する予定であった。しかし、実際にマウスの解析を行った結果、脂肪組織における M2 M φ の減少が確認できなかったことから、M2 M φ を除去する抗体 (M2 M φ 特異的に発現する CD206 のモノクローナル抗体) の作製に着手した。富山大学免疫学教室の協力のもと ISSAC 法にてモノクローナル抗体を作製し、抗原として、培養細胞に CD206 抗原の細胞外領域を発現させ精製したタンパク質を用いた。これまでの市販の抗体は、バクテリアで作製したタンパク質を用いていた。哺乳類の CD206 はグリコシル化を受けているため、作製した抗原を用いることにより、生体内の細胞に発現している CD206 抗原のエピトープを認識する可能性が高いモノクローナル抗体を得られる可能性が高いと考えられる。また、免疫する動物として CD206 欠損マウスを用いたため、ここで得られた抗体は野生型ラットなどに免疫した場合 (市販の抗体) と比べ、様々なエピトープに反応するモノクローナル抗体を得られると期待した。実際に CD206 欠損マウスに CD206 抗原を免疫した後、脾臓から細胞を取り出し ISSAC 法にてファーストスクリーニングを行ったところ 90 クローンが得られた。その後、フローサイトメリーにて CD206 抗原を認識するクローンを解析した結果、11 クローンが得られた。この 11 クローンのエピトープを決定するためのサンドイッチエライザを行い、おおよそ 4 グループに分類されることが明らかとなった。各グループの中で最もよく CD206 抗原に結合するクローンを代表のクローンとして選出し、現在、この代表クローンの細胞障害性を確認している段階にある。将来的には最も細胞障害性の高い抗体を大量に作製し、マウスに投与して生体内で CD206 陽性 M2 M φ を除去できるかを確認する。これらの抗体が M2 M φ を除去できるのであれば、肥満マウスに投与することで、ベージュ脂肪細胞の増加、体重の減少、さらにインスリン抵抗性</p>	

	の改善が期待できると考えている。		
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] 特になし		
経費の執行状況	区分	執行額(円)	備考
	マウス	37,180 円	
	マウスの餌	74,250 円	
	実験試薬	581,713 円	
	実験器具	22,880 円	
	プラスチック消耗品	97,952 円	
	その他	36,025 円	