

公益財団法人富山第一銀行奨学財団

理事長 横田 格 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 :	800 千円
研究代表者 : 戸邊 一之	所属 : 学術研究部医学系	職位 : 教授
研究題目 : M2 マクロファージの制御による骨格筋損傷からの回復を促進する治療法の開発		

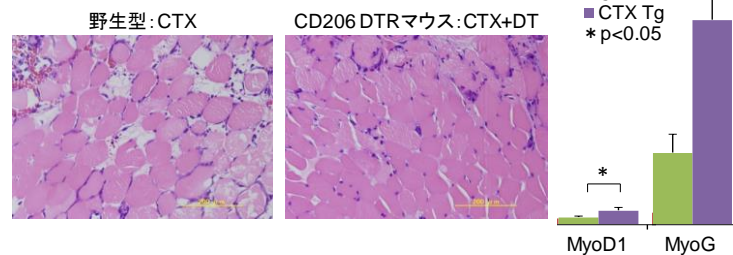
研究概要

肥満・2型糖尿病患者が高齢化する現代において、骨格筋の量と質を維持するための有効な手段を講じることは緊急性の高い課題である。骨格筋損傷後の筋再生において、炎症とその後起こる創傷治癒の機転に重要な役割を果たすのがマクロファージ(MΦ)である。筋再生の初期に炎症性のM1 MΦが増加するが続いて抗炎症性で修復を促進するM2MΦが増加し修復に寄与するというのがこれまでの定説である。私どもが注目したのは「骨格筋に元々在住するM2MΦ」である。

申請者は、「M2MΦを任意のタイミングで除去可能な遺伝子改変マウス CD206DTR」を独自に開発し、M2MΦの除去の効果を検討したところ、耐糖能が改善することを見出した(Nawaz *et al.*, *Nat Commun.* 2017)。最近、申請者は、骨格筋損傷後に、「組織修復作用を有する」と報告されてきたM2MΦを除去すると、予想とは逆に、損傷からの回復が促進されることを見出した。

M2MΦの除去により、間葉系幹細胞様の性質をもち脂肪細胞に分化しうる(Fibro/adipogenic progenitor:FAP)細胞が活性化し治癒を促進したと考えられる。さらに、高脂肪食を負荷した肥満・糖尿病状態では、回復が遅延することを見出した。本研究では、骨格筋損傷のマウスモデルを用い、1) M2MΦの除去により、骨格筋損傷からの回復が促進される分子機構を、M2MΦとFAP細胞の両面から明らかにし、2) 肥満・糖尿病で損傷からの回復が遅延するメカニズムを解明し、3) 最終的に、M2MΦを除去する治療方法を開発する。

図1 M2様マクロファージを除去すると
損傷からの回復が早くなる



成果要約

任意のタイミングでM2MΦを除去することが可能なCD206-DTRマウスを用いて、骨格筋損傷後にM2MΦを除去したところ、間葉系幹細胞様のFAP細胞より、Myostatin作用を阻害するFollistatinやFlt3の発現や分泌が亢進し、その結果、筋芽細胞でのMyostatin作用が軽減され、筋芽細胞の筋管細胞への分化が亢進し、損傷回復が促進することが判明した。現在、間葉系幹細胞特異的なFollistatin欠損マウスを用いて、FAP細胞からのFollistatin分泌の役割を明らかにしようとしている。M2MΦを除去する治療方法に関しては、除去する抗体の作成を試みている。

<p>研究成果 発表状況</p>	<p>【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】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Nishida Y., Nawaz A., Kado T., Takikawa A., Igarashi Y., Onogi Y., Wada T., Sasaoka T., Yamamoto S., Sasahara M., Imura J., Tokuyama K., Usui I., Nakagawa T., Fujisaka S., Kunimasa Y., Tobe K.: Astaxanthin stimulates mitochondrial biogenesis in insulin resistant muscle via activation of AMPK pathway. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 11:241-258, 2020. (IF:12.511) 2) Kado T., Nawaz A., Takikawa A., Usui I., Tobe K.: Linkage of CD8(+) T cell exhaustion with high-fat diet-induced tumorigenesis. Sci Rep. 9(1):12284, 2019. (IF:4.011) 3) Ichikawa T., Hirahara K., Kokubo K., Kiuchi M., Aoki A., Morimoto Y., Kumagai J., Onodera A., Mato N., Tumes DJ., Goto Y., Hagiwara K., Inagaki Y., Sparwasser T., Tobe K., Nakayama T.: CD103hi Treg cells constrain lung fibrosis induced by CD103lo tissue-resident pathogenic CD4 T cells. Nat Immunol.20:1469-1480, 2019. (IF:21.809) 4) Sasako T., Ohsugi M., Kubota N., Itoh S., Okazaki Y., Terai A., Kubota T., Yamashita S., Nakatsukasa K., Kamura T., Iwayama K., Tokuyama K., Kiyonari H., Furuta Y., Shibahara J., Fukayama M., Enooku K., Okushin K., Tsutsumi T., Tateishi R., Tobe K., Asahara H., Koike K., Kadowaki T., Ueki K.: Hepatic Sdf211 controls feeding-induced ER stress and regulates metabolism. Nat Commun. 10:947, 2019. (IF:11.880) 5) Nawaz A., Mehmood A., Kanatani Y., Kado T., Igarashi Y., Takikawa A., Yamamoto S., Okabe K., Nakagawa T., Yagi K., Fujisaka S., Tobe K.: Sirt1 activator induces proangiogenic genes in preadipocytes to rescue insulin resistance in diet-induced obese mice. Sci Rep. 8:11370, 2018. (IF:4.011) 6) Igarashi Y., Nawaz A., Kado T., Bilal M., Kuwano T., Yamamoto S., Sasahara M., Jiuxiang X., Inujima A., Koizumi K., Imura J., Shibahara N., Usui I., Fujisaka S., Tobe K.: Partial depletion of CD206-positive M2-like macrophages induces proliferation of beige progenitors and enhances browning after cold stimulation. Sci Rep. 8:14567, 2018. (IF:4.011) 																													
<p>経費の 執行状況</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">区 分</th> <th style="text-align: center;">執行額 (円)</th> <th style="text-align: center;">備 考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>【物品費】</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 試薬</td> <td style="text-align: right;">317,029</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 実験用消耗品</td> <td style="text-align: right;">408,721</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 動物飼育経費</td> <td style="text-align: right;">74,250</td> <td></td> </tr> <tr> <td>【旅費】</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>【謝金】</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>【その他】</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">合計</td> <td style="text-align: right;">800,000 円</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	区 分	執行額 (円)	備 考	【物品費】			試薬	317,029		実験用消耗品	408,721		動物飼育経費	74,250		【旅費】			【謝金】			【その他】			合計	800,000 円			
区 分	執行額 (円)	備 考																												
【物品費】																														
試薬	317,029																													
実験用消耗品	408,721																													
動物飼育経費	74,250																													
【旅費】																														
【謝金】																														
【その他】																														
合計	800,000 円																													