

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 : 和田 努	所属 : 学術研究部薬学・和漢系	職位 : 講師
研究題目 : 肥満における病態進展の鍵となる未病因子 CD52 の病態生理学のおよび予防医学的意義の検証		

## 研究概要

閉経肥満モデルマウス内臓脂肪組織トランスクリプトームの複雑系数理的解析を行い、閉経肥満病態の未病因子として CD52 を同定した。近年 CD52 は免疫制御に関わる新規機能が発見され、注目されている。CD52 は既知の機能から肥満病態だけでなく、雌雄に共通して肥満やメタボリックシンドロームの病態に関わる可能性が考えられる。

そこで、本研究では雄性マウスに高脂肪食負荷(HFD)を、雌性マウスには卵巣切除(OVX)後に HFD 負荷を行い作製した肥満マウスにおける CD52 の変化を解析した。さらに CD52 欠損マウスに同様の負荷を行い作製したメタボリックシンドロームマウスの糖代謝におよぼす CD52 欠損の影響を解析した。以上の研究により、CD52 の未病規定因子としての重要性を解析することで、未病因子としての CD52 の可能性を検証し、CD52 を標的とする肥満病態の進展防止治療の可能性を探索した。

## 成果要約

健常マウスと肥満マウスの CD52 局在を検討した結果、肥満マウスの内臓脂肪組織では顕著に CD52 の発現が増加するのに対し、骨格筋や肝臓では変化しないことが明らかになった。

次に、CD52 欠損マウスに対する HFD 負荷の影響を検証した。雄性 CD52 欠損マウスは HFD 負荷に対して体重の増加が増強され、また解剖時の内臓脂肪重量も増加した。マウスに糖負荷、インスリン負荷試験を行い、糖代謝を評価した。その結果、CD52 欠損マウスは耐糖能とインスリン感受性の低下が顕著に悪化した。そのメカニズムを検証するため、肥満病態でインスリン抵抗性の誘導に密接に関連するインスリン標的組織での慢性炎症について検討した。CD52 欠損は脾臓、肝臓および内臓脂肪における CD4+T 細胞および CD8+T 細胞数に影響を及ぼさなかった。また脾臓と肝臓での IFN $\gamma$  の発現も CD52 欠損の影響を認めなかった。さらに肝臓におけるマクロファージマーカーの F4/80、炎症性マクロファージマーカー CD11c および炎症性サイトカイン TNF $\alpha$  の発現に変化を認めなかった。その一方で、肥満 CD52 欠損マウスの内臓脂肪組織では、F4/80, CD11c, および TNF $\alpha$  の発現の優位な増加を示した。これらの CD52 欠損の影響は、雌性マウスでは認められなかった。

CD52 高発現 CD4+T 細胞から可溶化した sCD52 は、CD4+T 細胞表面上の受容体 Siglec-G に作用しその免疫能を抑制することが報告されている。マクロファージにおける sCD52 の作用起点は不明なため、炎症性および抗炎症性マクロファージでの Siglec-G 発現を検討した。興味深いことに、Siglec-G の発現はマクロファージの極性にかかわらず不変であり、また CD52 欠損による影響も認められなかった。

以上の研究より、CD52 は肥満状態において内臓脂肪特異的に誘導され、肥満に伴う慢性炎症を抑制する防御因子と考えられる。今後、CD52 の誘導機構やマクロファージにおける炎症抑制機構を明らかにするとともに、肥満の未病診断指標としての CD52 の可能性を検証し、未病因子としての CD52 の重要性と肥満病態抑制法の開発を目指した研究を継続する。

<p>研究成果 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>本研究成果は今後さらに検証を深めてメカニズムを解析し、学会や論文として公表予定である。研究内容は現段階では秘匿する必要があり、現時点での発表はない。</p>		
<p>経費の 執行状況</p>	<p>区 分</p>	<p>執行額 (円)</p>	<p>備 考</p>
	<p><b>【物品費】</b>          マウス用飼料, マウス購入費          遺伝子解析費用          細胞培養試薬購入費          その他研究用消耗品購入費          小計</p>	<p>123,882 円          376,684 円          149,368 円          150,006 円          800,000 円</p>	
	<p><b>【旅費】</b>          なし</p>		
	<p><b>【謝金】</b>          なし</p>		
	<p><b>【その他】</b>          なし</p> <p>合計</p>	<p>800,000 円</p>	