

公益財団法人富山第一銀行奨学財団

理事長 野村 充 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	笹岡 利安	所属	学術研究部薬学・和漢系
		職位	教授
研究題目	肥満リバウンドの新たな抑止法の開発		

研究概要

肥満症は糖尿病などの生活習慣病と脳血管障害、虚血性心疾患、および癌などの合併症の発症と進呈の病態基盤となる。一旦肥満に陥ると、従来の肥満治療により減量を達成できたとしてもその後の体重維持は困難であり、体重の再増加(リバウンド)をきたし易い。実際、75%以上の体重を減量し得た肥満患者が 5 年以内にリバウンドを来すことから、そのメカニズムの解明が重要な課題である。今までに、過去の肥満の記憶が免疫細胞に保持され、その高い炎症応答性によりリバウンド時の病態進展の促進に関わると考えられている。本肥満記憶の脂肪組織の可塑性メモリーの実態解明には、従来の研究解析では解き明かすことができなかった、脂肪組織に存在するすべての細胞種を対象としたエピゲノムを含む包括的解析が必要である。そこで本研究ではリバウンドモデルマウスを用い、肥満減量後も遷延する内臓脂肪組織の様々な細胞種における質的变化をエピゲノム・トランスクリプトーム・形態および機能レベルで明確化する。また、代謝ストレスによる脆弱性の細胞腫間での違いを捉え、リバウンドに対する脂肪組織の復元力(レジリエンス)の限界点を突き止める。さらに、レジリエンスの臨界点に関わるエピゲノム変化を解明して、その変化の復元による体重増減の悪循環からの脱却を目指す。以上、本研究により、肥満・リバウンドの新たな病態生理を解き明かししその対策法を提示することで、増え続ける肥満に対する健康寿命の延伸を目指した。

成果要約

雄性 C57BL/6Jマウスに高脂肪食を6週間あるいは9週間負荷後に通常食に置換して減量させ、再度高脂肪食を与えたリバウンドマウスを作製した。持続的に高脂肪食を与えた肥満マウスと糖代謝を比較したところ、前者(6週間)は同等な耐糖能であったが後者(9週間)はより著明な耐糖能の悪化を示した。したがって、高脂肪食負荷9週に伴う脂肪組織リモデリングはレジリエンスの閾値を超え、高脂肪食の記憶が減量後も脂肪組織に記憶されることでリバウンド病態が悪化した。

肥満に伴い脂肪組織は血管新生を伴い肥大化する。本血管新生は、高脂肪食負荷の時系列解析により負荷8週以降に認められる内皮細胞からのペリサイト脱離を起点として生じた。興味深いことに、9週間の高脂肪食負荷時において、血管から脱離したペリサイトは、減量後には血管に再接着していた。さらにその後リバウンドさせたマウスは、持続した肥満マウスと比較して、脂肪組織がより肥大化したにも関わらず、血管面積が減少した。従って、内臓脂肪組織はペリサイト再接着によりリバウンド時に血管新生不全を呈し、低酸素・低循環状態に陥っていた。

さらにリバウンドに関与する肥満記憶の本態であるクロマチンアクセシビリティの変化を解析した。6週間の高脂肪食負荷後に減量させたマウスのクロマチン構造は通常食マウスと類似したが、9週間の高脂肪食給餌後に減量させたマウスでは、通常食マウスとは異なり、肥満マウスにより近いクロマチン構造を示した。開口クロマチン領域のエンリッチメント解析によりエクソソームの分泌関連領域の濃縮が示されたことから、リバウンド時の脂肪組織からのエクソソーム分泌亢進を、リバウンド病態の形成を促進する機序として明らかにした。

以上より、肥満に伴う脂肪組織のレジリエンスはマクロファージ浸潤前後で変動し、浸潤以降では一見減量を達成していてもリバウンド時に肥満病態が悪化することを示した。その機序として、減量時に再接着するペリサイトによる脂肪組織血管新生の低下ならびにエクソソーム分泌に関するクロマチン領域の持続的な開口の関与を明らかにした。本研究成果により、リバウンド抑止による新たな肥満治療法の開発と生活習慣病や加齢関連疾患の防止に繋がる波及効果が期待される。

研究成果発表状況	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		
	論文投稿準備中		
経費の執行状況	区 分	執行額(円)	備 考
	物品費	800,000 円	動物飼育費、解析費