

令和 4 年 5 月 7 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16200

研究課題名（和文）マクロファージは全身の脂質代謝を制御し、肥満症治療の標的となる

研究課題名（英文）Macrophages control systemic lipid metabolism.

研究代表者

木村 哲也（Kimura, Tetsuya）

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任助教（常勤）

研究者番号：40792346

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、免疫細胞の一種であるマクロファージが、肥満症治療のターゲットとなるかどうかを検討しました。マクロファージは全身の臓器に分布する細胞で、細菌など微生物を貪食する機能、あるいは炎症機能といった免疫系での働きが、これまで世界中で研究されてきました。本研究では、マクロファージが体の中で脂肪の動態に影響するか、また肥満症発症や治療に関与できるかを検討しました。マクロファージでのみ遺伝子操作したマウスを用いて肥満を発症させたところ、マクロファージに何らかの手段で介入すれば肥満症を改善できるかも知れないという有望なデータを得られました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マクロファージが体内の脂肪の流れと、肥満症に影響しうることがまず分かりました。今後の研究で、その詳細なメカニズムと、関与する分子を突き止めたいと考えています。マクロファージが免疫細胞としての働きだけでなく、脂質代謝にも関与できると示した点が本研究の新しい点です。最終的には肥満症の新たな治療薬として社会実装できることを目指しています。

研究成果の概要（英文）：This study examined whether macrophages, a type of immune cell, could be a target for obesity treatment. Macrophages distribute throughout the body. Their role has been extensively studied in the immune system, such as phagocytosis of bacteria and inflammation. We examined whether macrophages could affect the flow of fat in the body and whether they are involved in developing and treating obesity. We obtained promising data that suggests modifying macrophages may be able to improve obesity.

研究分野：内分泌代謝学

キーワード：肥満 マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

21世紀は飽食の時代となり、すでに米国では国民の4割がBMI 30以上である(文献)。また先進国の中で最も肥満者が少ない我が国でも、30代～60代男性に限れば3～4割がBMI 25以上であり、国内での肥満診断基準に該当する(文献)。今や飢餓で亡くなる人よりも、肥満の合併症で命を落とす人のほうが多いほど、世界全体で肥満が蔓延している。肥満症患者では生活習慣病や心血管疾患、睡眠時無呼吸症候群、変形性膝関節症など様々な疾患の発症リスクが増大する(図1、文献より引用)。肥満症により多くの人の命と健康が失われ、労働生産性も低下し、肥満に起因する経済的損失は世界で毎年200兆円に及ぶ(文献)。肥満者は今後さらに増加し、2030年には世界人口の半数がBMI 25を超えると予測されているが、肥満を解消する有効かつ安全な治療薬は存在せず、食事療法と運動療法が今でも主な治療である。しかし意志の力だけで食事をセーブし体重を減らすことは難しく、その生活を数年以上続け体重を良好に維持することはさらに困難である。

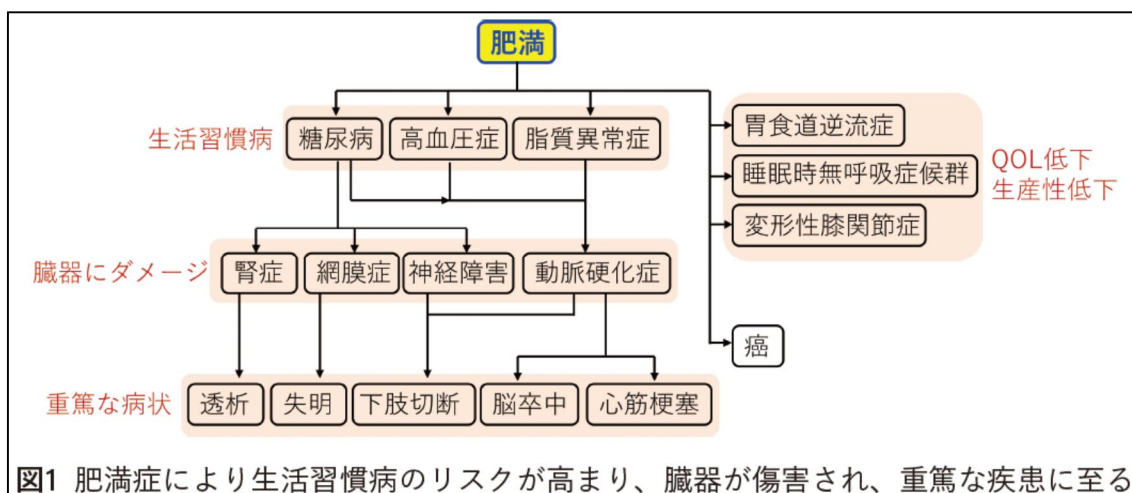


図1 肥満症により生活習慣病のリスクが高まり、臓器が傷害され、重篤な疾患に至る

これまでに開発された肥満症治療薬・肥満外科手術は、食欲を低下させるか、または胃容積減少により摂食量を減らすものであった。しかし効果的かつ安全な肥満治療薬はいまだ存在せず、胃切除術を国民の何割かに行うことも現実的ではない。したがって肥満症の発症と脂質代謝に関し新たな自然科学的知見を得て、全く新しいクラスの治療薬を創出する必要がある。

マクロファージは従来、自然免疫に関わる細胞として研究されてきた。この細胞は代謝が活発で、脂質代謝に関わる遺伝子を多数発現する。ヒト疾患でも、マクロファージ活性化に伴い、血糖値や血中トリグリセライド濃度に著明な変化を示すものがある。このため、本研究ではマクロファージに着目し、この細胞が肥満治療と脂質代謝に重要な役割を果たす可能性を検討した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、マクロファージが全身の脂質代謝に対し強い影響力を有することの証明である。また、可能な限りそのメカニズムを検討する。

3. 研究の方法

免疫学領域の研究目的でマクロファージ特異的な遺伝子欠損マウスを以前から作っていたが、これらを用いてスクリーニングしたところ肥満が抑制されたマウスを発見した。まずこのマウスを用いて、本当にマクロファージが肥満抑制に関わるのか、またそのメカニズムは何処にあるのかを検討した。

4. 研究成果

(1) 個体レベルでの代謝パラメータ測定、肥満とその合併症の評価

高脂肪食で飼育したところ、該当の遺伝子改変マウスで肥満が起きないという表現型を得た。肥満の程度は体重の経過およびMRIによる脂肪面積測定で評価した。体重・運動能・摂餌量・呼吸商・体温を測定したが野生型の対照マウスと差がなく、肥満抑制の原因はこの時点で不明であった。さらに脂肪肝と耐糖能異常についても評価した。

(2) マクロファージが全身の脂質代謝を制御しうることの証明

本研究で用いるマウスはマクロファージ特異的ノックアウトマウスだが、本ノックアウトマウスから C57BL/6J マウスへ骨髄移植を行い、高脂肪食で飼育した。この移植実験でも肥満抑制現象が再現され、造血系の細胞が一定の条件下で肥満を抑制しうる事が明らかとなった。

(3) 血中脂質の解析

質量分析法により血液中の脂質を網羅解析したところ、血中でトリグリセライドが著増していた。この変化は生化学的測定でも再現的に認められた。生物は通常、余剰の脂質を脂肪組織等に蓄積し肥満するが、本遺伝子改変マウスにおいては脂質が脂肪細胞等に取り込まれにくいため、肥満や脂肪肝を発症しない可能性が示唆された。脂質は水に不溶であり、リポ蛋白に収められ血中を循環している。遺伝子改変マウスの血中で増加していた脂質も、リポ蛋白中に含まれていることを確認した。さらに下記トレーサー実験と同様の手法で作成した蛍光標識リポ蛋白を用いて、遺伝子改変マウス由来のリポ蛋白の、細胞への取込みをフローサイトメトリーで定量的に評価した。リポ蛋白の取り込まれやすさに差はなく、リポ蛋白の機能が改変され脂質の体内動態が変わっているという作業仮説は否定された。

(4) 脂質動態解析に用いる脂肪酸トレーサー実験の開発

研究期間の前半で、脂肪酸の体内動態が顕著に変化し脂肪組織に蓄積しにくくなっていることが示唆された。そこでマウスで使える in vivo 脂肪酸トレーシング実験系を新しく開発した。蛍光標識脂肪酸を用いて実験系を最終的に樹立した。必要な検体量は血漿 5 マイクロリットルで、マウスに負担を与えず経時的に採血可能である(図2)。S/N 比が極めて高い実験系であり、蛍光物質投与マウスと非投与マウスの血漿が示す蛍光強度の比率はピーク時点において 3,000 倍であった。この実験手法の確立により、今後マウス体内における脂肪酸の動態を詳細に解析することが可能になった。

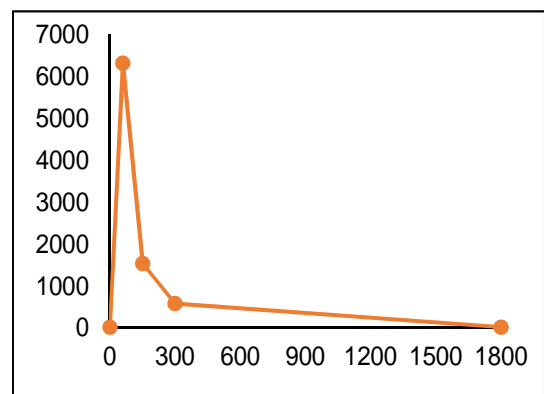


図2. 脂肪酸 tracer の血中濃度変化
(横軸: 投与後時間[分]、縦軸: 蛍光強度)

< 引用文献 >

Matthias Blüher. " Obesity: global epidemiology and pathogenesis. " *Nature Reviews Endocrinology* 2019 May;15(5):288-298.

厚生労働省 『令和元年 国民健康・栄養調査報告』「第2部 身体状況調査の結果」
『社会課題の理解と解決を目指して 大阪大学若手研究者の取組・ビジョン 2022』

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kimura Tetsuya, Hayama Yoshitomo, Okuzaki Daisuke, Nada Shigeyuki, Okada Masato	4. 巻 298
2. 論文標題 The Ragulator complex serves as a substrate-specific mTORC1 scaffold in regulating the nuclear translocation of transcription factor EB	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 101744 ~ 101744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2022.101744	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nakatani Takeshi, Tsujimoto Kohei, Park JeongHoon, Jo Tatsunori, Kimura Tetsuya, Hayama Yoshitomo, Konaka Hachiro, Morita Takayoshi, Kato Yasuhiro, Nishide Masayuki, Koyama Shyohei, Nada Shigeyuki, Okada Masato, Takamatsu Hyota, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 12
2. 論文標題 The lysosomal Ragulator complex plays an essential role in leukocyte trafficking by activating myosin II	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3333 ~ 3333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-23654-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ito Shizuka, Nada Shigeyuki, Yamazaki Daisuke, Kimura Tetsuya, Kajiwara Kentaro, Miki Hiroaki, Okada Masato	4. 巻 45
2. 論文標題 p18/Lamtor1-mTORC1 Signaling Controls Development of Mucin-producing Goblet Cells in the Intestine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Structure and Function	6. 最初と最後の頁 93 ~ 105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.20018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Maeda Yohei, Tsuda Takeshi, Takeda Yoshito, Koyama Shohei, Hayama Yoshitomo, Nojima Satoshi, Kimura Tetsuya, Ito D, Takamatsu H, Kang S, Nishide M, Morimoto K, Hosokawa T, Kinehara Y, Kato Y, Nakatani T, Takeda K, Hayama M, Obata S, Akazawa H, Shikina T, Inohara Hidenori, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 68
2. 論文標題 SEMA4A promotes eosinophil survival and contributes to eosinophil-mediated allergic diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 274 ~ 276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2018.10.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kang Sujin, Nakanishi Yoshimitsu, Kioi Yoshiyuki, Okuzaki Daisuke, Kimura Tetsuya, Takamatsu Hyota, Koyama Shohei, Nojima Satoshi, Nishide Masayuki, Hayama Yoshitomo, Kinehara Yuhei, Kato Yasuhiro, Nakatani Takeshi, Shimogori Tomomi, Takagi Junichi, Toyofuku Toshihiko, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 19
2. 論文標題 Semaphorin 6D reverse signaling controls macrophage lipid metabolism and anti-inflammatory polarization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 561 ~ 570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-018-0108-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kimura Tetsuya, Kumanogoh Atsushi, Okada Masato	4. 巻 38
2. 論文標題 Roles of Lamtor1 in Macrophages, CD4+ T-cells, and Regulatory T-cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Critical Reviews in Immunology	6. 最初と最後の頁 403 ~ 414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1615/CritRevImmunol.2018028252	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 池口弘太郎、木村哲也、岡田雅人
2. 発表標題 肝細胞におけるLamtor1遺伝子の役割と脂質代謝への影響
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村哲也
2. 発表標題 マクロファージを介した肥満・脂肪肝・糖尿病予防
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tetsuya Kimura & Masato Okada
2. 発表標題 Prevention of Obesity by Macrophages
3. 学会等名 第40回 IFReCコロキウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関