

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K16355

研究課題名(和文) 脂肪組織の健康的増大機構の解析

研究課題名(英文) Analyzing the mechanisms of healthy adipose tissue expansion

研究代表者

細川 友誠 (Hosokawa, Yusei)

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：40898350

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：LTB4産生酵素であるLTA4Hを脂肪細胞で過剰発現するマウス(OE)を作成した。OEは、高脂肪食飼育下で対照と比べ白色脂肪組織重量が大きく、肝重量と肝中性脂肪含量は小さく、インスリン感受性が保持される「脂肪組織の健康的増大」の表現型を示した。構築した肥満ヒトデータベースを用いて、脂肪組織中のLta4h遺伝子発現と糖代謝能指標の相関を評価したが、両者に相関はなかった。また、脂肪組織LTB4濃度は、OEと対照で変化がなく、OEの表現型にLTB4は関与していないと考えられた。OEの脂肪組織への免疫細胞浸潤は、対照に比べて抗炎症的であり、この変化が脂肪組織の健康的増大に関わる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「脂肪組織においてLTA4HとLTB4の産生量は相関しない」および「LTA4Hが脂肪組織への免疫細胞浸潤に対して抗炎症的に作用する」という結果は今までに報告がなく、十分な学術的意義をもつ。また、詳細な情報を伴うヒト血漿・内臓脂肪組織試料を用いて新規データベースを作成することは、今後様々な肥満症関連因子を評価できる体制の構築につながる。本研究でその基盤が確立されたことの意義は大きいと考えられる。本データベースの完成に伴い、脂肪組織の健康的増大だけでなく、肥満症治療に関わる様々な研究の発展が期待される。

研究成果の概要(英文)：We generated mice overexpressing LTA4H, an LTB4-producing enzyme, in adipocytes (hereafter referred to as OE). OE exhibited "healthy adipose tissue expansion" phenotypes, including increased epididymal white adipose tissue weight, decreased liver weight and liver triglyceride content, and preserved insulin sensitivity compared to control (Ctrl) mice on a high fat diet. Using the morbidly obese human database, we evaluated the correlation between adipose tissue Lta4h gene expression and glucose tolerance indices but found no correlation between them. Adipose tissue LTB4 levels were unchanged between OE and Ctrl mice, suggesting that LTB4 is not involved in the OE phenotype. Adipose tissue immune cell infiltration was anti-inflammatory in OE compared to Ctrl mice, suggesting that this change may be related to healthy adipose tissue expansion.

研究分野：代謝学

キーワード：肥満

1. 研究開始当初の背景

われわれは、これまでに、脂肪細胞におけるインスリン作用の抑制が PDK1-FoxO1 経路を介して LTB₄ の産生を促し、脂肪組織で産生された LTB₄ が遠隔臓器でインスリン作用障害を引き起こすという、新規なシグナルクロストーク/臓器相関によるインスリン抵抗性発症機構を明らかとした (Proc Natl Acad Sci U S A. 117 :21, 2020)。この研究を基盤に、インスリン抵抗性発症における脂肪組織での LTB₄ 産生の意義を更に検討するため、脂肪細胞特異的 LTA₄H 過剰発現マウスを作成した。本マウスは高脂肪食で飼育すると、脂肪組織重量が対照より増大する一方、肝臓重量や肝臓の脂肪蓄積の増加は抑制され、血漿インスリン値は有意に低かった。これは、過剰エネルギー摂取下でも脂肪組織が「健康的」に増大することにより、異所性脂肪の蓄積抑制などを通じて代謝異常の発症が抑制される、いわゆる「脂肪組織の健康的増大」が生じていることを示唆する。

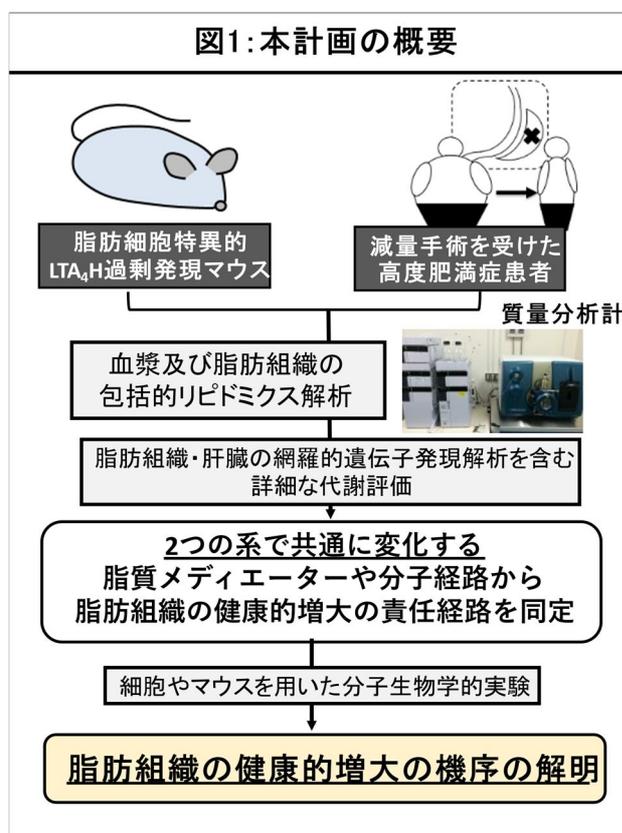
2. 研究の目的

本研究は、脂肪細胞特異的 LTA₄H 過剰発現マウスおよび脂肪組織の健康的増大を伴う高度肥満者の血漿・脂肪組織の包括的リポミクス解析やオミクス解析など詳細な評価を通じ、「脂肪組織の健康的増大」をもたらす機構を明らかにすることを目的とする (図 1)。

3. 研究の方法

実験計画 1. 脂肪細胞特異的 LTA₄H 過剰発現マウスの代謝表現型の解析

脂肪細胞特異的 LTA₄H 過剰発現マウスは「脂肪組織の健康的増大」を呈しており、本マウスの代謝表現型の詳細な解析を通じて、どのような機構が「脂肪組織の健康的増大」に関わるかを明らかにすることを旨とする。具体的には、LC-MS/MS を用いた包括的リポミクス解析システムを活用し、機能性脂質の定量的分析を行う。さらに、脂肪組織の RNA-seq 解析、フローサイトメトリーを用いた免疫細胞浸潤も評価し、これらを通じて LTA₄H を介した脂肪組織の健康的増大に関わる可能性のある候補分子や経路の抽出と機能評価を試みる。



実験計画 2. 高度肥満症患者の内臓脂肪組織及び血漿試料における代謝表現型の解析

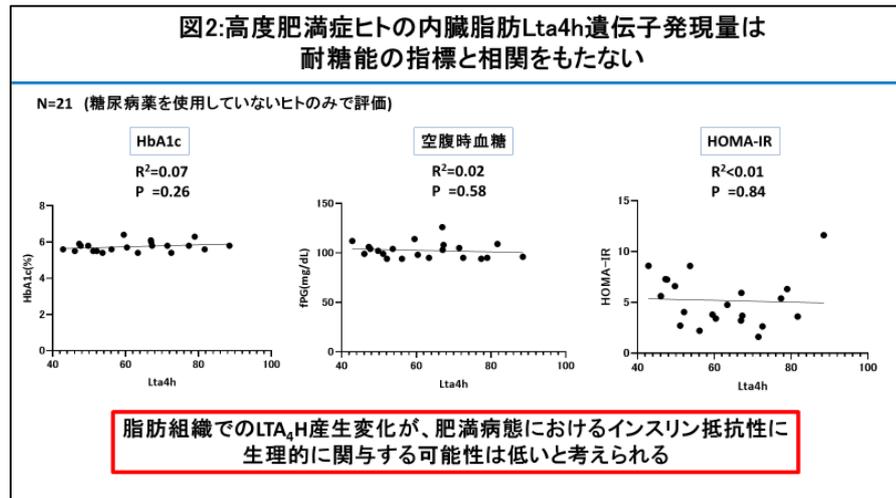
ヒトにおいて、肥満を呈しても代謝異常を示さない metabolic healthy obesity と呼ばれる病態が存在するが、このような病態では脂肪組織の健康的増大が生じていると考えられる。そこで、減量外科治療を受ける高度肥満症患者の手術時に内臓脂肪組織を採取し、さらに術前および術後 1 年間に亘り経時的に血漿試料の採取を行う。試料収集を完遂した 40 症例について、代謝異常の有無各群の臨床特性を解析する。また、内臓脂肪組織の各種オミクス解析を実施し、マウスの結

果と比較解析を行う。さらに、この過程で抽出された候補分子・遺伝子の機能について肥満患者試料を用いて検証することで、「脂肪組織の健康的増大」が生じる分子機構の解明を目指す。

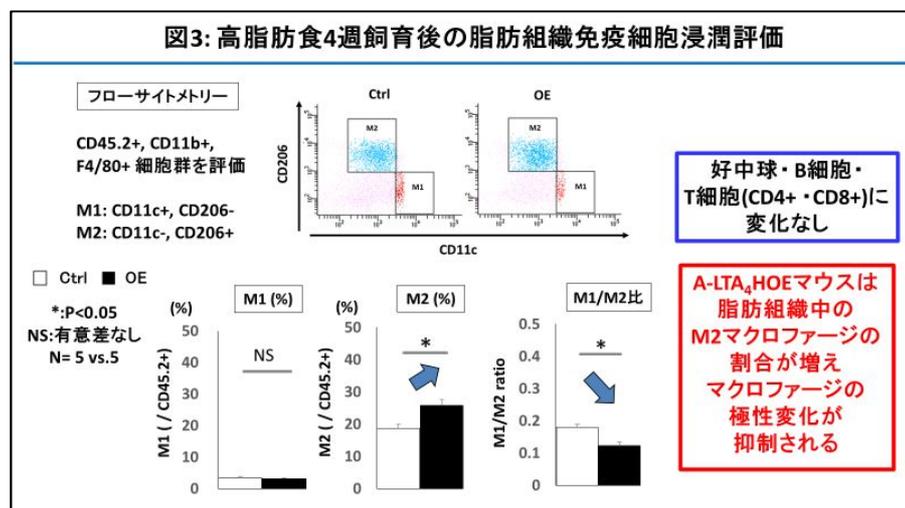
4. 研究成果

高度肥満のヒト脂肪組織中 Lta4h 遺伝子発現とインスリン感受性に関わる各種パラメーター(空腹時血糖、HbA1c、HOMA-R)の相関を評価したが有意な相関性は認められず、脂肪組織での LTA₄H 産生変化が、肥満病態におけるインスリン抵抗性の形成に生理的に関与する可能性は低いと考えられた (図 2)。

また、A-LTA₄HOE マウスの脂肪組織において、LTB₄ を含めた各種脂質メディエーター産生量を評価したが、LTB₄ を含む既知の脂質メディエーター濃度に有意な変化は認められず、本マウスの表現型は LTB₄ 産生量に関わらないことが示唆された。



次に、LTA₄H 過剰発現によって脂肪組織の健康的増大が生じる機序について探索した。既報では LTA₄H が免疫細胞浸潤に関わることが知られており、肥満病態における免疫細胞の浸潤の程度に変化が生じた可能性を考え、高脂肪食投与 4 週間後の A-LTA₄HOE マウスと対照マウスについて、精巣周囲白色脂肪組織(eWAT)中の免疫細胞数を評価した。すると、A-LTA₄HOE マウスの eWAT 中の M2 マクロファージ数は対照と比し有意に増加し、M1 マクロファージ数/M2 マクロファージ数の比は有意に低下した (図 3)。マクロファージ極性変化は既報でも脂肪組織の健康的増大に関わることが報告されており、本マウスの表現型の少なくとも一部が、脂肪組織の M2 マクロファージの増加によって生じている可能性が考えられた。今後、LTA₄H がどのように免疫細胞浸潤の変化に関わるか更なる探索を行っていく。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hosokawa Yusei, Hosooka Tetsuya, Imamori Makoto, Yamaguchi Kanji, Itoh Yoshito, Ogawa Wataru	4. 巻 7
2. 論文標題 Adipose tissue insulin resistance exacerbates liver inflammation and fibrosis in a diet-induced NASH model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/HCG9.0000000000000161	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 該当する

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 細川友誠、細岡哲也、篠原正和、小川涉
2. 発表標題 脂肪細胞特異的LTA4H過剰発現は 脂肪組織の健康的増大を介して 肥満による代謝障害発症を抑制する
3. 学会等名 第42回日本肥満学会・第39回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 細川友誠、細岡哲也、篠原正和、小川涉
2. 発表標題 脂肪細胞特異的LTA4H過剰発現は 脂肪組織の健康的増大を介して 肥満による代謝障害発症を抑制する
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 細川友誠、細岡哲也、篠原正和、小川涉
2. 発表標題 脂肪細胞特異的LTA4H過剰発現は 脂肪組織の健康的増大を介して 肥満による代謝障害発症を抑制する
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 細川友誠、細岡哲也、篠原正和、小川涉
2. 発表標題 脂肪細胞特異的LTA4H過剰発現は 脂肪組織の健康的増大を介して 肥満による代謝障害発症を抑制する
3. 学会等名 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 細川 友誠、細岡 哲也、今森 真、 山口 寛二、伊藤 義人、小川 涉
2. 発表標題 脂肪組織のインスリン抵抗性は 食餌誘導性NASHモデルの肝臓における炎症と線維化を促進し、 より均質的なNASHの発症に寄与する
3. 学会等名 第58回 日本臨床分子医学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 細川 友誠、細岡 哲也、今森 真、 山口 寛二、伊藤 義人、小川 涉
2. 発表標題 脂肪組織のインスリン抵抗性は 食餌誘導性NASHモデルの肝臓における炎症と線維化を促進し、 より均質的なNASHの発症に寄与する
3. 学会等名 第66回日本糖尿病学会年次学術総会
4. 発表年 2023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
---------	---------