

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：13201

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20929

研究課題名（和文）脂肪組織常在性マクロファージが担う新たな生理機能の探求

研究課題名（英文）Exploration of new physiological functions of adipose tissue resident macrophages

研究代表者

西村 歩（NISHIMURA, Ayumi）

富山大学・学術研究部医学系・病院特別助教

研究者番号：20910459

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：肥満にともなって炎症性のM1-likeマクロファージが脂肪組織に集積し、それにより脂肪組織の炎症が惹起される。一方で、M2-likeマクロファージは非肥満における主要な脂肪組織常在性マクロファージであることが知られている。しかし、肥満における脂肪組織常在性CD206陽性M2-likeマクロファージの生理的機能については十分に理解されていない。

これまでCD206陽性マクロファージが脂質代謝に関連するという報告はなかった。本研究では独自に作製したマウスモデルを用いて、脂肪組織常在性CD206陽性マクロファージが脂質代謝を制御しているか否かを検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では独自に作製したマウスモデルを用いて、脂肪組織常在性CD206陽性マクロファージが脂質代謝を制御しているという新たな概念を提唱できた。これにより今後、CD206陽性マクロファージをターゲットとして脂質異常症に対して新たなアプローチでの治療法を開発できる可能性がある。CD206陽性マクロファージの新たな機能を見つけた点、さらには今後の新たな脂質異常症治療へとつながる可能性がある点において学術的意義や社会的意義が大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：During obesity, inflammatory M1-like macrophages accumulate in adipose tissue, thereby inducing adipose tissue inflammation. On the other hand, M2-like macrophages are known to be the major adipose tissue-resident macrophages in lean individuals. However, the physiological functions of adipose tissue-resident CD206+ M2-like macrophages in obesity are not fully understood. It is not known whether CD206+ macrophages are associated with lipid metabolism. In this study, we examined whether CD206+ adipose tissue-resident macrophages regulate lipid metabolism using an originally created mouse model.

研究分野：代謝・内分泌

キーワード：マクロファージ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肥満は様々な疾患の原因となり、インスリン抵抗性や糖尿病を引き起こすことが知られている。なぜ肥満がインスリン抵抗性の原因となるのかについて、これまでに様々な研究が重ねられてきた。TNF- α 、IL1、CCL2、IL6 など多くの炎症性サイトカインが肥満状態の脂肪組織で上昇していることが明らかになっており、これらがインスリン抵抗性の一因と言われている。内臓脂肪組織におけるインスリン抵抗性の発症機構はマクロファージの phenotype の変化で説明されてきた。

1905年、メチニコフが組織内で異物を補足する細胞を貪食細胞と呼び、その中でも単球性の細胞をマクロファージと名付け、1983年には IFN- γ がマクロファージに殺菌活性を与えるキープクターとして発見された。1990年に IL-4 や IL-13 の多い環境では、マクロファージが異物を貪食した際に起こる活性酸素などの放出が抑制され、炎症性サイトカインである IL-1 の発現も低下することが見出された。これらのマクロファージの特徴として CD206 が発現していることが明らかとなった。2000年台に入ると、T細胞における Th1/Th2 theory を真似てマクロファージを二極化してとらえる考え方が提唱され、M1/M2 マクロファージという概念が生まれた (Yan-Cun Liu et al. *Int J Biol Sci.* 2014; 10(5): 520-529, Mosmann TR et al. *Annual review of immunology.* 1989; 7:145-73, Metchnikoff E. New York: Macmillan. 1905, Biswas SK et al. *Nature immunology.* 2010;11:889-96, Abramson SL et al. *The Journal of immunology.* 1990;144:625-30, Stein M et al. *The Journal of experimental medicine.* 1992; 176: 287-92, Mosser DM et al. *Nature reviews immunology.* 2008; 8: 958-69, Biswas SK et al. *Nature immunology.* 2010; 11: 889-96.)。それ以降、マクロファージは M1・M2 に大別され、CD11c を M1 マーカー、CD206 を M2 マーカーとして、非肥満の脂肪組織では抗炎症性の M2 マクロファージ優位であり、肥満の脂肪組織では炎症性の M1 マクロファージ優位であることが報告されてきた (Fujisaka S, Tobe K, et al. *Diabetes.* 58: 2574-2582, 2009.)。非肥満から肥満へ変化する際に、炎症性 phenotype を示す骨髄由来の M1 マクロファージが CCR2 依存的に脂肪組織へ誘導され、増加するというのが定説である (Kanda H et al. *J. Clin. Invest.* 116:1494, 2006)。そして増加した M1 マクロファージが肥満における慢性炎症を惹起し、インスリン抵抗性の原因となることが報告されている。非肥満状態の脂肪組織常在性の CD206+ M2 マクロファージに関してこれまでに、組織リモデリング、抗炎症作用、褐色化、脂肪委縮の抑制、線維化など様々な機能が報告されてきた (Mosser et al. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8(12): 958-69, Fischer-Posovszky et al. *Endocrinology.* 2011; 152(8): 3074-81, Odegaard et al. *Nature.* 2007; 447(7148): 1116-20, Olefsky et al. *Annu Rev Physiol.* 2010; 72: 219-46, Vats et al. *Cell Metab.* 2006; 4(1): 13-24, Glavan-Pena et al. *Front Immunol.* 2014; 5: 420, Qiu et al. *Cell.* 2014; 157(6): 1292-308, Lee et al. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016; 310(1): R55-65, Hui et al. *Cell Metab.* 2015; 22(2): 279-90, Satoh et al. *Nature.* 2013; 495(7442): 524-8, Spencer et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 299(6): E1016-27.)。また、我々の研究室では、CD206 陽性 M2-like macrophage の役割として、TGF- β を介して Adipocyte progenitor の増殖を抑制することを見出した (Nawaz A, Tobe K, et al. *Nat Commun.* 8(1): 286, 2017.)。しかし、脂肪組織常在性の CD206+ M2 マクロファージが肥満状態においてどのような機能を果たしているのかはこれまで研究が進んでいなかった。

2. 研究の目的

脂肪組織常在性の CD206 陽性 M2 マクロファージが肥満状態においてどのような機能を果たしているのか不明であったため、脂肪組織常在性 CD206 陽性 M2 マクロファージは肥満時にどのような生理機能を果たすのかを見出すことをこの研究の目的とした。

3. 研究の方法

我々の研究室が独自に開発した脂肪組織常在性 M2 マクロファージのマーカーである CD206 を蛍光標識可能なレポーターマウスを利用した。このマウスを利用することにより、非肥満の状態でも CD206 陽性マクロファージを蛍光標識することが可能である。非肥満の状態でも蛍光標識した脂肪組織常在性 M2 マクロファージが高脂肪食負荷 (肥満状態) に伴ってどのように変化するのか、どのような働きをするのかを解析した。

4. 研究成果

本研究により、脂肪組織常在性の CD206 陽性 M2 マクロファージが肥満状態においてどのような機能を果たしているのかを明らかにした。具体的には脂肪組織常在性 M2 マクロファージが脂質代謝を制御していることを明らかにした。これらは我々の研究室が独自に開発したレポーター

マウスを利用した研究であり、独自性がある。また本研究により今後、CD206 陽性マクロファージをターゲットとして脂質異常症に対して新たなアプローチでの治療法を開発できる可能性がある。CD206 陽性マクロファージの新たな機能を見つけた点、さらには今後の新たな脂質異常症治療へとつながる可能性がある点において学術的意義や社会的意義が大きいと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 西村 歩
2. 発表標題 高脂肪食負荷による脂肪組織常在性マクロファージの極性変化
3. 学会等名 第42回日本肥満学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西村 歩
2. 発表標題 脂肪組織常在性 M2-like macrophage は肥満に伴って脂質関連マクロファージへと変化する
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 角 朝信、西村 歩
2. 発表標題 CD206+マクロファージの癌微小環境における役割
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西村 歩
2. 発表標題 高脂肪食負荷により脂肪組織常在性マクロファージは脂質関連マクロファージへ変化する
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村 歩
2. 発表標題 肥満による脂肪組織常在性マクロファージの極性変化
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角 朝信、西村 歩
2. 発表標題 肥満による発癌促進と免疫細胞の関連
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021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