

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年3月31日現在

機関番号：15301
研究種目：研究活動スタート支援
研究期間：2011 ～ 2012
課題番号：23890116
研究課題名（和文） IRF4のメタボリック症候群における慢性炎症制御機構と創薬への展開
研究課題名（英文） A novel transcriptional pathway of chronic inflammation in metabolic syndrome

研究代表者
江口 潤 (EGUCHI JUN)
岡山大学・岡山大学病院・助教
研究者番号：60616366

研究成果の概要（和文）：メタボリック症候群における慢性炎症が全身のインスリン抵抗性を引き起こしている。Interferon regulatory factor 4 (IRF4)は、高脂肪食負荷で誘導される慢性炎症に対して抑制的に働く転写因子であり、その発現低下がメタボリック症候群における慢性炎症の発症に関与している可能性が示唆された。IRF4は、メタボリック症候群に対する新たな治療法に結びつく可能性のある分子である。

研究成果の概要（英文）：The enormous burden of metabolic disease in our society requires that we seek novel therapeutic strategies. Chronic inflammation in metabolic syndrome leads to reduced systemic insulin sensitivity. In this study, we found that IRF4 is a negative regulator of inflammation in metabolic syndrome. IRF4 might be a novel therapeutic target for insulin resistance.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2011年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 2012年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 総計 | 2,500,000 | 750,000 | 3,250,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：メタボリック症候群、慢性炎症

1. 研究開始当初の背景

世界中でメタボリック症候群の患者数は増加の一途を辿っている。メタボリック症候群は2型糖尿病、脂肪肝、癌などの発症率を高めるため、有効な治療法の開発が急務である。近年の研究成果により、脂肪組織は様々な生理活性を有するホルモンやサイトカインを産生することにより全身の代謝を調節する内分泌臓器であることが明らかになった。また、メタボリック症候群における脂肪組織の慢性炎症が全身の代謝異常を引き起こす原因となっている。我々は、IRF(Interferon Regulatory Factor)ファミリーを脂肪細胞に発現する新規転写因子として発見した(*Cell Metabolism*, 2008)。なかでも IRF4 は発現が免疫細胞と脂肪細胞に限局しており食事性刺激に応答して脂肪サイズや脂肪組織量を制御することを報告した(*Cell Metabolism*, 2011)。一方で IRF4 はマクロファージと脂肪細胞で TLR(Toll like receptor)4 シグナルにより発現誘導される。これらの結果より、IRF4 は過剰な栄養摂取により引き起こされる脂肪組織の慢性炎症に関与する転写因子であると考えられた。

2. 研究の目的

本研究では IRF4 欠損(KO)マクロファージやマクロファージ特異的 IRF4KO マウスを解析することにより、メタボリック症候群における慢性炎症発症の分子機構を解明することをめざす。

3. 研究の方法

(1) IRF4KOマクロファージの表現形解析

野生型(WT)マウスと IRF4KO マウスから腹腔マクロファージを回収し、LPS もしくはパル

ミチン酸により刺激後、炎症性サイトカインの産生量を比較した。

(2) IRF4KOマクロファージと脂肪細胞の共培養系を用いたインスリン感受性の検討

3T3-L1 脂肪細胞と WT マクロファージ、または IRF4KO マクロファージを共培養し、脂肪細胞のインスリン感受性への影響(脂肪細胞へのインスリン誘導性糖取り込み、インスリンシグナルの変化)を検討した。

(3) マクロファージ特異的IRF4KOマウスにおける全身の糖代謝、インスリン感受性の検討

IRF4^{fllox/+}マウスとマクロファージ特異的 Cre リコンビナーゼ発現マウスを交配することによりマクロファージ特異的 IRF4KO マウスを作製し、全身の糖代謝、インスリン感受性臓器である肝臓、骨格筋、脂肪組織の炎症性サイトカイン、インスリン感受性に関与する遺伝子の定量 RT-PCR を施行し各臓器における炎症と糖代謝の状態を検討した。

4. 研究成果

(1) IRF4KOマクロファージの表現形の解析

野生型マウスと KO マウスの腹腔内マクロファージを採取し、LPS, パルミチン酸により刺激すると、KO マクロファージでは野生型と比較し炎症性サイトカインの産生は増加した。

(2) IRF4KOマクロファージと培養脂肪細胞の共培養系を用いたインスリン感受性の検討

IRF4KOマクロファージと共培養した脂肪細胞ではWTマクロファージとの共培養と比較しインスリン応答性の糖取り込みの低下、インスリンシグナルの減弱を認めた。すなわち、IRF4KOマクロファージは脂肪細胞へインスリン抵抗性を惹起した。

(3) マクロファージ特異的IRF4KOマウスにおける全身の糖代謝、インスリン感受性の検討

マクロファージ特異的IRF4KOマウスは高脂肪食下でWTマウスと比較し、より強いインスリン抵抗性を示した。また、マクロファージ特異的IRF4KOマウスの肝臓、骨格筋、脂肪組織において炎症に関連した遺伝子群の発現上昇やインスリンシグナルの減弱を認めた。さらに、マクロファージ特異IRF4KOマウスの脂肪組織ではWTマウスと比較し、M1マクロファージの浸潤が有意に増加していた。

これらの結果より、マクロファージ特異的IRF4KOマウスの脂肪組織、肝臓、骨格筋といったインスリン感受性臓器において慢性炎症が増幅しているため、より強くインスリン抵抗性を呈したと考えられた。マクロファージIRF4は、高脂肪食負荷で誘導される慢性炎症に対して抑制的に働く転写因子であり、その発現低下がメタボリック症候群における慢性炎症の発症に関与している可能性がある。現在、IRF4のマクロファージや脂肪細胞における過剰発現が、メタボリック症候群における慢性炎症発症を抑制できるかどうか検討中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

- ① Wrann CD, Eguchi J, Bozec A, Xu Z, Mikkelsen T, Gimble J, Nave H, Wagner EF, Ong SE, Rosen ED. FOSL2 promotes human adipocyte-specific leptin gene expression. *Journal Clin Invest*, 査読有, 122, 2012, 1010-21.
- ② Nakatsuka A, Wada J, Hida K, Hida A, Eguchi J, Teshigawara S, Murakami K,

Kanzaki M, Inoue K, Terami T, Katayama A, Ogawa D, Kagechika H, Makino H, RXR antagonism induces G(0)/G(1) cell cycle arrest and ameliorates obesity by up-regulating the p53-p21 pathway in adipocytes. *J Pathol*, 査読有, 226, 2012, 784-95.

- ③ Teshigawara S, Wada J, Hida K, Nakatsuka A, Eguchi J, Murakami K, Kanzaki M, Inoue K, Terami T, Katayama A, Iseda I, Matsushita Y, Miyatake N, McDonald JF, Hotta K, Makino H. Serum vaspin concentrations are closely related to insulin resistance, and rs77060950 at serpin2b genetically defines distinct group with higher serum levels in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab*. 査読有, 97(7), 2012, E1202-7.
- ④ Kanzaki M, Wada J, Sugiyama K, Nakatsuka A, Teshigawara S, Murakami K, Inoue K, Terami T, Katayama A, Eguchi J, Makino H, Galectin-9 and T cell immunoglobulin mucin-3 pathway is a therapeutic target for type 1 diabetes. *Endocrinology*, 査読有, 153(2); 2011, 612-20.

[学会発表] (計4件)

- ① 江口 潤 「レプチン遺伝子の発現を制御する新規転写因子の同定」 第33回日本肥満学会 シンポジウム「Adiposcienceの新展開 肥満症の基礎研究」2012年10月12日 京都
- ② 江口 潤 「Roles of IRF4 in adipocyte

biology」シンポジウム 第34回日本分子
生物学学会年会 2011年12月15日 横
浜

③ 江口 潤 「メタボリック症候群におけ
るマクロファージIRF4の役割」第32回
日本肥満学会 2011年9月24日 兵庫県
淡路市

④ 江口 潤 「メタボリック症候群における
IRF4の役割」2011年度アディポサイエン
ス研究会（招待講演）2011年8月20日
大阪府豊中市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

江口 潤 (EGUCHI JUN)

岡山大学・岡山大学病院・助教

研究者番号：60616366

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者