

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860745

研究課題名(和文) インスリン抵抗性の制御におけるフラクタルカインと受容体の役割

研究課題名(英文) Role of fractalkine-CX3CR1 for regulation of insulin resistance

研究代表者

永島田 まゆみ (Nagashimada, Mayumi)

金沢大学・脳・肝インターフェースメディスン研究センター・博士研究員

研究者番号：30645510

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)：病態形成におけるフラクタルカインの役割は、疾患ごとに炎症を惹起または抑制のいずれにも調節し、大きく異なる。本研究課題では、肥満による炎症の誘導と維持におけるフラクタルカインとその受容体CX3CR1の役割について検討を行った。受容体CX3CR1を欠損したマウスは、対照群に比し、高脂肪食摂取によるインスリン抵抗性・高血糖・脂肪肝の増悪を認めた。フラクタルカイン-CX3CR1系は、肥満によるインスリン抵抗性の形成に重要であることが示唆される。現在、炎症細胞との関連性に着目し、フラクタルカイン-CX3CR1の慢性炎症、インスリン抵抗性に与える影響とそのメカニズムについて解析を進めている。

研究成果の概要(英文)：The physiological and pathophysiological role of fractalkine and its receptor CX3CR1 in diseases are complex and not fully understood. In particular, it is not known how fractalkine-CX3CR1 can regulate obesity-associated chronic inflammation and metabolic diseases. Here, we investigated the role of fractalkine and CX3CR1 system in obesity-induced inflammation and insulin resistance. We found that CX3CR1 deficient mice showed that insulin resistance, glucose intolerance, and hepatic steatosis in response to high fat (HF) feeding. These data suggested that fractalkine-CX3CR1 signal play a crucial role in development of insulin resistance. Further studies to clarify the mechanism by which fractalkine-CX3CR1 regulate inflammation and insulin resistance are going on.

研究分野：代謝学

キーワード：ケモカイン 慢性炎症 インスリン抵抗性 フラクタルカイン CX3CR1 肥満

1. 研究開始当初の背景

世界的に肥満人口は急増し、それに伴う糖尿病やメタボリックシンドローム患者の増加はグローバルな社会問題である。肥満のマウスやヒトの脂肪組織では、骨髄から単球・マクロファージが浸潤し、慢性的な低レベルの炎症が生じている (JCI 112:1796, 2003)。脂肪組織の炎症は、肥大した脂肪細胞からの MCP-1 等のケモカインの発現増加、骨髄からの単球の脂肪組織への浸潤とマクロファージへの分化促進、マクロファージからのさらなるサイトカインやケモカインの分泌による炎症の維持・増悪という持続的な病態である。ケモカインの炎症細胞の動態制御における役割を解明することは、インスリン抵抗性や 2 型糖尿病等の本質的病態である「炎症」の誘導・維持機構を明らかにする上できわめて重要といえる。

申請者らは、MCP-1/CCR2 系と同等、またはそれ以上に脂肪組織で発現が増加するケモカイン受容体として新たに CCR5 を同定した。CCR5 とそのリガンドは肥満に伴い、脂肪組織へのマクロファージの浸潤を増加させ、抗炎症性 M2 マクロファージから炎症性 M1 マクロファージへ極性をシフトさせることでインスリン抵抗性の発症に密接に関与することを明らかにした (Kitade H, Nagashimada M et al, Diabetes 61:1680, 2012)。

慢性炎症を病態とする疾患では、その病態形成において、ケモカインとその受容体の発現が亢進・惹起されていることが概して多い。しかし、近年、ケモカインの一つであるフラクタルカインとその受容体である CX3CR1 は、疾患により、発現動態が大きく異なり、炎症惹起と炎症抑制の相反する作用を示すことが示されており、興味深い。関節リウマチや粥状動脈硬化症では CX3CR1 を介して病巣にマクロファージが浸潤・集積し、炎症を増悪させる (JCI 111:333, 2003 等)。一方、クローン病や潰瘍性大腸炎では小腸粘膜のマク

ロファージの浸潤・活性化を抑制し、腸管炎症を軽減させる (JCI 121:4787, 2011)。つまり、CX3CR1 系は、疾患により炎症病態を正または負いずれにも調節しうる。フラクタルカイン-CX3CR1 系の慢性炎症とインスリン抵抗性に対する病態生理学的役割は十分に明らかにはされていない。

2. 研究の目的

肥満状態の代謝臓器におけるフラクタルカインとその受容体 CX3CR1 による炎症細胞の動態制御機構を明らかにし、糖・脂質代謝調節におけるフラクタルカイン-CX3CR1 系の生理学的意義を解明する。

3. 研究の方法

肥満モデルマウスの代謝臓器における、フラクタルカインと CX3CR1 の発現と局在を解析する。

糖脂質代謝におけるフラクタルカイン-CX3CR1 系の重要性明らかにするため、高脂肪食を投与した CX3CR1 欠損マウス、骨髄細胞特異的 CX3CR1 欠損マウス (骨髄移植によるキメラマウス) を作製し、炎症病態と代謝表現型を解析する。CX3CR1 シグナルの欠如がインスリン抵抗性と糖脂質代謝に与える影響を検証する。

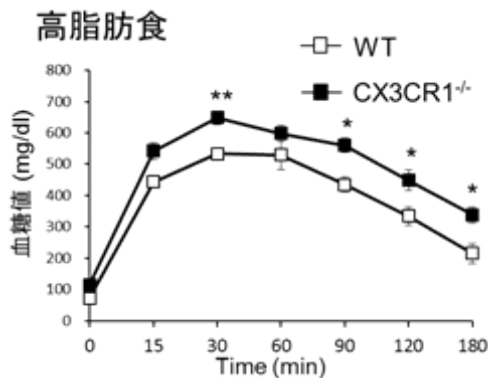
4. 研究成果

マウスの代謝臓器におけるフラクタルカインと CX3CR1 は、炎症細胞で発現することを見出した。

肥満による CX3CR1 シグナルが、慢性炎症および全身のインスリン抵抗性に与えるインパクトを検証するため、高脂肪食投与で肥満を誘導した CX3CR1 欠損マウスの代謝表現型解析を行った。肥満の CX3CR1 欠損マウスは、インスリン抵抗性の亢進および糖脂質代謝異常を認めた。更に、代謝臓器での TNF-

の発現上昇、NF- κ B シグナルの活性化を認め、炎症の亢進が示唆された。脂肪組織等の代謝臓器へ浸潤する炎症細胞を定量的に解

析したところ、有意に増加していることを認められた。また、肝臓においては、脂肪蓄積が増加していた。すなわち、高脂肪食摂取のCX3CR1欠損マウスは、インスリン抵抗性・高血糖・脂肪肝を引き起こすことが示唆された。



今後、肥満関連疾患におけるフラクタルカイン-CX3CR1が炎症やインスリン抵抗性を誘導・遷延化させるメカニズムを解明する。

本研究結果から、フラクタルカイン-CX3CR1系は肥満による炎症とインスリン抵抗性の形成に重要な役割を果たしていることが示唆される。

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3件)

1. Yinhua Ni, Mayumi Nagashimada, Lily Zhan, Naoto Nagata, Masuko Kobori, Minoru Sugiura, Kazunori Ogawa, Shuichi Kaneko, Tsuguhito Ota: Prevention and reversal of lipotoxicity-induced hepatic insulin resistance and steatohepatitis in mice by an antioxidant carotenoid, -cryptoxanthin. *Endocrinology*. Mar; 156(3):987-99, 2015, 査読有

2. Masuko Kobori, Yinhua Ni, Yumiko Takahashi, Natsumi Watanabe, Minoru Sugiura, Kazunori Ogawa, Mayumi Nagashimada, Shuichi Kaneko, Shigehiro Naito, Tsuguhito Ota: -Cryptoxanthin Alleviates Diet-Induced Nonalcoholic Steatohepatitis by Suppressing Inflammatory Gene Expression in Mice. *PLoS ONE* 9(5) e98294, 2014, 査読有

3. Toshihiro Uesaka, Mayumi Nagashimada and Hideki Enomoto: GDNF signaling levels control migration and neuronal

differentiation of enteric ganglion precursors. *The journal of Neuroscience* 33(41):16372-16382, 2013, 査読有

〔学会発表〕(計6件)

1. T Ota, Y Ni; N Nagata, M Nagashimada, S Kaneko: Astaxanthin reduces hepatic insulin resistance and inhibits the progression of lipotoxic model of nonalcoholic steatohepatitis. 2015 Keystone Symposia Conference X8: Liver Metabolism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), 2015年3月23日, Fairmont Chateau Whistler, (ウイスラー、カナダ)

2. Mayumi Nagashimada, Yinhua Ni, Naoto Nagata, Liang Xu, Fen Zhuge, Shuichi Kaneko, Tsuguhito Ota: Lycopene attenuates the inflammatory adipose tissue response to high fat feeding by regulating both macrophage recruitment and M1/M2 status. 第50回欧州糖尿病学会議 2015年9月16日, Reed Messe Vienna, (ウィーン、オーストリア)

3. TSUGUHITO OTA, YINHUA NI, MAYUMI NAGASHIMADA, FEN ZHUGE, NAOTO NAGATA, SHUICHI KANEKO: -Cryptoxanthin Improves Hepatic Insulin Resistance And Inflammation Through M2 Dominant Shift Of Macrophages In Diet-induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 第74回アメリカ糖尿病学会, 2014年6月16日, Moscone Center, (サンフランシスコ、米国)

4. Yinhua Ni, 永島田まゆみ, 長田直人, 金子周一, 太田嗣人: -Cryptoxanthin improves hepatic insulin resistance through alternative activation of macrophages in lipotoxic NASH. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会, 2014年5月24日, 大阪国際会議場, (大阪府)

5. Nagashimada M, Ni Y, Zhuge F, Nagata N, Kobori M, Sugiura M, Kaneko S and Ota T: Beta cryptoxanthin improves hepatic insulin resistance and inflammation through alternative activation of macrophages in diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. 第49回欧州糖尿病学会議, 2013年9月24日, Gran Via, (バルセロナ、スペイン)

6. Yinhua Ni, Lili Zhan, 永島田まゆみ, 金子周一, 太田嗣人: Astaxanthin reduces hepatic insulin resistance and inhibits the progression of lipotoxic model of NASH. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会, 2013年5月18日, 熊本ホテルキャッスル, (熊本)

県)

〔その他〕
ホームページ等
<http://ota.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永島田 まゆみ (NAGASHIMADA MAYUMI)
金沢大学・研究員
研究者番号： 30645510

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし