

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461140

研究課題名(和文) 脂肪幹細胞を軸とした、脂肪組織機能異常と脂肪・膵臓連関の分子メカニズムの解明

研究課題名(英文) analysis of molecular mechanism in between the adipose tissue dysfunction and adipocyte progenitor differentiation

研究代表者

松本 佐保姫 (Matsumoto, Sahohime)

千葉大学・大学院医学研究院・特任助教

研究者番号：80570184

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：多くの研究成果が肥満症と動脈硬化の密接な関連を示唆しているが、そのメカニズムに関しては未知の部分が多く残されている。我々は、脂肪幹細胞に着目し、脂肪組織が肥満ストレスに暴露された際に脂肪幹細胞が炎症性サイトカインを多く分泌する全く異なった遺伝子のマシナリーを持つ細胞(APDP細胞)に分化することを見出した。この細胞は、肥満ストレス下への適応反応として、脂肪組織中の血管新生を促す働きを持つことが明らかとなったが、過度な脂質過剰状態になると適応反応が破たんしむしろ炎症を惹起し、膵臓細胞の慢性的な炎症から糖尿病を引き起こす可能性が示唆され、全く新しい治療戦略の糸口になると考えられている。

研究成果の概要(英文)：Previous reports represented that the obesity has a close relations to the atherosclerotic diseases. However, there are a lot of missing link in the molecular mechanisms. Here, we report that the adipocyte progenitor cells could have the unknown role in adipose tissue dysfunction. Normally, the obesity stress induces adipose progenitor cell hyperplasia. Under the stress, the adipose progenitor cells will differentiate into new cell clusters, which will produce inflammatory cytokines and have completely different gene expression profiles. We named these cells as adipocyte progenitor derived pro-inflammatory cells (APDP cells), and this APDP cell has a unique identity to induce angiogenesis in adipose tissue. We thought this unique identity should be the adaptation to the over lipid stress. And also we could say that the failure of the adaptation to the stress is the cause of inflammatory phenotype in adipose tissue.

研究分野：動脈硬化

キーワード：脂肪幹細胞 脂肪組織機能異常 脂肪新生 メタボリックシンドローム

## 1. 研究開始当初の背景

多くの研究により、肥満は単なる脂肪をため込んでいる状態ではなく、一つの疾患であるという概念が確立している。肥満症が、脳梗塞や心筋梗塞などの重大な動脈硬化性疾患の基盤病態であることが広く知られるようになり、肥満治療の重要性が増している。しかしながら、肥満が動脈硬化を引き起こす分子メカニズムにはまだ多くの未解決の課題が残されている。今後我々が超高齢化社会を迎えるにあたり、どのように人々の健康寿命を延ばせるか問う課題に取り組むためには肥満症をどう克服するかは避けて通れない問題と考えられる。

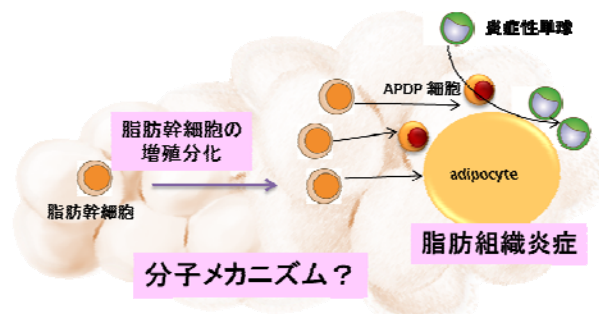
## 2. 研究の目的

肥満は、脂肪組織のボリュームの増加であるが、脂肪組織中を細かく観察すると一つの脂肪細胞の肥大と脂肪細胞の数の増加の二つの側面が見られている。肥大した脂肪細胞から多くの悪玉サイトカインが分泌されそれによって脂肪組織機能異常を来し、代謝異常から糖尿病や脂質異常症、高血圧症といった疾患を引き起こすというメカニズムモデルは広く知られるところである。しかしながら、実臨床においては高度肥満でもメタボリックシンドロームに罹患していない症例や、軽度肥満であるにもかかわらず重大な血管病を合併している症例など、肥満の程度と動脈硬化疾患の罹病率の間には必ずしも明確な相関関係のない個々の事例が多く散見される。今回我々は、脂肪幹細胞に注目し肥満ストレス化において脂肪幹細胞がどのような挙動を示し、この細胞が肥満症から代謝異常、ひいては動脈硬化疾患への進展にどのような役割を果たしているのかについて検討をすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

我々は、今までの研究で脂肪幹細胞の一部が高脂肪食ふ化によって炎症性サイトカインを分泌する炎症惹起細胞（adipocyte progenitor derived proinflammatory cells；APDP細胞）に分化し、脂肪組織の炎症を惹起するという全く新しいメカニズムを明ら

かにしてきた。過食による何らかの因子が脂肪幹細胞を APDP 細胞へと誘導していると考えられ、その因子を同定することで、**脂肪細胞分化増殖と炎症惹起のメカニズム**を明らかにする。次に、APDP 細胞から分泌される液性因子によって直接膵臓のβ細胞が障害されることが示唆され、その液性因子を同定することで、**脂肪・膵臓連関のダイナミズム**が解き明かされ、**糖尿病治療の新規治療戦略**の糸口を探る。さらに興味深いことに、皮下脂肪の脂肪幹細胞はほとんど脂肪細胞へ分化し、APDP 細胞は少なく炎症が起きない。同じ脂肪幹細胞でも内臓脂肪と皮下脂肪によって分化の方向に大きな差があり、それが、エピジェネティックな変化によるものかあるいは微小環境によるものなのかを明らかにし、**肥満した脂肪組織機能の正常化**を目指す。



## 4. 研究成果

今回の我々の成果により、次のことが明らかになった

(1) 脂肪幹細胞は分化のプロセスにおいて、過剰な脂肪のストレスにさらされると、脂肪細胞に分化することなく炎症性サイトカインや lectin を多く分泌する細胞 (APDP 細胞) へと分化する。我々は同定したこの APDP 細胞の性質を明らかにするために、網羅的な mRNA 解析を行ったところ、脂肪幹細胞とも炎症性のマクロファージとも異なる新たな細胞であることが分かった。これらの細胞は本来、単球などを内臓脂肪組織に誘引するとともに血管新生を促し、脂肪組織全体の新生を促して脂肪組織ボリュームを増大させ過剰な脂質を蓄える働きを持つ。しかし一方で、これらが過剰に存在すると炎症が先行して

全身の代謝異常を引き起こすと考えられる。内蔵脂肪組織における炎症の誘導が代謝異常の基盤となっていることから、我々が明らかとした脂肪幹細胞から直接炎症性の細胞へと分化異常を遂げることが肥満に伴う炎症のトリガーとなること分かった。

(2)脂肪幹細胞の分化増殖を担う鍵分子の探索を行ったところ、DNA 損傷応答に関わる **Rad51** を同定した。興味深いことに、**Rad51** を抑制することによって、脂肪幹細胞の増殖が抑制されるとともに、分化も抑えられることを発見した。実際に **Rad51** のヘテロ接合性ノックアウトマウス(*Rad51<sup>+/+</sup>*)を作製し肥満を誘導すると、脂肪増殖が抑制され、脂肪組織中の APDP 細胞の数も少なく、内臓脂肪組織の炎症が抑えられた。さらに、我々はこれらの知見から、APDP 細胞の **adaptive transplantation** を行ったところ、脂肪組織炎症に加え、糖代謝異常に顕著な差を見出したことから、APDP 細胞の産生そのものが組織炎症を惹起することが分かった。今回の我々の発見から、脂肪幹細胞の分化増殖、性質転換のマシーナリーに関する因子が全身の代謝異常に密接に関係している可能性が示されたと考えている。また、DNA 損傷修復に関わる機構が、幹細胞分化と慢性炎症に関わるという知見は興味深い結果である。**Rad51** にホモ接合性の変異を導入し機能を無くしたマウスにおいては、胎生期において細胞増殖の抑制や発達障害の末、致死となることが報告されている。我々の見出した DNA 損傷修復機構が脂肪幹細胞分化に寄与するという結果は、脂肪だけにとどまらず他の全身的な分化制御や臓器形成に関わっている可能性が高いと考えられる。

(3)脂肪幹細胞分化のマシーナリーにおいて、脂肪幹細胞は、過剰な脂肪刺激下において炎症性サイトカインを多く分泌する細胞に分化する。一方で **Rad51** が細胞周期に直接関わっているのか、脂肪細胞分化関連遺伝子のエピジェネティック修飾を制御して細胞増殖・分化を進めているのかも明らかとする必要がある。**Rad51** は DNA 結合活性を持つ

DNA 修復蛋白である。**Rad51** の ChIP-seq を行い、制御領域についてゲノムワイドの解析を行った。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation. Fujii K, Shibata M, Nakayama Y, Ogata F, Matsumoto S, Noshita K, Iwami S, Nakae S, Komuro I, Nagai R, Manabe I. Nat Med. 2017 23:611-622. doi: 10.1038/nm.4326. 査読有
- ② Excess Lymphangiogenesis Cooperatively Induced by Macrophages and CD4(+) T Cells Drives the Pathogenesis of Lymphedema. Ogata F, Fujii K, Matsumoto S, Nakayama Y, Shibata M, Oike Y, Koshima I, Watabe T, Nagai R, Manabe I. J Invest Dermatol. 2016 136:706-14. doi: 10.1016/j.jid.2015.12.001. 査読有

[学会発表] (計 1 件)

- ① 松本佐保姫、眞鍋一郎、脂肪幹細胞老化と脂肪機能異常の分子メカニズムの解明、第 37 回日本肥満学会、2016 年 10 月 8 日、東京ファッションタウン (東京)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松本 佐保姫 (Matsumoto, Sahohime) 千葉  
大学・大学院医学研究院・特任助教

研究者番号：80570184