

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17954

研究課題名(和文) 摂食に応答する代謝調節因子による糖代謝調節機構の解明と新規肥満糖尿病治療への応用

研究課題名(英文) Search for postprandial factors that regulate metabolism and analysis of therapeutic potential for obesity and diabetes

研究代表者

戸田 郷太郎 (Toda, Gotaro)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30780332

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)：摂食後、腸内細菌に含まれるLPSの血中濃度が増加する正常応答の役割を明らかにしたいと考えた。非肥満マウスでは、食後にIL-10の門脈内濃度が腸内細菌に依存し上昇し、肝臓でIL-10受容体が減少したモデル、マクロファージからのLPSとインスリン刺激に対するIL-10産生を減らすモデルで食後の糖新生遺伝子発現抑制が障害された。肥満したマウスでは内臓脂肪組織でのIL-10陽性マクロファージが減少し、IL-10を発現すると食後血糖は低下した。マクロファージでの食後のIL-10発現が食後代謝を維持する重要な食後応答だと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

代表的な環境因子である食事に対する免疫細胞の正常な応答が、正常な代謝機能を維持しうることを明らかにした。免疫細胞は広範な疾患の病態形成に関わるため、その正常機能を維持することが新たな健康維持戦略になることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Obesity is a major risk factor for a myriad of diseases, including metabolic disorders such as type 2 diabetes, cardiovascular disease and cancer which directly compromise the patient's quality of life. Moreover, the pathogenesis of obesity is multifactorial, affected by lifestyle of which excess intake of food and a deficit in physical activity have been considered primary, and further driven by stress that comes from everyday life in modern society. Genetic factors also contribute to obesity. Physiologically, normal homeostasis is perturbed by these factors among which inflammation is a process that is driven by immune cells. We have shown through the present research that in the normal lean state, macrophages react to insulin and lipopolysaccharide from the intestinal microbiota and produce IL-10 through Akt-mTOR signaling, which normally suppresses gluconeogenesis after feeding.

研究分野：代謝

キーワード：肥満 腸内細菌 免疫細胞 サイトカイン インスリン

1. 研究開始当初の背景

肥満は2型糖尿病、冠動脈疾患、悪性腫瘍をはじめとした患者のQOLを低下させる疾患のリスクを上昇させるため、肥満に対する対策は重要な課題である。さらに食事・運動という代謝に影響を与えるとこれまでも考えられてきた環境因子、家庭や職場のストレスを含む社会環境など環境に影響を受けるため、肥満への対策を進めることにより多くの問題を解決する糸口になることも期待できる。免疫系は感染症における病原体だけでなく、栄養素など体外に存在する因子に対し細胞内シグナルを介して反応することができ、サイトカインなどの因子を放出することにより恒常性へ影響を与えると考えられる。肥満の病態形成でも免疫機能の一つである炎症が病態を促進しているということは多くの報告から明らかになっている。腸内細菌由来の成分が、炎症により肥満の病態を増悪させうることは多角的に報告されているが、正常な代謝恒常性をどのように維持するかは明らかでない。

2. 研究の目的

摂食後、Lipopolysaccharide (LPS)の血中濃度が増加することが正常な状態で果たす役割を明らかにしたいと考えた。

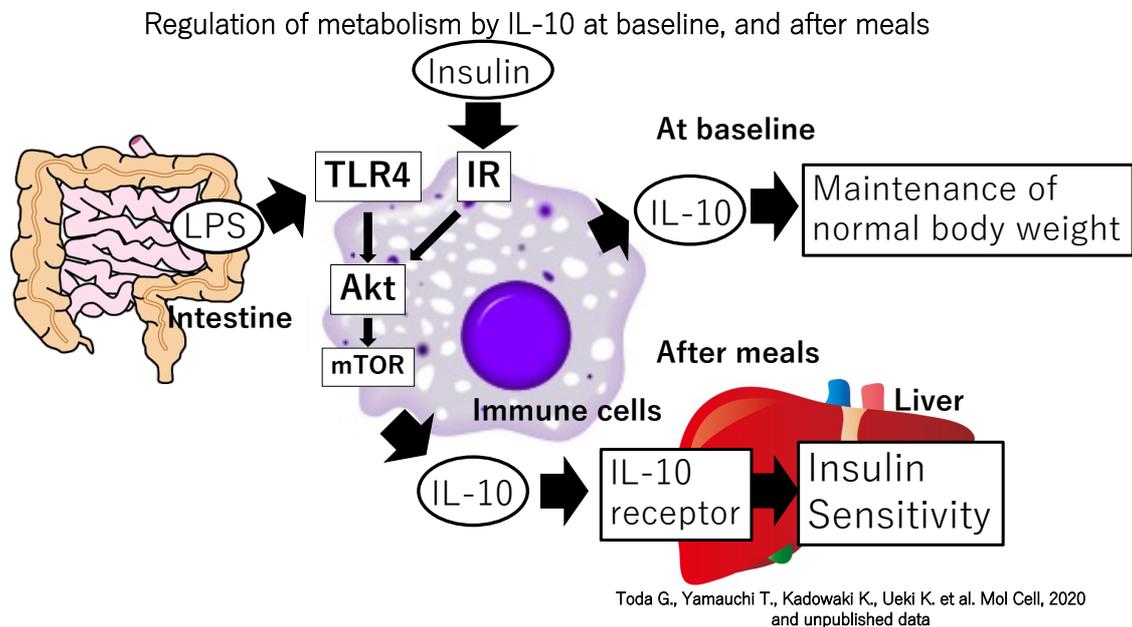
3. 研究の方法

組織特異的ノックアウトマウス、初代培養細胞を用いた。

4. 研究成果

非肥満マウスでは、食後に interleukin (IL)-10 の門脈内濃度が上昇し、抗生剤の経口投与により腸内細菌を殺菌したマウスではこの濃度上昇が抑制された。初代培養肝細胞において生理的濃度のインスリン単独では肝糖新生遺伝子が抑制されず、IL-10 との共刺激、またインスリンと LPS で刺激したマクロファージの培養上清の添加では抑制された。IL-10 欠損マウス由来のマクロファージの培養上清ではこのような糖新生遺伝子発現の抑制は見られず、IL-10 依存的なメカニズムであると考えられた。また IL-10 受容体に対する shRNA をコードしたアデノウイルスを感染させると、摂食による糖新生遺伝子発現の抑制が障害されたことから、IL-10 シグナルが肝臓での食後糖代謝調節に重要と考えられた。IL-10 はマクロファージで LPS とインスリンの共刺激により短時間で強力に誘導され、この反応は TLR-4 の機能が低下した C3H/HeJ マウスやインスリン受容体欠損マウスのマクロファージで低下していた。さらに、C3H/HeJ マウスから骨髄移植後のマウスや骨髄系細胞特異的インスリン受容体欠損マウスでは随時血糖が高値となり食後の糖新生遺伝子発現抑制が障害されたことから、骨髄系細胞への LPS とインスリンのシグナルが食後血糖調節に重要と考えられた。骨髄系細胞特異的 Akt1/Akt2 欠損マウスのマクロファージではインスリン、LPS による IL-10 発現は減弱し、食後の糖新生遺伝子発現抑制が障害された。Akt により抑制され mTOR を抑制する TSC2 が Akt1/Akt2 と同時に骨髄系細胞特異的に欠損したマウスではマクロファージの mTOR が活性化され、コントロールと同等の摂食後反応が見られたことから、マクロファージの Akt-mTOR シグナルが食後血糖調節に重要と考えられた。高脂肪食を摂取し肥満したマウスでは内臓脂肪組織マクロファージの IL-10 発現が低下しており、食後の

糖新生遺伝子発現が抑制されなかったが、アデノウイルスを用いて IL-10 を強制発現すると食後血糖は低下し、肝糖新生遺伝子発現は抑制された。免疫細胞由来の IL-10 の役割を検討するために IL-10 欠損マウスから野生型マウスへ骨髄移植を行うと、IL-10 欠損マウスで過去に報告されたように体重が減少し全身のインスリン感受性は亢進したが、随時摂食でピルビン酸負荷時の糖産生を評価すると両群で差がなく、IL-10 が食後の糖新生を抑制することを支持する結果と考えられた。これらの結果から免疫細胞由来の IL-10 発現には正常な体重を維持する役割と、食後の Akt-mTOR 依存的な発現増加により糖新生を正常に抑制する役割があると考えられた。今回の検討により免疫機能に注目した新規肥満治療を考える際には、肥満による破綻に抵抗できる免疫細胞を樹立するなどシグナルへの応答性を含めて回復する方法が必要であると考えられる。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Gotaro Toda, Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki, and Kohjiro Ueki	4. 巻 2
2. 論文標題 Preparation and culture of bone marrow-derived macrophages from mice for functional analysis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 100246
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.xpro.2020.100246	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 -

1. 著者名 Gotaro Toda, Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki, Kohjiro Ueki et al.	4. 巻 79
2. 論文標題 Insulin and lipopolysaccharide mediated signaling in adipose tissue macrophages regulates postprandial glycemia through Akt-mTOR activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 43-53.e44
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.molcel.2020.04.033	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5件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Gotaro Toda
2. 発表標題 Immune Regulation of Postprandial Glycemia and Whole-Body Insulin Sensitivity through Myeloid Production of IL-10,
3. 学会等名 80th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Gotaro Toda
2. 発表標題 Immune regulation of metabolic processes through myeloid production of IL-10.
3. 学会等名 Asia-Oceania Conference on Obesity (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸田郷太郎
2. 発表標題 骨髄系細胞でのIL-10 産生による代謝調節メカニズム
3. 学会等名 第41回日本肥満学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸田郷太郎
2. 発表標題 免疫による食後血糖調節機構の検討
3. 学会等名 日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戸田郷太郎
2. 発表標題 Lipopolysaccharide and insulin in the hepatic-portal system regulate postprandial gluconeogenesis through production of IL-10 in macrophages
3. 学会等名 Liver Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 戸田郷太郎、山内敏正、植木浩二郎	4. 発行年 2021年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 5
3. 書名 臨床免疫・アレルギー科	

1. 著者名 戸田郷太郎、植木浩二郎、門脇孝、山内敏正	4. 発行年 2021年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 5
3. 書名 糖尿病学2021	

1. 著者名 戸田郷太郎、植木浩二郎、山内敏正	4. 発行年 2021年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 5
3. 書名 糖尿病・内分泌代謝科	

1. 著者名 戸田郷太郎、山内敏正、植木浩二郎	4. 発行年 2021年
2. 出版社 JBA	5. 総ページ数 5
3. 書名 バイオサイエンスとインダストリー	

〔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
---------	---------