

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09301

研究課題名(和文) 脂肪細胞における脂質受容体を介した病原体脂質の解毒に関する研究

研究課題名(英文) Sequestration of pathogen lipid by lipoprotein receptor in adipocytes

研究代表者

島田 忠長 (Shimada, Tadanaga)

千葉大学・大学院医学研究院・講師

研究者番号：40436423

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ラット由来の白色脂肪細胞及び褐色脂肪細胞にlipopolysaccharide (LPS)を添加し、Very low density lipoprotein receptor (VLDLR)を介した病原体脂質の取り込み能を解析した。白色脂肪細胞に比して、褐色脂肪細胞ではLPSの取り込みはごくわずかであり、脂肪細胞の種類によってLPSの取り込みに違いがあることが判明した。

どの脂質が病原体脂質の解毒に深くかかわっているか検討するために、ヒトの敗血症患者検体において、敗血症の転帰とリポ蛋白・アポ蛋白の関連を調べた。その結果、病院死亡にはHDL、Apo A2が関連していることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の実験結果から、褐色脂肪細胞はLPSの取り込み能がほぼ認められず、白色脂肪細胞ではLPSの取り込みが認められ、褐色脂肪と白色脂肪による違いは明確であると言える。現在、褐色脂肪とは白色脂肪におけるLPSの取り込み能に違いがあるという報告はないことから、今回の実験結果は新たな知見となる可能性が示唆された。

ヒト検体においてはVLDLではなくHDL、Apo A2が敗血症の転帰と関連していた。病原体脂質が脂質受容体を介して代謝される過程や経路に関しては不明な点が多い。HDLは病原体脂質の輸送にかかわるとされているが、れまでにアポ蛋白に注目した報告はなく、新たな知見といえる。

研究成果の概要(英文)：Lipopolysaccharide (LPS) was added to white and brown adipocytes from rats and the ability to take up pathogenic lipids with the Very low density lipoprotein receptor (VLDLR) was analyzed. It was found that LPS uptake was negligible in brown adipocytes compared to white adipocytes, indicating that LPS uptake differed between adipocyte types.

To examine which lipids are closely involved in sequestration of pathogen lipids, the association between sepsis outcome and lipoproteins/apoproteins was examined in patients with sepsis. The results showed that HDL and Apo A2 were associated with hospital mortality.

研究分野：救急集中治療医学

キーワード：白色脂肪細胞 褐色脂肪細胞 病原体脂質 HDL Apo A2

1. 研究開始当初の背景

先行実験ではマウスの生体脂肪組織から脂肪細胞を分離し、分離した脂肪細胞に LPS を添加し、VLDLR を介した LPS の取り込み能を検討している。この実験において、皮下脂肪細胞と内臓脂肪細胞では LPS の取り込み能に差が認められた (未発表)。そこで生体内の脂肪組織は褐色脂肪細胞と白色脂肪細胞が混在していると想定されていることから、当初、皮下脂肪と内臓脂肪において、褐色脂肪細胞と白色脂肪細胞の割合の差が、LPS の取り込み能の差につながっていると仮説をした。

2. 研究の目的

脂肪細胞における病原体脂質の脂質受容体を介した解毒作用に関して脂肪細胞の種類による差を明らかとする。

3. 研究の方法

ラット由来の白色脂肪細胞及び褐色脂肪細胞に lipopolysaccharide (LPS) を添加し、VLDLR を介した病原体脂質の取り込み能を、フローサイトメトリー法で解析した。次に Western blot 法で VLDL 発現を確認した。

ヒト臨床検体において、ICU 入室時の脂質 (LDL, HDL, VLDL, T-cho, TG) とアポ蛋白 (Apo A1, A2, B, C2, C3, E) を測定し、転帰との関連を検討した。

4. 研究成果

ラット由来の白色脂肪細胞及び褐色脂肪細胞に lipopolysaccharide (LPS) を添加し、VLDLR を介した病原体脂質の取り込み能を、フローサイトメトリー法で解析した。皮下脂肪由来の白色脂肪細胞に比して、褐色脂肪細胞では LPS の取り込みはごくわずかであり、脂肪細胞の種類によって LPS の取り込みに違いがあることが判明した。

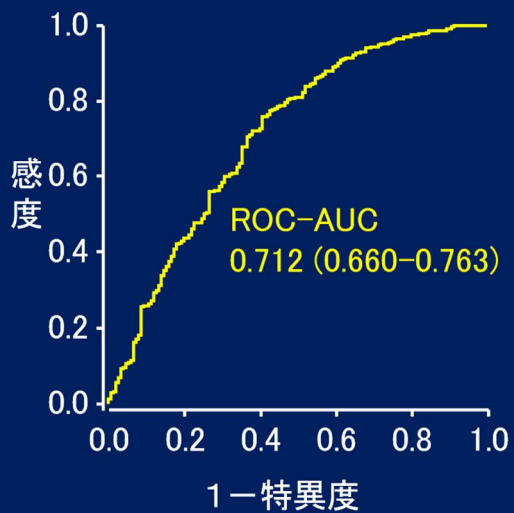
次に Western blot 法で VLDL 発現を確認したものの、PCSK9 投与による VLDLR の発現低下が認められなかった。今回の実験結果から、褐色脂肪細胞は LPS の取り込み能がほぼ認められず、皮下脂肪由来・内臓脂肪由来の白色脂肪細胞では LPS の取り込みが認められた。その為、先行実験との違いが生じているものの、褐色脂肪と白色脂肪による違いは明確であると言える。一方で、VLDLR の違いはなく、LPS の取り込みが VLDLR 以外の経路による可能性も示唆された。

病原体脂質の脂質受容体を介した代謝では、HDL をはじめとした血液中の脂質とともに病原体脂質が輸送される。血中のリポ蛋白は大きさにより大別されており、同じ脂質でも内部の構成成分であるアポ蛋白等の含有量が異なる。これまでに、その構成成分であるアポ蛋白に焦点を当てた検討はほとんど認められない。そこで、ヒト検体において、敗血症患者の転帰とリポ蛋白・アポ蛋白の関係を検討した。病院死亡にかかわる因子を多変量ロジスティック回帰解析にて抽出したところ、Apo A2 が検出された。Apo A2 を除いた検討では HDL が抽出された。

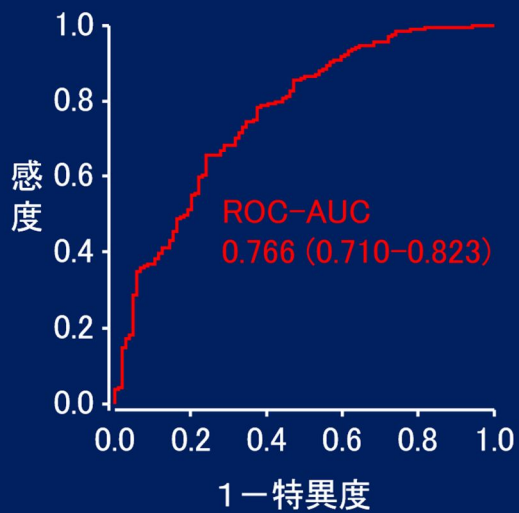
予測能解析 ROC-AUC

- 病院生存に関わる因子 -

敗血症



敗血症性ショック



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 島田 忠長、大島 拓、服部 憲幸、大綱 毅彦、富田 啓介、砂原 聡、高橋 希、中田 孝明
2. 発表標題 敗血症ショックにおけるリポ蛋白・アポ蛋白と予後との関連
3. 学会等名 第50回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2024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
研究分担者	中田 孝明 (Nakada Takaaki) (20375794)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	

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
---------	---------