

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：13201

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16338

研究課題名（和文）M2マクロファージの除去によるインスリン抵抗性改善薬の開発

研究課題名（英文）Development of drugs to improve insulin sensitivity by regulating M2 macrophages

研究代表者

五十嵐 喜子（Igarashi, Yoshiko）

富山大学・学術研究部医学系・特別研究員

研究者番号：30837688

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000 円

研究成果の概要（和文）：脂肪組織に在住するマクロファージは脂肪細胞の機能を調節する作用を有する。近年の研究では M2 マクロファージは前駆脂肪細胞の増殖と分化を亢進し、新規の健全な脂肪細胞を形成することで耐糖能やインスリン抵抗性の改善を起こすことが明らかとなっている。本研究では M2 マクロファージの増殖能を制御し、M2 マクロファージによる脂肪細胞の分化や増殖がどのように調節されているのかを検証するためのトランスジェニックマウスを作製した。今後はこのマウスを用いて脂肪細胞増殖のメカニズムを解明する。また、本研究により M2 マクロファージを制御することで、インスリン抵抗性を改善させることの出来る薬剤の開発を進めることが出来た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、これまで明らかとなっていなかった脂肪細胞の分化や増殖のメカニズムを明らかとするための動物が入手できたことから、今後は肥満の脂肪組織で、病態が進行する仕組みに対する理解が深まることが期待できる。また、M2 マクロファージを介した、新規の糖尿病治療薬の開発についても、これまでの治療薬では治療出来ない難治性の糖尿病について効果が見られることも期待される。

研究成果の概要（英文）：Adipose tissue-resident macrophages are the major regulators of adipocyte functions through many secretory factors. Previous reports showed that depletion of M2 macrophages promotes the proliferation of adipocyte progenitors and enhances their differentiation, contributing to the healthy expansion of adipose tissue, thus improving glucose metabolism and insulin sensitivity.

In the current study, transgenic mice were generated to examine how the proliferation of M2 macrophages regulates adipocyte progenitors' fate and their differentiation into newly generated healthy adipocytes, ultimately regulating insulin sensitivity. Furthermore, these mice will be used to elucidate the molecular mechanisms of adipocyte progenitors' proliferation. This study will also be a strategy for the development of drugs that can ameliorate insulin resistance by regulating M2 macrophages.

研究分野：代謝

キーワード：M2マクロファージ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脂肪組織に在住するマクロファージは脂肪細胞の機能を調節する作用を有する。これまで、M2 マクロファージは非肥満時に抗炎症性のサイトカインを放出し、インスリン感受性の維持に関与すると考えられてきた。しかし、最近の研究では M2 マクロファージは前駆脂肪細胞の増殖と分化に直接働きかけ、インスリン感受性を制御することが明らかとなった。本研究では、M2 マクロファージの増殖能を制御することで、細胞の分化はどのように調節されるのかを検証し、M2 マクロファージ増殖の因子を明らかにする。また、これらの知見をもとに、従来の薬剤とは異なる新たなメカニズムを有する抗肥満・抗糖尿病薬の開発に着手する。

### 2. 研究の目的

我々は任意のタイミングで M2 マクロファージを除去できる CD206-DTR マウスを作製し、このマウスを用いて M2 マクロファージの除去が、細胞増殖を引き起こし、正常な脂肪細胞を増加させることで、肥満に伴うインスリン抵抗性を改善させることを明らかにした。本研究では、M2 マクロファージの増殖能と細胞の増殖の関係を確認するため、M2 マクロファージを任意のタイミングで増加・減少させるマウスをそれぞれ独自に作製して、これらの遺伝子改変マウスを用いて M2 マクロファージの増殖のメカニズムを検討し、現在世界的にも混沌としている肥満とマクロファージの関係を明らかにする。また、この代謝学と免疫学を融合した学問領域から新たな機序を有する抗糖尿病薬の作製を目的として研究を行う。

### 3. 研究の方法

M2 マクロファージの増殖能が細胞の分化にどのような影響を与えるのかを解明するため、M2 マクロファージを任意のタイミングで減少させるマウスや増加させるマウスを作製する。M2 マクロファージを任意のタイミングで増加させる CD206CreERT2×p27f/f マウスは CD206CreERT2 マウスと p27f/f マウスを交配して得る。一方、M2 マクロファージを任意のタイミングで減少させるマウスは Rosa26 領域に遺伝子導入を行い作製する。これらのマウスが得られた後はジェノタイプの確認を行い、タンパクの発現を確認し、M2 マクロファージの増殖能と脂肪細胞分化の関係性を明らかにする。また、M2 マクロファージを調節することによって耐糖能の改善やインスリン抵抗性の改善を目指す薬剤の作製については、8 週齢から 12 週間高脂肪食を負荷した、野生型の肥満 2 型糖尿病モデルマウスにこの薬剤を投与し、糖負荷試験やインスリン負荷試験を行い、耐糖能の改善やインスリン抵抗性の改善などを評価する。

### 4. 研究成果

マウスの作製については目的のマウスが得られたことを確認し、現在、解析を行っている段階である。

M2 マクロファージの調節により耐糖能の改善やインスリン抵抗性の改善を目指す薬剤については、2 型糖尿病モデルマウスに作製した薬剤を投与した結果、M2 マクロファージの減少と耐糖能やインスリン抵抗性の減少も確認出来た (図 1)。

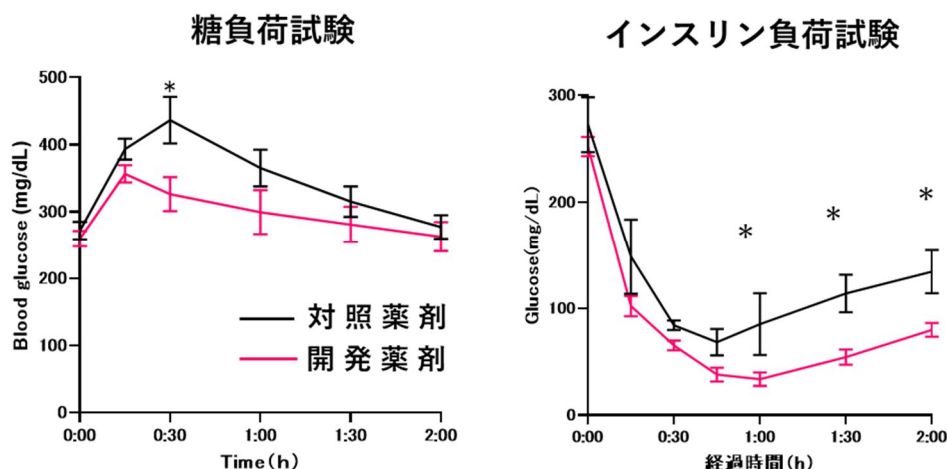


図 1 作製薬剤が耐糖能・インスリン抵抗性に与える影響

さらに、薬剤を投与したモデルマウスでは小型の脂肪細胞が増加していた( 図 2 )ことから、我々の研究室で以前報告した M2 マクロファージから放出される TGF- $\beta$ 1 の細胞の分化や増殖を抑制する作用が M2 マクロファージの除去によって抑制され、脂肪細胞の分化や増殖が亢進し、健全な小型の脂肪細胞が血中の糖を回収したものと考えられた。

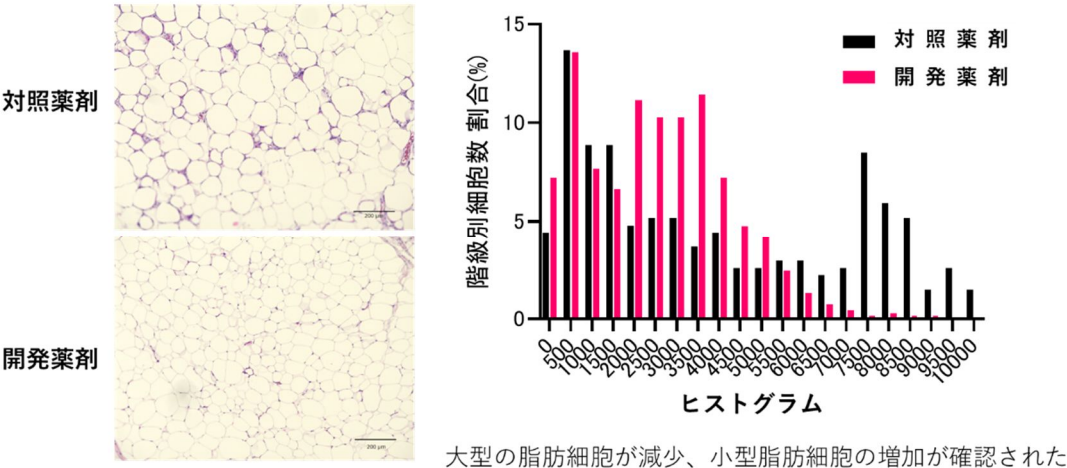


図 2 作製薬剤の投与後、小型の脂肪細胞が増加する

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 抗CD206抗体およびその用途	発明者 戸邊 一之、小澤龍彦、森寿、吉田知之、五十嵐喜子	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-084874	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

〔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
---------	---------