

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22790690

研究課題名(和文) 脂肪組織機能異常とメタボリックシンドロームの分子メカニズムの解明

研究課題名(英文) Analysis the molecular mechanism between adipose tissue dysfunction and metabolic syndrome

研究代表者 松本 佐保姫 (MATSUMOTO SAHOHIME)

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：80570184

研究成果の概要(和文)：肥満における脂肪組織の炎症が脂肪組織機能異常を引き起こし、ひいてはメタボリックシンドロームの発症基盤になっていると考えられるが、それらのメカニズムにはまだ多く不明な点が残されている。一方で、肥満、すなわち脂肪組織の増大は、脂肪細胞の肥大化(hypertrophy)と、脂肪細胞数の増加(hyperplasia)の2つがリンクして起きる現象である。脂肪細胞数の増加は脂肪幹細胞が増殖分化することによって新たな脂肪細胞が作られる現象と考えられる。肥大化した脂肪組織から様々な炎症性サイトカインが分泌され、全身性の炎症が惹起される可能性が示唆されているが、肥満症において、脂肪細胞肥大と脂肪細胞の増殖分化がどのように関わり合い、脂肪組織炎症、ひいては機能異常を来しているのかに関しては、まったく知見が得られていない。今までの検討により、DNA修復タンパクRad51は脂肪細胞分化と協調する細胞分裂(mitotic clonal expansion)を正に制御して脂肪細胞の増殖・分化を促進する。脂肪組織において、Rad51は脂肪幹細胞で強く発現し、*Rad51*<sup>+/-</sup>マウスの脂肪組織をフローサイトメトリーで解析すると、野生型に比べて脂肪幹細胞の数が少なく、増殖・分化能も低下していた。さらに、*Rad51*<sup>+/-</sup>マウスに高脂肪食を負荷すると、野生型と同様に脂肪細胞の肥大は惹起されるが、脂肪細胞新生が著明に抑制されていた。加えて、*Rad51*<sup>+/-</sup>マウスでは肥満した脂肪組織へのマクロファージ浸潤が著しく抑制され、炎症性サイトカインの発現も低下していた。これらの結果から、脂肪幹細胞の増殖と分化が、脂肪組織炎症の惹起に必須である可能性が示された。さらなる詳細な検討により、脂肪幹細胞は高脂肪食負荷などの肥満刺激が加わって急速に増殖分化すると、炎症性サイトカインを強く発現する細胞へと変異していく可能性が示唆された。即ち、我々の今までの研究により、脂肪幹細胞増殖分化が、脂肪組織の炎症を惹起しているというまったく新しいメカニズムの存在が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：

Metabolic syndrome is a major risk factor for cardiovascular and metabolic diseases, and playing a central role in the development of metabolic syndrome and its clinical consequences is visceral obesity. Recent studies have shown that obesity induces chronic local inflammation in adipose tissue, and that the complex interplay between adipocytes and immune cells are important for the development of adipose tissue inflammation and systemic metabolic abnormalities. However, it is still unclear how inflammatory processes are initiated in obese adipose tissue. Here, we report that a novel cell population derived from adipocyte progenitor cells triggers the early inflammatory processes in adipose tissue. We identified RAD51, a DNA repair and recombination factor, as essential for the cell cycle

progression that is coupled with adipocyte differentiation. Analysis of *Rad51*<sup>-/-</sup> mice and *in vitro* experiments demonstrated that *Rad51* is required for adipocyte hyperplasia induced by high-fat diet (HFD). Interestingly, *Rad51*<sup>-/-</sup> mice were protected from inflammation in obese visceral adipose tissue, suggesting that adipocyte hyperplasia and adipose inflammation may be linked. We found that during obesity in WT mice, Lin<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>Sca1<sup>mid</sup>CD24<sup>+</sup> cells were generated from adipocyte progenitor cells and triggered accumulation of monocytes/macrophages and inflammation in adipose tissue partly via the production of proinflammatory cytokines. Meanwhile, because development of Lin<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>Sca1<sup>mid</sup>CD24<sup>+</sup> cells by diet-induced obesity was suppressed in *Rad51*<sup>-/-</sup> mice, adipose tissue inflammation was subsequently not initiated. Our results clearly demonstrate that Lin<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>Sca1<sup>mid</sup>CD24<sup>+</sup> cells are the link between obesity and initiation of inflammation in adipose tissue.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：循環器内科学

キーワード：肥満、脂肪組織、動脈硬化、代謝異常、RAD51

### 1. 研究開始当初の背景

虚血性心臓病や脳梗塞をはじめとした動脈硬化性疾患は、悪性腫瘍と並んで我が国における主要な死亡原因であり、有病者数も年々増加傾向にある。その一つの背景として、過食と運動不足による肥満の急速な増加が挙げられる。脂肪組織は、単に脂質を蓄積する臓器ではなく、活発な内分泌臓器としてアディポカインと呼ばれる多様な生理活性物質を産出する。肥満、特に内臓脂肪の肥満は、脂肪組織の機能異常とそれに伴うアディポカインと遊離脂肪酸の分泌異常をもたらし、全身的な臓器機能障害を呈するメタボリックシンドロームを引き起こす(*Cell Metab* 2007, 6, 159-161)。さらにメタボリックシンド

ロームは動脈硬化性疾患の重大なリスクとなる。従って、肥満にともなう脂肪組織機能異常の分子機構を解明することは、動脈硬化性疾患の発症分子機構を理解し、新たな治療戦略を開発する上で極めて重要である。

### 2. 研究の目的

本研究計画は、DNA二本鎖切断修復関連因子であるRAD51に着目して、内臓脂肪組織の肥満と炎症の分子機構を明らかにすることを目的とする。そのため、RAD51による脂肪細胞分化の制御機構の解明と、脂肪細胞分化が脂肪組織炎症を惹起する分子機序を明らかにする。また、RAD51機能の修飾により脂肪組織炎症を抑制できるかどうかを検討し、

新しい治療戦略の可能性を探る。

### 3. 研究の方法

用を解析し、RAD51 の分子機能を明確にする。もし、特有の遺伝子群に集積する場合には、それら遺伝子のクロマチン領域を開く可能性の検討を行う。具体的には、ヒストン修飾から、ヘテロクロマチン領域からユークロマチン領域へのクロマチンリモデリング、あるいは、ユークロマチン内でも閉じたクロマチンを開く作用があるかどうかをクロマチン免疫沈降法で解析する。同時に、RAD51 の *in vivo* における病態生理的な機能を解析する。RAD51 ヘテロノックアウトマウスは高脂肪食負荷によるインスリン抵抗性の改善がみられ、脂肪組織の炎症細胞浸潤が著明に抑制されている。すなわち、RAD51 によって制御される脂肪細胞分化機構が、脂肪組織炎症の誘導に関連していることが強く示唆される。そこで、RAD51 ヘテロノックアウトマウスにおける炎症抑制の分子機構を明らかとする。高脂肪食によって誘導される炎症細胞浸潤について、フローサイトメトリーによって詳細に検討する。

### 4. 研究成果

今までの研究により、肥大化した脂肪組織から様々な炎症性サイトカインが分泌され、全身性の炎症が惹起される可能性が示唆されているが、肥満症において、脂肪細胞肥大と脂肪細胞の増殖分化がどのように関わり合い、脂肪組織炎症、ひいては機能異常を来しているのかに関しては、まったく知見が得られていない。我々は脂肪分化を指標とするハイスループットスクリーニング法を開発し、DNA修復遺伝子Rad51 が脂肪細胞増殖・分化に必須であることを見出した。Rad51 は脂肪細胞分化と協調する細胞分裂(mitotic clonal

expansion)を正に制御して脂肪細胞の増殖・分化を促進する。脂肪組織においては、Rad51 はLin<sup>-</sup>CD34<sup>+</sup>CD29<sup>+</sup>Sca1<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>脂肪幹細胞で強く発現し、Rad51<sup>+/-</sup>マウスの脂肪組織をフローサイトメトリーで解析すると、野生型に比べて脂肪幹細胞の数が少なく、増殖・分化能も低下していた。さらに、Rad51<sup>+/-</sup>マウスに高脂肪食を負荷すると、野生型と同様に脂肪細胞の肥大は惹起されるが、脂肪細胞新生が著明に抑制されていた加えて、Rad51<sup>+/-</sup>マウスでは肥満した脂肪組織へのマクロファージ浸潤が著しく抑制され、炎症性サイトカインの発現も低下していた。これらの結果から、脂肪幹細胞の増殖と分化が、脂肪組織炎症の惹起に必須である可能性が示された。肥満において、脂肪組織の増大が起きる際には、まず脂肪組織肥大が起きるが、それに続いて、脂肪幹細胞の増殖分化が起きる。我々のこれまでの研究により、脂肪幹細胞増殖分化が、脂肪組織の炎症を惹起しているというまったく新しいメカニズムの存在が明らかとなった(投稿準備中)。

### 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)

[学会発表] (計 16 件)

- ① 松本 佐保姫・真鍋 一郎・永井 良三, Adipocyte progenitor cell-derived proinflammatory cells link adipocyte hyperplasia and adipose inflammation in obesity, 第 76 回日本循環器内科学会, 2012 年 3 月 16 日~18 日, 福岡
- ② 松本 佐保姫・真鍋 一郎・永井 良三, Adipocyte progenitor-derived proinflammatory cells link adipocyte hyperplasia and adipose inflammation, 炎症・脂質代謝・メタボリサーチフォーラム, 2012

年1月28日 東京

- ③ 松本 佐保姫・真鍋 一郎・永井 良三, Adipocyte progenitor-derived proinflammatory cells link adipocyte hyperplasia and adipose inflammation, 第34回日本分子生物学会, 2011年12月13日~16日, 横浜
- ④ 松本 佐保姫・真鍋 一郎・永井 良三, Adipocyte progenitor-derived proinflammatory cells link adipocyte hyperplasia and adipose inflammation, AHA2011, 2011年11月12日~16日, Orlando, Florida, USA
- ⑤ 松本 佐保姫・真鍋 一郎・永井 良三, 脂肪幹細胞の増殖・分化と脂肪組織炎症は密接に関連する, 肥満学会, 2011年9月23日~24日, 兵庫県淡路市
- ⑥ 松本 佐保姫・真鍋 一郎・永井 良三, 脂肪前駆細胞の増殖・分化と脂肪組織炎症は密接に関連する, 糖尿病学会, 2011年5月19日~21日, 札幌
- ⑦ 松本 佐保姫・真鍋 一郎・永井 良三, DNA修復遺伝子Rad51は脂肪組織新生と脂肪組織炎症の新規鍵分子である, 日本分子生物学会, 2010年12月7日~12月10日, 神戸
- ⑧ 松本 佐保姫・真鍋 一郎・永井 良三, RAD51は前駆脂肪細胞の増殖・分化と脂肪組織炎症に必須である, 日本血管生物医学学会, 2010年12月1日~12月3日, 大阪
- ⑨ 松本 佐保姫・真鍋 一郎・永井 良三, Adipocyte differentiation would induce adipose tissue inflammation and systemic insulin resistance, AHA2011, 2010年11月13日~11月17日, Chicago
- ⑩ 松本 佐保姫・真鍋 一郎・永井 良三, DNA修復遺伝子Rad51は脂肪組織新生と脂肪組織炎症の新規鍵分子である, 肥満学会, 2010年10月1日~10月2日, 前橋
- ⑪ 松本 佐保姫・真鍋 一郎・永井 良三, Rad51 is a novel key regulator of adipocyte proliferation and adipose tissue inflammation, Cell symposia, 2010年9月26日~9月28日, Portugal, Lisboa
- ⑫ 松本 佐保姫・真鍋 一郎・永井 良三, Rad51 is a

novel key regulator of adipose tissue Proliferation and Inflammation, Symphony研究会, 2010年9月4日~9月5日, 東京

- ⑬ 松本 佐保姫・真鍋 一郎・永井 良三, Rad51 is a novel key regulator of adipose tissue proliferation and systemic chronic inflammation, ICI2010, 2010年8月22日~27日, 神戸
- ⑭ 松本 佐保姫・真鍋 一郎・永井 良三, RAD51 is a novel key regulator of adipose tissue dysfunction and inflammation, Keystone symposia, 2010年6月6日~11日, 京都
- ⑮ 松本 佐保姫・真鍋 一郎・永井 良三, DNA修復遺伝子RAD51は脂肪細胞新生と脂肪組織炎症の分子メカニズムを制御する新規鍵分子である, 糖尿病学会, 2010年5月27日~5月29日, 岡山
- ⑯ 松本 佐保姫・真鍋 一郎・永井 良三, Rad51 is a key regulator of adipose tissue Proliferation and Inflammation, 日本心血管内分泌代謝医学会, 2010年4月1日, 奈良

ホームページ等

<http://plaza.umin.ac.jp/manabe/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松本 佐保姫 (MATSUMOTO SAHOHIME)

東京大学・医学部付属病院・特任助教

研究者番号：80570184

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：80570184

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：