

## 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 5 月 15 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22790871

研究課題名（和文） 内臓脂肪リモデリング・インスリン抵抗性におけるヒト C 反応蛋白及び TACE の役割

研究課題名（英文） Role of human CRP and TACE in the Pathogenesis of Adipose Tissue Remodeling and Insulin Resistance

研究代表者

金子 英弘 (KANEKO HIDEHIRO)

慶應義塾大学・医学部・共同研究員

研究者番号：70468510

研究成果の概要（和文）：内臓脂肪リモデリング・インスリン抵抗性におけるヒト C 反応蛋白及（CRP）び TACE の役割に着目して本研究を行った。ヒト CRP を高発現させてマウスでは野生型マウスと比較し、高脂肪食投与による内臓脂肪リモデリング、インスリン抵抗性、脂肪肝が増悪し、TACE をアブレーションしたマウスでは高脂肪食投与による体重増加が抑制され、内臓脂肪リモデリング、インスリン抵抗性、脂肪肝も軽微であった。ヒト CRP 及び TACE が高脂肪食投与における内臓脂肪リモデリング、代謝異常において重要な役割を果たしていることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We aimed to clarify the role of human C-reactive protein (CRP) and TACE in the development of adipose tissue remodeling and metabolic disorders. Human CRP transgenic mice showed exacerbated adipose tissue remodeling, insulin resistance and hepatosteatosis under high-fat diet feeding. In contrast, TACE ablation mice prevented high-fat diet induced body weight gain, adipose tissue remodeling and metabolic disorders. These experiments might suggest the crucial role of human CRP and TACE in the pathogenesis of adipose tissue remodeling and metabolic disorders under high-fat diet feeding.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：内臓脂肪リモデリング、インスリン抵抗性、慢性炎症、C 反応蛋白

## 1. 研究開始当初の背景

食生活の欧米化に伴い我が国でも大きな社会問題となっているメタボリック症候群は、内臓脂肪におけるマクロファージを中心とした慢性炎症がその病態の主座をなし、この慢性炎症を契機としてインスリン抵抗性の亢進、脂肪肝の増悪が進む、動脈硬化の促進、心血管イベントという重大な転機につながる。

## 2. 研究の目的

内臓脂肪リモデリング及びインスリン抵抗性の病態におけるヒト C 反応蛋白及び TACE の役割を明らかにする。

## 3. 研究の方法

ヒト C 反応蛋白過剰発現マウス及び TACE の conditional knockout マウスに対して高脂肪食を投与し、野生型マウスと体重増加や内臓脂肪リモデリング、インスリン抵抗性、脂肪肝の程度などを比較する。

## 4. 研究成果

ヒト C 反応蛋白過剰発現マウス (CRPtg) においては野生型マウスと比較し、高脂肪食投与における体重増加は同等であったが、内臓脂肪における Mac-3+マクロファージ浸潤や炎症性サイトカイン (Emr1, MCP-1, TNF- $\alpha$ ) の発現は高度であり、慢性炎症の増悪が見られた。通常食投与ではあったインスリン抵抗性についても、高脂肪食投与では、野生型マウスと比較し、CRPtg で著名な増悪を認めた。また、野生型マウスと比較し、CRPtg では組

織学的スコア (NAFLD スコア)、肝臓中中性脂肪は有意差を持って高値であり、脂肪肝についても CRPtg で増悪していた。(Kaneko et al, Cardiovasc Res. 2011 Aug 1;91(3):546-55.)。また TACE を conditional に knock-out した遺伝子改変マウス (TACE KO) においては、高脂肪食投与における体重増加は野生型マウスと比較して抑制された。内臓脂肪における慢性炎症については、TACE KO では内臓脂肪肥大、Mac-3+マクロファージの浸潤は軽度であった。炎症性サイトカインである F4/80、MCP-1、TNF- $\alpha$  の発現も TACE KO では野生型マウスと比較し抑制されており、慢性炎症を中心とした内臓脂肪リモデリングが TACE のアブレーションによって予防されることが明らかとなった。また高脂肪食投与下でのインスリン抵抗性の増悪も TACE KO では軽度であった。同様に NAFLD スコアで評価した脂肪肝の程度も TACE KO では野生型マウスと比較して軽度で、肝臓中の TNF- $\alpha$  発現、中性脂肪貯留も TACE KO で抑制されていた。また TACE については高脂肪食投与マウスにおいて基礎代謝の測定を行ったが、野生型マウスと比較して、TACE KO では食事摂取量は多くなるものの、エネルギー代謝も著名に亢進しており、このことが高脂肪食負荷における体重増加、内臓脂肪リモデリング、代謝異常の予防をもたらしている可能性が示唆された。(Kaneko et al, Circ J. 2011 Sep 22;75(10):2482-90.)。今回の我々の研究は、メタボリック症候群における慢性炎症の役割について新たな知見をもたらすものである。CRP は従来、非特異的な炎症反応マーカーであり、CRP 高値の患者に心血管イベントが多いことは、慢性炎症と心血管イベントの関連を表すものであると考えられていた。もちろんこの考え方に異論は無いが、本研究は

同時に CRP 自体が慢性炎症を惹起して、高脂肪食投与に伴う内臓脂肪リモデリング、代謝異常に対して、病因として作用している可能性を示唆するものである。今後、更に研究が深まれば、CRP を標的とした治療法の可能性も期待される。

同様に内臓脂肪リモデリング、代謝異常における慢性炎症の key factor として TNF- $\alpha$  が重要な役割を果たしていることは以前から知られていた。しかし、TNF- $\alpha$  の調節機構については未だ明らかで無かった。本研究では TNF- $\alpha$  を細胞表面で shedding して、可溶性 TNF- $\alpha$  として生体内に送り出す役割を果たしている TACE をアブレーションすることで、高脂肪食投与による体重増加の抑制、内臓脂肪リモデリングの抑制、インスリン抵抗性や脂肪肝などの代謝異常の改善をもたらされること、そのメカニズムとして基礎代謝の亢進が考えられることが明らかとなった。TACE は別名 ADAM(a disintegrin and metalloproteinase) -17 として TNF- $\alpha$  以外にも種々の成長因子、サイトカイン、サイトカイン受容体、接着因子の shedding にも関与していることが近年明らかとなっている。CRP と同様、TACE についても、今後、肥満や肥満に伴う代謝異常と言った病態における新たな治療標的としての可能性があり、更なる検証が待たれる。

## 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 )

[ 雑誌論文 ] ( 計 2 件 )

1. Kaneko H, Anzai T, Nagai T, Anzai A, Takahashi T, Mano M, Morimoto K, Maekawa Y, Itoh H, Yoshikawa T, Ogawa S, Fukuda K. Human C-reactive protein

exacerbates metabolic disorders in association with adipose tissue remodeling. *Cardiovasc Res*. 2011 Aug 1;91(3):546-55. 査読有

2. Kaneko H, Anzai T, Horiuchi K, Morimoto K, Anzai A, Nagai T, Maekawa Y, Itoh H, Yoshikawa T, Okada Y, Ogawa S, Fukuda K. Tumor necrosis factor  $\alpha$  converting enzyme inactivation ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance and altered energy homeostasis. *Circ J*. 2011 Sep 22;75(10):2482-90. 査読有

[ 学会発表 ] ( 計 2 件 )

1. Kaneko H, Anzai T, Takahashi T, Morimoto K, Maekawa Y, Itoh H, Yoshikawa T, Ogawa S, Fukuda K. Human C-reactive protein exacerbates obesity induced insulin resistance and hepatosteatosis associated with adipose tissue remodeling. *ESC CONGRESS 2010*. 29<sup>th</sup>, 28 August ~ 1 september, 2010. Stockholm, Sweden.
2. Kaneko H, Anzai T, Horiuchi K, Morimoto K, Itoh H, Okada Yasunori, Yoshikawa T, Ogawa S, Fukuda K. Temporal Systemic Deletion of Tumor Necrosis Factor - Converting Enzyme Prevents Development of High-Fat Diet-induced Insulin Resistance, Hepatosteatosis, Adipose Tissue Remodeling with Ameliorating Energy Expenditure. *American Heart*

*Association Scientific Sessions 2010.*  
16<sup>th</sup>, November 13 ~ 17, 2010. Chicago,  
IL, USA.

〔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〕

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

金子 英弘 (KANEKO HIDEHIRO)

慶應義塾大学・医学部・共同研究員

研究者番号：70468510