

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：2022～2023

課題番号：22K16423

研究課題名（和文）脂肪組織常在性マクロファージに着目した糖代謝・脂質代謝恒常性維持機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the Mechanisms for Maintaining Glucose and Lipid Metabolic Homeostasis with a Focus on Resident Macrophages in Adipose Tissue

研究代表者

西村 歩（Nishimura, Ayumi）

富山大学・学術研究部医学系・病院特別助教

研究者番号：20910459

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）：肥満にともなって炎症性のM1-likeマクロファージが脂肪組織に集積し、それにより脂肪組織の炎症が惹起される。一方で、M2-likeマクロファージは非肥満における主要な脂肪組織常在性マクロファージであることが知られている。しかし、肥満における脂肪組織常在性CD206陽性M2-likeマクロファージの機能については十分に理解されていない。脂肪組織常在性CD206+ M2-likeマクロファージが高脂肪食負荷に伴って、そのフェノタイプをどのように変化させるのかを評価した。さらに、脂肪組織常在性のCD206+ M2-likeマクロファージが脂質代謝にどのような影響を与えているのかを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は独自に作製した世界で我々だけが持つマウスモデルを用いて、脂肪組織常在性CD206陽性マクロファージが非肥満から肥満へと変化する過程においてどのような機能をもつのかを明らかにすることを目的として本研究を行った。その結果、CD206陽性マクロファージが脂質代謝を制御していると思われる結果が得られ、そのメカニズムの一部も明らかにすることができた。これまでCD206陽性マクロファージが脂質代謝に関連するという報告はない。この研究は脂質異常症などの代謝疾患に対する新たな治療法開発につながると考えられることから、学術的意義や社会的意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：With obesity, inflammatory M1-like macrophages accumulate in adipose tissue, leading to adipose tissue inflammation. In contrast, M2-like macrophages are known to be the predominant resident macrophages in lean adipose tissue. However, the function of CD206+ M2-like macrophages in obese adipose tissue is not well understood. We evaluated how the phenotype of resident CD206+ M2-like macrophages in adipose tissue changes in response to a high-fat diet. Furthermore, we elucidated the impact of resident CD206+ M2-like macrophages in adipose tissue on lipid metabolism.

研究分野：代謝・内分泌

キーワード：マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

肥満は様々な疾患の原因となり、インスリン抵抗性や糖尿病を引き起こすことが知られている。なぜ肥満がインスリン抵抗性の原因となるのかについて、これまでに様々な研究が重ねられてきた。TNF- α 、IL1、CCL2、IL6 など多くの炎症性サイトカインが肥満状態の脂肪組織で上昇していることが明らかになっており、これらがインスリン抵抗性の一因と言われている。内臓脂肪組織におけるインスリン抵抗性の発症機構はマクロファージの phenotype の変化で説明されてきた。

1905 年、メチニコフが組織内で異物を補足する細胞を貪食細胞と呼び、その中でも単球性の細胞をマクロファージと名付け、1983 年には IFN- γ がマクロファージに殺菌活性を与えるキーファクターとして発見された。1990 年に IL-4 や IL-13 の多い環境では、マクロファージが異物を貪食した際に起こる活性酸素などの放出が抑制され、炎症性サイトカインである IL-1 の発現も低下することが見出された。これらのマクロファージの特徴として CD206 が発現していることが明らかとなった。2000 年台に入ると、T 細胞における Th1/Th2 theory を真似てマクロファージを二極化してとらえる考え方が提唱され、M1/M2 マクロファージという概念が生まれた (Yan-Cun Liu et al. *Int J Biol Sci.* 2014; 10(5): 520-529, Mosmann TR et al. *Annual review of immunology.* 1989; 7:145-73, Biswas SK et al. *Nature immunology.* 2010;11:889-96, Abramson SL et al. *The Journal of immunology.* 1990;144:625-30, Stein M et al. *The Journal of experimental medicine.* 1992; 176: 287-92, Mosser DM et al. *Nature reviews immunology.* 2008; 8: 958-69, Biswas SK et al. *Nature immunology.* 2010; 11: 889-96.)

2008 年には Lumeng らが脂肪組織におけるマクロファージの極性スイッチ説を提唱した (Carey N. Lumeng, et al. *Diabetes.* 57: 3239-3246, 2008.)。肥満脂肪組織のマクロファージは炎症性の M1-like と抗炎症性の M2-like に分けられるという説である。CD11c を M1 マーカー、CD206 を M2 マーカーとして、M1-like マクロファージは炎症性で、M2-like マクロファージは抗炎症性であるということが報告されてきた (Tobe K, et al. *Diabetes.* 58: 2574-2582, 2009.)。さらに、CD11c+マクロファージを除去することで脂肪組織における炎症やインスリン抵抗性が改善するという報告もなされ、CD11c+マクロファージは炎症性マクロファージであるという捉え方が一般的となった (David Patsouris, et al. *Cell Metabolism* 8, 301-309, October 8, 2008)。

そしてこれらの炎症性 phenotype を示す CD11c+ M1-like マクロファージは、肥満にともなって CCR2 依存的に脂肪組織に誘導された単球が起源であるというのが定説である (Kanda H et al. *J. Clin. Invest.* 116:1494, 2006)。そして脂肪組織で増加した CD11c+ M1-like マクロファージが慢性炎症を惹起し、インスリン抵抗性の原因となる。

非肥満状態の脂肪組織常在性の CD206+ M2-like マクロファージに関してこれまでに、組織リモデリング、抗炎症作用、褐色化、脂肪委縮の抑制、線維化など様々な機能が報告されてきた (Mosser et al. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8(12): 958-69, Fischer-Posovszky et al. *Endocrinology.* 2011; 152(8): 3074-81, Odgaard et al. *Nature.* 2007; 447(7148): 1116-20, Olefsky et al. *Annue Rev Physiol.* 2010; 72: 219-46, Vats et al. *Cell Metab.* 2006; 4(1): 13-24, Glavan-Pena et al. *Front Immunol.* 2014; 5: 420, Qiu et al. *Cell.* 2014; 157(6): 1292-308, Lee et al. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016; 310(1): R55-65, Hui et al. *Cell Metab.* 2015; 22(2): 279-90, Satoh et al. *Nature.* 2013; 495(7442): 524-8, Spencer et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 299(6): E1016-27.)。また、我々の研究室では、CD206+ M2-like macrophage の役割として、TGF- β を介して Adipocyte progenitor の増殖を抑制することを見出した (Nawaz A, Tobe K, et al. *Nat Commun.* 8(1): 286, 2017.)。しかし、脂肪組織常在性の CD206+ M2-like マクロファージが肥満状態においてどのような機能を果たしているのかはこれまで研究が進んでいなかった。

2. 研究の目的

脂肪組織常在性の CD206+ M2-like マクロファージが肥満状態においてどのような機能を果たしているのかが不明であったため、脂肪組織常在性 CD206+ M2-like マクロファージは肥満時にどのような生理機能を果たすのかを見出すことをこの研究の目的とした。

具体的には、脂肪組織常在性 CD206+ M2-like マクロファージが高脂肪食負荷に伴って、そのフェノタイプを変化させるのかについて解明する。また、変化したマクロファージの特徴を明らかにする。さらに、脂肪組織常在性の CD206+ M2-like マクロファージが肥糖代謝や脂質代謝にどのような影響を与えているのかを解明する。

3. 研究の方法

我々の研究室が独自に開発した脂肪組織常在性 M2 マクロファージのマーカーである CD206

を蛍光標識可能なレポーターマウスを利用した。このマウスを利用することにより、非肥満の状態でも CD206 陽性マクロファージを蛍光標識することが可能である。非肥満の状態でも蛍光標識した脂肪組織常在性 M2 マクロファージが高脂肪食負荷（肥満状態）に伴ってどのように変化するのか、どのような働きをするのかを解析した。

4. 研究成果

マクロファージは脂肪組織の主要な免疫細胞であり、糖代謝をはじめとした様々な代謝疾患に関与することが報告されている。M2-like マクロファージは非肥満における主要な脂肪組織常在性マクロファージであることが知られている。一方で、肥満にもなって、炎症性の M1-like マクロファージが脂肪組織に集積し、それにより脂肪組織の炎症が惹起され、インスリン抵抗性を引き起こすことも報告されてきた。これらの M1-like マクロファージは肥満に伴って骨髄から誘導されると考えられている。しかし、肥満状態においても脂肪組織に M2-like マクロファージは存在している。肥満における M1-like マクロファージの生理的機能については研究されてきたが、これまで肥満における M2-like マクロファージの生理的機能については十分に理解されていなかった。そこで我々は独自に作製した世界で我々だけが持つマウスモデルを用いて、脂肪組織常在性 CD206 陽性マクロファージが非肥満から肥満へと変化する過程においてどのような機能をもつのかを明らかにすることを目的として本研究を行った。CD206 は M2-like マクロファージの良く知られたマーカーである。

脂肪組織常在性 CD206+ M2-like マクロファージにおいて、高脂肪食負荷に伴ってどのようなフェノタイプの変化が起こっているのかを広範に明らかにする目的で、Bulk RNA-seq を行った。その結果、CD206+ M2-like マクロファージが脂質代謝を制御していると思われる結果が得られ、そのメカニズムの一部も明らかにすることができた。また、脂質代謝以外にもいくつかのパスウェイの変化を認めた。

これまで CD206+ M2-like マクロファージが脂質代謝に関連するという報告はない。この研究は脂質異常症などの代謝疾患に対する新たな治療法開発につながると考えられることから、学術的意義や社会的意義は大きいと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tomonobu Kado, Ayumi Nishimura, Kazuyuki Tobe	4. 巻 15
2. 論文標題 History and future perspectives of adipose tissue macrophage biology	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphar.2024.1373182.	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西村 歩、角 朝信、渡邊 善之、Rahil Aslam、Bilal Muhammad、Nguyen Quynh Phuong、Memmona、五十嵐喜子、藤坂 志帆、戸邊 一之
2. 発表標題 肥満下におけるCD206陽性M2マクロファージ
3. 学会等名 第44 回日本肥満学会・第41回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 角 朝信、Allah Nawaz、Bilal Muhammad、西村 歩、渡邊 善之、Rahil Aslam、五十嵐 喜子、藤坂 志帆、戸邊 一之
2. 発表標題 Adipose tissue remodeling in obesity and muscle remodeling after injury
3. 学会等名 第66回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2023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
---------------------------	-----------------------	----

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