

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月 10日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2012

課題番号：24659450

研究課題名（和文）「生理的炎症」の概念の確立と機能的意義の解明

研究課題名（英文）Concept of Physiologic Inflammation and Its Functional Significance

研究代表者

小川 佳宏（OGAWA YOSHIHIRO）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：70291424

研究成果の概要（和文）：本研究では、妊娠マウスの脂肪組織では炎症性 M1 マクロファージが増加して遊離脂肪酸の放出が増加することによりインスリン抵抗性が誘導され（異化作用）、妊娠マウスは脂質をエネルギー源として、胎仔にグルコースを安定的に供給すると考えられた。即ち、妊娠期の一過性の生理的炎症が妊娠期の母体・胎児の生体恒常性維持に重要な機能的役割を有する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

The data of this study suggest that pro-inflammatory M1 macrophages infiltrated into adipose tissue of pregnant mice induce insulin resistance via increased adipocyte lipolysis, thereby resulting in stable supply of energy to fetus. Our data also suggest that transient and reversible physiologic inflammation of adipose tissue in pregnant mice plays an important role in homeostasis both dam and fetus.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内分泌学

キーワード：内分泌学

## 1. 研究開始当初の背景

1) 多くの慢性疾患の基盤病因として「慢性炎症」が注目されているが、健常人でも可逆的な軽度の炎症反応（生理的炎症）によって生体の恒常性が維持されている可能性があるが、生理的炎症の明確な分子機構や病的炎症との相違・連続性は不明である。

2) 我々は既に、肥満の脂肪組織では飽和脂肪酸が脂肪組織に浸潤するマクロファージに発現する病原体センサーTLR4を活性化し、これに由来する TNF $\alpha$  が脂肪細胞に脂肪分解・炎症性変化を誘導すること（脂肪組織リモデリング）、脂肪細胞とマクロファージの

パラクリン調節機構の破綻が炎症を慢性化することを明らかにしている。

3) 我々は既に、妊娠後期の母マウスの脂肪組織におけるマクロファージの浸潤と炎症性サイトカインの増加を報告している。

4) 妊娠マウスの脂肪組織における炎症性変化は可逆的であり、脂肪組織における生理的炎症の分子機構と機能的意義を検討する上で優れたモデルであると考えられる。

5) 以上より、妊娠マウスの脂肪組織における生理的炎症とエネルギー代謝の関連を検

討することにより、生理的炎症の概念の確立と個体レベルにおける機能的意義の解明を試みるに至った。

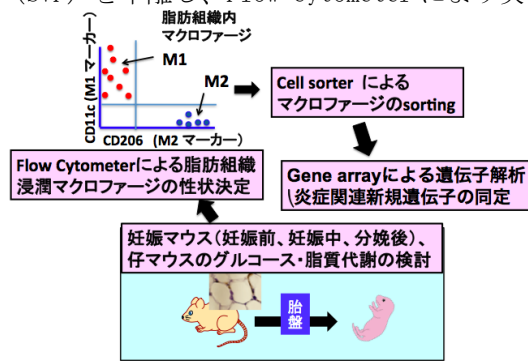
## 2. 研究の目的

- 1) 妊娠マウスの脂肪組織における炎症性変化をモデルとして生理的炎症の分子機構と個体レベルにおける機能的意義を解明する。
- 2) 妊娠マウスの脂肪組織における生理的炎症と母マウスあるいは仔マウスのエネルギー代謝の関連を解明する。

## 3. 研究の方法 (図 1)

- 1) 非妊娠 (NP)、妊娠 17.5 日 (7.5P)、分娩後 2.5 日 (2.5D) のマウスの脂肪組織を用いた検討 (図 1)

- ①皮下脂肪組織における脂肪細胞とマクロファージを染色して形態や数を検討する。
- ②脂肪組織から stromal vascular fraction (SVF) を単離し、Flow Cytometer により炎



症性マクロファージ (M1; CD11c<sup>+</sup>)、常在性非炎症性マクロファージ (M2; CD206<sup>+</sup>) の割合の経時変化を検討する。

- ③セルソーター法により単離した M1, M2 マクロファージを cDNA マイクロアレイ法により炎症関連遺伝子を中心に遺伝子発現プロファイルを検討する。

### 2) 母マウスと仔マウスのエネルギー代謝に関する検討

非妊娠、妊娠、分娩後のマウスの空腹時血糖、遊離脂肪酸、中性脂肪を測定し、エネルギー代謝の経時変化を検討する。

## 4. 研究成果

### 1) 脂肪組織に関する検討

①脂肪組織における脂肪細胞の形態の検討: 妊娠時に脂肪組織の重量は妊娠前に比較して有意に増加したが、脂肪細胞の大きさに有意差はなかった (図 2)。

②マクロファージの数の検討: 妊娠時に妊娠前に比較して有意に増加しており、分娩後には、妊娠前の状態に戻った (図 3)。

③マクロファージの極性に関する検討  
常在性の非炎症マクロファージ (M2; CD206 陽

性) の割合が妊娠時に著しく減少するが (全

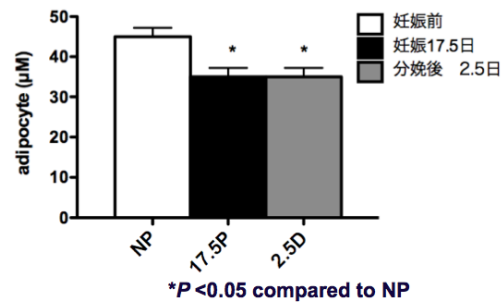


図2 脂肪組織における脂肪細胞サイズ

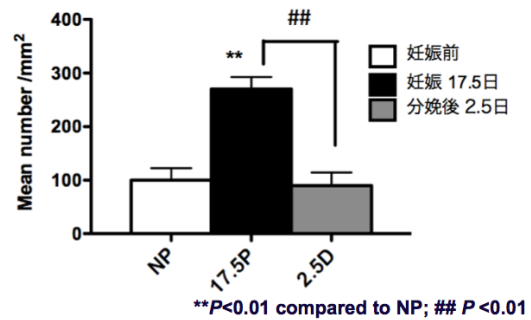


図3 脂肪組織におけるマクロファージ数

マクロファージのうち 35%→11%)、骨髄に由来すると考えられる炎症性マクロファージ (M1; CD11c 陽性) の割合が増加した (26%→70%)。

④脂肪組織における炎症関連遺伝子の発現に関する検討

マクロファージの遊走を制御するケモカイン MCP1、MCP1 のレセプターである CCR2 はいずれも妊娠前、妊娠中、妊娠後で有意差はなかった。炎症性サイトカイン TNF- $\alpha$  の発現は妊娠時に有意に増加した。常在性マクロファージに発現する CD206 の発現は、妊娠時には妊娠前の 1/2 に減少したが、D2.5 には妊娠前の発現量に戻った。炎症性マクロファージマーカーである CD11c は妊娠時に有意に上昇したが、分娩後は低下傾向が認められた。以上により、妊娠時には M1 マクロファージの上昇に伴って一過性の炎症反応が揺動されることが示唆された。

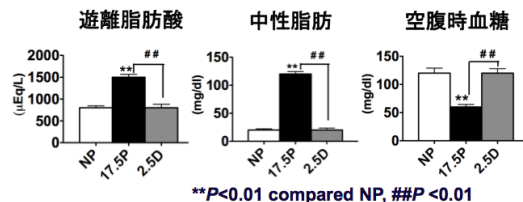


図4 空腹時の遊離脂肪酸、中性脂肪、血糖値

2) 妊娠期マウスのエネルギー代謝に関する検討 (図 4)

空腹時血糖は妊娠前 120mg/dl から妊娠後期 60mg/dm と著しく低下するが、分娩後には

120mg/dl と正常化した。遊離脂肪酸は妊娠前 800 mg/dl から妊娠後期 1500mg/dl と著しく上昇するが、出産後は正常値に戻り、妊娠後期の一時的なインスリン抵抗性が生じると考えられた。

#### 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 3 件)

(1) Watanabe Y, Nakamura T, Ishikawa S, Fujisaka S, Usui I, Tsuneyama K, Ichihara Y, Wada T, Hirata Y, Suganami T, Izaki H, Akira S, Miyake K, Kanayama HO, Shimabukuro M, Sata M, Sasaoka T, Ogawa Y, Tobe K, Takatsu K, Nagai Y. The Radioprotective 105/MD-1 complex contributes to diet-induced obesity and adipose tissue inflammation. **Diabetes** 61: 1199-1209, 2012.

(2) Satoh-Asahara N, Shimatsu A, Sasaki Y, Nakaoka H, Himeno A, Tochiya M, Kono S, Takaya T, Ono K, Wada H, Suganami T, Hasegawa K, Ogawa Y. Highly purified eicosapentaenoic acid increases interleukin-10 levels of peripheral blood monocytes in obese patients with dyslipidemia. **Diabetes Care** 35: 2631-2639, 2012.

(3) Suganami T, Tanaka M, Ogawa Y. Adipose tissue inflammation and ectopic lipid accumulation. **Endocr. J.** 59: 849-857, 2012.

[学会発表] (計 5 件)

(1) Ogawa Y: Chronic Inflammation and Ectopic Fat Accumulation in the Metabolic Syndrome: **The 2012 Spring Conference of the Korean Association of Immunologists**. Seoul, Korea (2012.4)

(2) Ogawa Y, Suganami T: Chronic Inflammation and Ectopic Fat Accumulation in the Metabolic Syndrome. **20<sup>th</sup> International Symposium on**

**Molecular Cell Biology of Macrophages 2012**. Tokyo (2012.6)

(3) Ogawa Y: Adipose Tissue Remodeling as Homeostatic Inflammation. **The 12<sup>th</sup> Biennial International Endotoxin & Innate Immunity Society (IEIS) meeting, The Homeostatic Inflammation International Symposium**. Tokyo (2012.10)

(4) Ogawa Y: Chronic Inflammation, A Molecular Basis Underlying the Metabolic Syndrome : **2012 Shanghai Symposium on Obesity & Diabetes**. Shanghai, China (2012.4)

(5) Suganami T, Ogawa Y: Adipose Tissue Inflammation and Ectopic Fat Accumulation. **2nd International Symposium for the Study of Obesity**. Kyoto (2012.10)

[図書] (計 1 件)

小川佳宏、ワニブックス、日本人だから知っておきたい「異所性脂肪」の恐怖、2012

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

<http://www.tmd.ac.jp/grad/cme/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小川 佳宏 (OGAWA YOSHIHIRO)  
東條医科歯科大学・大学院医歯学総合研究  
科・教授  
研究者番号：70291424

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：