

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790740

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) Identification of the molecular mechanisms in 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・助教

研究者番号：80570184

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：肥満は、脂肪細胞の肥大化と脂肪細胞数の増加が起きる現象と考えられる。肥大化した脂肪組織から分泌される炎症性サイトカインが全身の代謝異常を惹起することが示唆されているが、脂肪幹細胞の増殖分化と脂肪組織炎症がどのように関わっているかは、全く知見が得られていない。我々の研究により、脂肪幹細胞が増殖分化する過程で、一部が脂肪組織への炎症細胞の浸潤を促す細胞；APDP(adipocyte progenitor derived pro-inflammatory cells)に分化し、肥満症ではAPDPの数が増加するために脂肪組織炎症が惹起されるという、まったく新しいメカニズムが明らかとなった(投稿中)。

研究成果の概要(英文)：Obesity has become a global health and social burden. Obesity is known to induce inflammation within visceral adipose tissue, which contributes to the development of metabolic and cardiovascular disease. However, it remains unknown how adipose inflammation is initiated. In obesity, adipose tissue expands through both the hypertrophy and hyperplasia of adipocytes. We found that during adipocyte hyperplasia, adipocyte progenitors give rise to two cell populations: adipocytes and CD34+CD29+Sca-1intCD24+ adipocyte progenitor-derived proinflammatory (APDP) cells. While APDP cells appear to support angiogenesis that is tightly linked to adipogenesis, their transplantation into lean adipose tissue induced inflammation and systemic insulin resistance partly by producing proinflammatory cytokines and recruiting monocytes. Our results demonstrate that adipocyte hyperplasia triggers an inflammatory cascade through generation of APDP cells.

研究分野：内科系臨床医学

科研費の分科・細目：循環器内科

キーワード：脂肪組織機能異常 慢性炎症 肥満症 メタボリックシンドローム

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会に伴って、加齢とともに増加する虚血性心臓病や脳梗塞などの動脈硬化性疾患の有病率、死亡率は増加の一途をたどっている。動脈硬化は、耐糖能異常・高血圧・脂質代謝異常などの危険因子が重なり合うことによって発症することが知られており、動脈硬化性疾患の原因としてメタボリックシンドロームが注目されている。メタボリックシンドロームは、動脈硬化の危険因子が偶然に重なったものではなく、それらを結びつける共通の基盤が存在するという概念で、その基盤には肥満が存在する。近年の研究により、脂肪組織が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生することが明らかとなった。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という概念が提唱されている。しかし、肥満からメタボリックシンドロームにいたる発症機序には未知の部分が多く残されている。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

肥満は脂肪幹細胞の増殖分化と、脂肪細胞の肥大化によってもたらされる現象である。近年の多くの研究により、肥大化した脂肪細胞から悪玉のアディポカインが分泌され、脂肪組織機能異常・全身の代謝異常をもたらすことが明らかになってきた。しかしながら、脂肪組織への炎症細胞の浸潤は、脂肪細胞の肥大が起きるよりも早期から観察され、脂肪組織炎症の引き金となるものが何であるのかはいまだ未知である。そこで我々は、脂肪幹細胞の増殖分化に注目し、脂肪細胞増殖と脂

肪組織機能との関連についての検討を行った。その結果、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。本研究計画では、今までの研究によって明らかになってきたことを基に、脂肪幹細胞の増殖分化と、脂肪組織炎症・機能異常という新しい連関についての分子機構を解明することを目的とする。これらの検討により脂肪細胞分化を標的とした、肥満症に対する新しい治療戦略の分子標的を同定することが出来ると考える。

3. 研究の方法

申請者は、現在までの研究で、DNA 二本鎖切断修復関連因子である Rad51 を脂肪細胞分化・機能の鍵を担う新規分子として同定した。Rad51 は前駆脂肪細胞が脂肪細胞へと分化する際に起きる細胞増殖を制御することで、脂肪細胞の増殖分化に重要な役割を担っている。また、Rad51 ノックアウトマウスの解析より、脂肪細胞分化増殖と脂肪組織炎症が関連するという新しい概念を提唱した。しかしながら、その分子機構にはいまだ未知の部分が残されており、本研究においてはこれらの分子メカニズムを明確にする。まず Rad51 を中心とした脂肪細胞分化・増殖の分子機構の解析を行う。Rad51 が脂肪細胞の分化増殖にどのように関わっているのか、細胞周期とクロマチンリモデリングを制御する可能性から検討する。同時に、肥満症と脂肪細胞分化、脂肪組織炎症・機能異常連関の解明を行う。マウスに高脂肪食を付加すると、2週間という非常に初期の段階で脂肪細胞増殖が活発に起き、その後マクロファージを中心とした炎症細胞の浸潤が惹起される。Rad51 ヘテロノックアウトマウスではこの脂肪細胞増殖が抑制され、脂肪組織炎症が改善しており、肥満早期の脂肪組織を野生型マウスと Rad51 ヘテロノックアウトマウスとで比

較検討することにより、肥満早期に起きる現象の分子メカニズムを明らかにすることが出来ると考える。これらの検討により、肥満症のどのような病態が脂肪細胞分化、脂肪組織炎症を引き起こしているのか、その誘因および包括的なメカニズムについて明らかにすることが出来、肥満症と脂肪細胞分化、炎症、全身の代謝障害という連関を明確にする。

4. 研究成果

申請者の今までの研究により、脂肪幹細胞の増殖分化と脂肪組織炎症に関連があることが示唆されていた。本研究により、その炎症惹起メカニズム、特に細胞間ダイナミズムに関しての新しい知見を得られたと考えている。Rad51 を中心とした脂肪細胞分化・増殖の分子機構の解析。本研究により、DNA 修復蛋白として知られる Rad51 は、インスリンの刺激によって発現が増加し、脂肪幹細胞の clonal expansion を制御していることが明らかとなった。Chip 解析の結果により、Rad51 のプロモーター領域には定常状態では E2F が結合して転写に抑制的に働いているが、インスリンの刺激によって E2F が Rad51 のプロモーターから外れて、Rad51 の発現が増強する。脂肪幹細胞はインスリンの刺激によって増殖分化のスイッチが入ると考えられるが、その際に Rad51 の発現も増強し、脂肪幹細胞の増殖に促進的に働いていることが分かった。

肥満症と脂肪細胞分化、脂肪組織炎症・機能異常連関の解明。我々の今までの検討により、脂肪幹細胞の増殖が脂肪組織炎症と密接に関連していることが示唆された。そこで、GFP-Tg マウスから sorting した脂肪幹細胞を野生型マウスに移植すると、一部は脂肪細胞に分化するが、残りは脂肪幹細胞とよく似た表面マーカーの新しい細胞集団に変化していることが分かった(図 1)。この細胞集団は、Ccl2 を初めとする炎症性サイトカインを高

発現し、脂肪組織中に炎症性の単球を浸潤させる働きを持つ。我々はこの細胞を adipocyte progenitor derived proinflammatory cells(APDP 細胞)と名付けた。APDP 細胞は、高脂肪食負荷により肥満の非常に初期の段階で増殖することが分かり、脂肪組織炎症の引き金となっている可能性が明らかとなった。

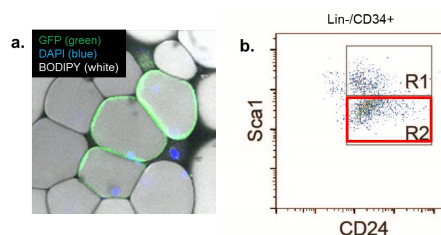


図 1: GFP-Tg マウスの脂肪幹細胞を野生型マウスに移植すると a. 一部は脂肪細胞へ分化し b. 残りは脂肪幹細胞(R1)と脂肪幹細胞に似た細胞集団(R2)へと分化する。

RNAsequence の結果からは、APDP 細胞はマクロファージとも、脂肪幹細胞とも異なる独立した発現プロファイルを有しており、炎症性サイトカインのみならず細胞接着因子や、創傷治癒因子などを高発現する細胞であることが明らかとなった。APDP 細胞は、肥満の初期の段階から、その数が増加し、炎症性単球を遊走し、結果として脂肪組織中への免疫細胞やマクロファージの遊走を促していると考えられ、脂肪組織炎症を惹起する細胞間ダイナミズムの初めの regulator として機能している可能性が示唆された。さらに、高脂肪食負荷によって生じる FFA (遊離脂肪酸) によって APDP 細胞の数が増加することが示された。さらに詳細な検討により、APDP 細胞は、脂肪組織中の adipo-angiogenic cell cluster (AA cluster) と呼ばれる脂肪細胞新生の場に局在し、Lectin を発現することが明らかとなった。AA cluster は脂肪細胞新生と血管新生の場と考えられ、APDP 細胞の生理的な役割として血管新生を促している可能性

を示唆する。そこで、我々は、マトリジェルを用いた tube formation assay を行い、APDP 細胞が単球の遊走を介して血管新生に重要な役割を果たしていることを明らかとした(図2)。

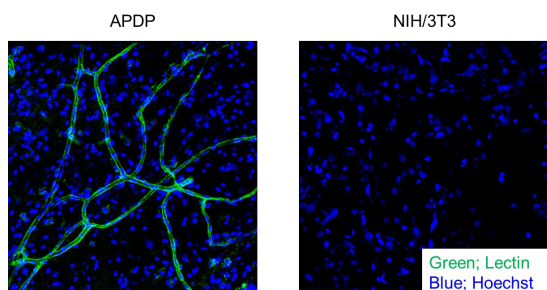


図2: APDP 細胞と NIH/3T3(NC)をマトリジェルと混ぜてマウスの皮下に移植し、tube formation assay を行った。APDP 細胞は明らかな血管新生を促している。

定常状態では、脂肪幹細胞の一部は APDP 細胞へと分化し、APDP 細胞は単球の遊走を介して血管新生を促し、新生脂肪細胞の周りに血管を呼び寄せているが、肥満によって脂肪細胞増殖が促進されると APDP 細胞の数が増えて、過剰にリクルートされた単球が炎症性マクロファージへと分化し、さらに炎症性マクロファージをリクルートするという悪循環に陥ると考えられた。

我々の今までの検討により、脂肪幹細胞が一部、炎症性サイトカインを高発現する APDP 細胞に変化し、APDP 細胞が炎症性単球の遊走を促し、結果として脂肪組織の炎症を惹起することが示された。さらに、DNA 修復蛋白である Rad51 が脂肪幹細胞の増殖、分化を制御していることが明らかとなった。Rad51 ヘテロノックアウトマウスは、脂肪幹細胞の増殖分化が抑制され、結果として APDP 細胞も数的に減少をし、脂肪組織の炎症が顕著に改善しているという表現型を示していた。

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2件)

The w-3 polyunsaturated fatty acid, eicosapentaenoic acid, attenuates abdominal aortic aneurysm development via suppression of tissue remodeling
Wang JH, Eguchi K, Matsumoto S et.al,
Plos One 2014, May 5;9(5)

Saturated fatty acid palmitate aggravates neointima formation by promoting smooth muscle phenotypic modulation

Shen H, Eguchi K, Kono N, Fujiu K, Matsumoto S et.al,
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013 Nov;33(11):2596-607

[学会発表](計11件)

松本 佐保姫, 真鍋 一郎, 小室 一成, 永井 良三, Adipocyte Progenitors derived New Cell Cluster Initiate Adipose Inflammation in Obesity, 日本循環器内科学会, 2014年3月21日~23日, 東京

松本 佐保姫, 真鍋 一郎, 永井 良三, 脂肪幹細胞由来の新規細胞集団の同定と病態生理学的役割の解明, 日本肥満学会, 2013年10月11日~12日, 東京

松本 佐保姫, Adipocyte Progenitors derived New Cell Cluster Initiate Adipose Inflammation in Obesity, 東京高血圧研究会, 2013年9月28日, 東京

松本 佐保姫, 真鍋 一郎, 永井 良三, Adipocyte Progenitors derived New Cell Cluster Initiate Adipose Inflammation in Obesity, Aegene conference, 2013年9月15日~20日, Greece

松本 佐保姫, 真鍋 一郎, 永井 良三,

Adipocyte Progenitors derived New Cell Cluster Initiate Adipose Inflammation in Obesity, Cell symposia, 2013 年 6 月 9 日 ~ 11 日, Canada

松本 佐保姫, 真鍋 一郎, 小室 一成, 永井 良三, Adipocyte Progenitors derived New Cell Cluster Initiate Adipose Inflammation in Obesity, 日本循環器内科学会, 2013 年 3 月 15 日 ~ 17 日, 横浜

松本 佐保姫, 真鍋 一郎, 永井 良三, Adipocyte progenitors initiate adipose inflammation in obesity, 血管生物医学会, 2012 年 12 月 5 日 ~ 7 日, 徳島

松本 佐保姫, 真鍋 一郎, 永井 良三, 小室 一成, Adipocyte progenitor-derived proinflammatory cells link adipocyte adipocyte hyperplasia and adipose tissue inflammation, AHA, 2012 年 11 月 5 日 ~ 8 日, LA, USA

松本 佐保姫, 真鍋 一郎, 永井 良三, Adipocyte progenitor cells regulate adipose tissue inflammation, 肥満学会, 2012 年 10 月 11 日 ~ 12 日, 京都

松本 佐保姫, 真鍋 一郎, 永井 良三, Adipocyte progenitor-derived proinflammatory cells link adipocyte adipocyte hyperplasia and adipose tissue inflammation, 動脈硬化学会, 2012 年 7 月 19 日 ~ 20 日, 福岡

松本 佐保姫, 真鍋 一郎, 永井 良三, Adipocyte progenitor-derived proinflammatory cells link adipocyte adipocyte hyperplasia and adipose tissue inflammation, Cell symposia, 2012 年 7 月 5 日 ~ 9 日, Belgium

[図書](計 1 件)

Stromal vascular cells

Matsumoto S and Manabe I, Angiogenesis in Adipose Tissue. Springer 2013 Chapter : 41-52

[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 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://plaza.umin.ac.jp/manabe/index.htm>

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:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: