

## 第4回 北陸銀行若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名	所属・職名		助成金額
太田 嗣人	脳・肝インターフェースメディシン研究センター (旧フロンティアサイエンス機構)・准教授		90万円
研究課題名	新規ケモカインシステムによるインスリン抵抗性の制御機構解明		
研究の概要	<p>[研究開始当初の背景, 研究の目的, 研究の方法等について記入]</p> <p>肥満を背景とする代謝疾患に共通する病態である「炎症」の誘導と維持において、マクロファージは重要な役割を果たしている。本研究では代謝臓器へのマクロファージの浸潤を制御し、それに伴う炎症とインスリン抵抗性の発症に密接に関連する分子としてケモカインとその受容体の機能を明らかにする。本研究では、炎症とインスリン抵抗性をリンクする新たなケモカイン受容体として CCR5 の役割を CCR5 欠損マウスを用いて解析する。マクロファージ等の炎症細胞浸潤を標的としたメタボリック症候群や2型糖尿病の新規治療薬として臨床応用へ展開する研究基盤の確立を最終目標とする。</p>		
研究の成果	<p>野生型マウス (WT) に比し、高脂肪食により肥満を誘導した DIO マウスの精巣上体脂肪ではマクロファージの浸潤に先行して、15 週齢よりケモカイン受容体 CCR5 とそのリガンド (MIP-1<math>\alpha</math>, MIP-1<math>\beta</math>, RANTES, MCP-2) の遺伝子発現が増加した。免疫蛍光二重染色では crown-like structure を構成する脂肪組織マクロファージ (ATM) に一致して CCR5 陽性シグナルを認めた。さらにフローサイトメトリー解析から、DIO マウスの脂肪組織における CCR5+ATM 細胞数は WT に比較しおよそ 12 倍に著明に増加していた。以上より、肥満により脂肪組織では CCR5+ATM の浸潤・集積が増加することが明らかとなった。</p> <p>次に、肥満・インスリン抵抗性における CCR5 の役割を検討するため、CCR5<math>^{-/-}</math>マウスに対し、高脂肪食により肥満を誘導し、CCR5<math>^{-/-}</math>マウスの代謝表現型を解析した。高脂肪食を摂取した CCR5<math>^{-/-}</math>マウスは体重推移と脂肪組織重量は対照と同等であったが、インスリン抵抗性、耐糖能異常、脂肪肝の発症に抵抗性を示した。CCR5<math>^{-/-}</math>マウスの脂肪組織ではフローサイトメトリーによる免疫学的解析から、ATM の総数は減少し、中でも炎症惹起生 M1 ATM が減少していた。一方、炎症抑制性 M2 ATM は増加し、その結果、ATM は M2 有意となっていた。CCR5 欠損によるインスリン抵抗性の改善において、ATM の量の変化のみならず質的な変化、つまり M1 から M2 へとダイナミックな ATM の表現型シフトが寄与していることが明らかとなった。</p>		
研究成果発表状況	<p>[雑誌論文, 学会発表, 図書, 新聞掲載, 研究に関連して作成した Web ページ等について記入]</p> <p>Kitade H, Sawamoto K, Nagashimada M, Inoue H, Yamamoto Y, Sai Y, Takamura T, Yamamoto H, Miyamoto K, Ginsberg HN, Mukaida N, Kaneko S, <b>Ota T</b>: CCR5 plays a critical role in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance by regulating both macrophage recruitment and M1/M2 status. <i>Diabetes</i> 61:1680-90, 2012</p>		
経費の執行状況	区 分	執行額 (円)	備 考
	実験設備 実験消耗品	437640 1004	中央実験台等 スライド立て
	その他	361356	ハードディスク、PC 等