

氏名	すずき とおる 鈴木 亨
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成27年3月25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻
学位論文題目	小胞体ストレスタンパク CHOP は脂肪組織マクロファージ極性変化を介してインスリン抵抗性を調節する
論文審査委員	主査 教授 片桐 秀樹 教授 菅原 明 教授 張替 秀郎

論文内容要旨

転写因子 C/EBP homologous protein (CHOP、別名 GADD153)は、小胞体ストレス経路の下流に存在し、細胞のアポトーシスを調節することが知られている。特に、膵β細胞における小胞体ストレスは細胞のアポトーシスを誘導し、CHOP 欠損は小胞体ストレスによる糖尿病発症を遅延させ、また2型糖尿病のマウスモデルにおいてはβ細胞量を改善させる。すなわち CHOP は膵β細胞減少を誘導することによって糖尿病の進展に寄与していることを示している。さらに小胞体ストレスは、β細胞のアポトーシスに加え、肥満関連のインスリン抵抗性進展に重要な役割を果たしていることが広く知られている。CHOP は 3T3-L1 細胞の脂肪細胞分化において誘導されるが、その一方で、C/EBP 機能に直接的に干渉することにより脂肪細胞分化を阻害すると考えられている。当教室では、CHOP 欠損が血管における炎症因子の発現を抑制することにより、カフ障害による血管内膜新生と、高コレステロールによる粥状動脈硬化の両者を抑制することを報告した。また、骨髄移植法を用いることにより、これらの動脈硬化形成において血球細胞よりも血管壁細胞に発現する CHOP がより重要であることを明らかにした。よって、CHOP は一般的に知られているアポトーシス誘導の役割に加え、炎症惹起反応を調整する役割も持っていると考えられた。これらの知見から、CHOP は脂肪組織の炎症惹起反応においても重要な役割を果たし、インスリン抵抗性進展に寄与しているのではないかと仮説を立てた。

肥満は White Adipose Tissue (WAT: 白色脂肪組織) にマクロファージが浸潤した慢性炎症状態と考えることができる。最近の研究から、Adipose Tissue Macrophage (ATM: 脂肪組織マクロファージ) は異なる性質をもつサブタイプが存在すると考えられている。特に、M1 型マクロファージは、炎症惹起性サイトカインを産生する特徴をもつ。その一方で、M2 型マクロファージは、炎症反応を減弱させる特徴をもつ。高脂肪食負荷は、Th1 サイトカインを介して、WAT へ M1 型マクロファージを誘導する。マクロファージは周囲の様々な環境状態において、分化後の表現型である M1 型と M2 型間を変化することができる、可塑性のある細胞であることが知られている。本研究では、CHOP 欠損マウスを用いて高脂肪食負荷による ATM 極性変化と、インスリン抵抗性が誘導された状態における CHOP の役割を検討することとした。

その結果、高脂肪食負荷による肥満状態において、CHOP 欠損マウスは末梢インスリン抵抗性の悪化が軽減され、耐糖能悪化が抑制されていた。組織標本においては、脂肪細胞の明らかな過形成が認められたにも関わらず、血漿 adiponectin 高値、血漿 TNF α 低値であった。野生型マウスの WAT において、高脂肪食負荷は CHOP 発現を増大させ、ATM の極性を M1 型に誘導していた。対照的に、大変興味深いことに、CHOP 欠損マウスでは WAT に浸潤しているマクロファージの総量は同程度であったが、ATM の極性は M2 型が優位であった。また同組織では、PPAR

(書式12)

γ や、M2型マクロファージ誘導に関与するTh2サイトカイン(IL-4・IL-13)、そしてIL-4産生細胞である好酸球の浸潤、その誘導ケモカイン(eotaxin)発現が維持されていた。さらに、培養3T3-L1脂肪細胞においては、小胞体ストレス誘導体のツニカマイシン投与することによりPPAR γ 、Th2サイトカイン発現が減少した。しかし、CHOPをノックダウンすることによってこれらの変化は抑制されていた。

以上の結果から、高脂肪食負荷による白色脂肪組織の小胞体ストレスの増加は、CHOP増加を介して脂肪細胞機能不全を誘導していることが明らかとなった。その結果、IL-13発現低下、eotaxinの減少によるWATへの好酸球リクルートの低下とIL-4発現低下が起こり、ATM極性をM1型へ誘導しているものと考えられる。これらのメカニズムによって、CHOPは全身のインスリン抵抗性を誘導する一因になっていることが示された。この機序は、インスリン抵抗性改善を念頭においた、メタボリックシンドロームの治療標的になりえると考えられ、今後更なる研究が期待される。

審査結果の要旨

博士論文題目 小胞体ストレスタンパク CHOP は脂肪組織マクロファージ極性変化を介して
インスリン抵抗性を調節する

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 糖尿病代謝内科学分野

氏名 鈴木 亨

肥満とは、白色脂肪組織にマクロファージ浸潤が増大した、慢性炎症状態であると考えられる。非肥満状態の白色脂肪組織では、抗炎症作用をもつ M2 型マクロファージが大部分を占めているが、高脂肪食負荷による肥満状態では、炎症惹起作用をもつ M1 型マクロファージが誘導され慢性炎症状態とインスリン抵抗性を形成している。本研究は、肥満により誘導されたインスリン抵抗性の進展における、小胞体ストレスタンパク CHOP (C/EBP homologous protein) の役割を CHOP 欠損マウスを用いて検討したものである。

高脂肪食負荷による肥満状態において、CHOP 欠損マウスは末梢インスリン抵抗性の悪化が軽減され、耐糖能悪化が抑制されていた。野生型マウスの白色脂肪組織においては、高脂肪食負荷は CHOP 発現を増大させ、マクロファージの極性を M1 型に誘導していた。対照的に、CHOP 欠損マウスでは白色脂肪組織に浸潤しているマクロファージの総量は同程度であったが、その極性は M2 型が優位であった。また同組織では、PPAR γ や Th2 サイトカイン・好酸球誘導ケモカイン発現、好酸球浸潤が維持されており、このことは脂肪組織マクロファージの M2 型への極性変化に関与していると推測された。さらに、培養 3T3-L1 脂肪細胞においては、小胞体ストレス誘導体のツニカマイシン投与することにより PPAR γ 、Th2 サイトカイン発現が減少した。さらに、CHOP をノックダウンすることによってこれらの変化は抑制された。

これらの実験結果は、高脂肪食負荷により誘導された小胞体ストレスは、脂肪組織の CHOP 発現増加に寄与し、M1 型マクロファージへの極性変化に重要な役割を担い、インスリン抵抗性を誘導していることを示したものであり、小胞体ストレスとインスリン抵抗性とをつなぐ新たな分子機序として、CHOP およびマクロファージへの極性変化を解明した研究として高く評価できる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。