

脂肪組織マクロファージによるインスリン感受性の調節 —前駆脂肪細胞のニッチを形成するマクロファージ—

富山大学医学部第一内科 教授

戸邊一之、アラーナワズ、角 朝信、藤坂志帆

高脂肪食・運動不足による肥満は、脂肪組織に慢性炎症を誘発し、インスリン抵抗性2型糖尿病をはじめとして、心筋梗塞、脳卒中、悪性腫瘍などの基盤病態となっている。特に、富山県ではメタボ及び糖尿病の有病率はそれぞれ全国第二位、第四位であり、健康寿命の延伸にはメタボ・糖尿病対策が喫緊の課題である。

肥満にともない脂肪組織のマクロファージのクラススイッチがおこり、抗炎症性のM2マクロファージから炎症性のM1マクロファージ主体となり、インスリン抵抗性が惹起される(1, 2, 3, 5)。

私どもが注目したのは、「抗炎症作用を有しインスリン感受性を賦与する」と報告されてきたM2マクロファージである。私どもは、脂肪組織のM2マクロファージを任意のタイミングで除去可能なマウスCD206DTRマウスを作成した。通常食下において、M2マクロファージを除去したところ、予想に反してインスリン感受性が亢進した。小型脂肪細胞の増加とともにアディポネクチン、PGC-1 α 、Glut4などの代謝が良好なことを示す遺伝子の発現が上昇した。また、前駆脂肪細胞の増殖像がみられた。次に、高脂肪食を負荷し肥満状態で脂肪組織に炎症を誘導したマウスでM2マクロファージを除去した。この状態でも、インスリン抵抗性は改善した。王冠様構造は減少し、炎症や線維化のマーカーの発現も低下をしていた。以上より、M2マクロファージは、抗炎症作用とは異なる作用によりインスリン感受性を負にしていることが判明した。M2マクロファージ除去後、Tgf β シグナル下流の遺伝子発現の低下、組織学的解析でp-smad2/3、p27の低下を認めたこと、M2マクロファージ特異的Tgf β 1欠損マウスの解析から、M2マクロファージは前駆脂肪細胞の増殖と分化をTgf β を介して抑制していることが判明した(4)。白色脂肪組織内には、寒冷刺激で熱産生を行うようになるベージュ細胞が存在する。CD206DTRの解析により、M2マクロファージは、寒冷刺激による熱産生ベージュ前駆細胞の増殖能も調節していることを明らかにした(6)。

これらの結果より、M2様マクロファージは、白色脂肪細胞及びベージュ脂肪細胞の前駆脂肪細胞のニッチを形成しており、不要な細胞分裂を防ぐとともに必要な時(エネルギーを貯える時)には増殖し脂肪細胞に分化しエネルギー貯蔵作用を発揮することを明らかにした。

- 1, Fujisaka et al., Diabetes. 2009.
- 2, Fujisaka et al., Diabetologia. 2013.
- 3, Takikawa et al., Diabetes. 2016.
- 4, Nawaz et al., Nat Commun. 2017.
- 5, Nawaz et al., Sci Rep. 2018.
- 6, Igarashi et al., Sci Rep. 2018.

略 歴

氏名（ふりがな） 戸邊 一之 （とべ かずゆき）

現職： 富山大学大学院医学薬学研究部（医学）内科学第一講座・教授

学歴：

昭和 58 年 3 月 東京大学医学部医学科卒業

平成 14 年 1 月 東京大学大学院医学系研究科 博士（医学）修了

職歴：

平成 5 年 3 月 東京大学医学部附属病院第三内科助手

平成 15 年 10 月 東京大学大学院医学系研究科代謝・栄養病態学（糖尿病・代謝内科）講師

平成 19 年 4 月 東京大学大学院医学系研究科代謝・栄養病態学（糖尿病・代謝内科）准教授

平成 19 年 5 月 富山大学大学院医学薬学研究部内科学第一講座教授

学会及び社会活動等：

日本糖尿病学会（理事）

日本内分泌学会（評議員、北陸支部支部長）

日本肥満学会（理事）

日本内科学会（評議員）

フォーラム富山「創薬」幹事

富山県公害健康被害認定審査会委員

富山県糖尿病対策推進会議幹事

特定非営利活動法人 とやま糖尿病療養支援機構 理事長

その他：

平成 10 年 日本糖尿病学会学会賞（リリー賞）

「インスリン受容体基質ファミリーのインスリン作用における役割」

平成 10 年 日本医師会医学研究助成費

「インスリン受容体基質ファミリーのインスリン作用における役割」

平成 13 年 第 38 回エルウィン・フォン・ベルツ賞

（門脇 孝、山内敏正、窪田直人、原 一雄、寺内康夫との共同受賞）

「脂肪細胞と生活習慣病の分子メカニズム」

平成 16 年 日本内分泌学会研究奨励賞

「インスリン受容体基質ファミリーの解析による 2 型糖尿病の発症機序の解明」

平成 30 年 日本糖尿病・肥満動物学会 学会賞「米田賞」

「2 型糖尿病におけるインスリン抵抗性の病態の解明」