



平成 30 年 9 月 28 日

報道機関 各位

2018年10月1日午前10時(英国時間) (日本時間1日18時)に英国科学誌「Scientific Reports」にオンラインで公開されます。オンライン掲載後が報道解禁日となっております。Embargo (発表禁止期間)の遵守をお願い申し上げます。

抗肥満作用を有するベージュ脂肪細胞の 調節メカニズムを解明

富山大学大学院医学薬学研究部(医学) 内科学講座1の戸邊一之教授、藤坂志帆助教、五十嵐喜子研究員、アラナワズ研究員らの研究グループは、脂肪組織中の特定のマクロファージ(M2マクロファージ)を除去することで、寒冷時の適応として基礎代謝を高めるために起こる脂肪組織の「褐色化(ベージュ化)」が促され、血糖値が改善することを見出しました。本研究は、肥満や2型糖尿病の新しい治療方法の開発につながることで期待されます。

つきましては、取材・報道方よろしくお願いたします。

■ 成果のポイント

- 抗肥満作用を有するベージュ脂肪細胞の活性調節メカニズムを解明した。
- 脂肪組織には、エネルギーを貯蔵する白色脂肪細胞と熱産生により体温を保つベージュ脂肪細胞がある。最近、注目されてきたのが、ベージュ脂肪細胞で、常温では白色脂肪細胞であるが、寒冷暴露により褐色化し熱産生を行う機能を持つようになる細胞である。その活性化は抗肥満かつ抗糖尿病作用がある。
- 脂肪組織に常在している特定のマクロファージ(M2マクロファージ)のみを選択的に除去することで、寒冷時に適応するために活性化する前駆ベージュ脂肪細胞が増殖し、基礎代謝が高まって血糖値が改善する。
- M2マクロファージが、脂肪組織のベージュ化を調節しているという新規の役割が明らかになった。
- 内臓脂肪や皮下脂肪と異なり、基礎代謝を高めるため肥満予防作用があるベージュ脂肪細胞を増やす新規の治療法につながることで期待される。

【本件に関する問い合わせ先】

富山大学大学院医学薬学研究部(医学) 内科学講座1
教授 戸邊一之(トベ カズユキ) tobe@med.u-toyama.ac.jp
助教 藤坂志帆(フジサカ シホ) tobe@med.u-toyama.ac.jp

〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630
TEL. 076-434-7287 FAX. 076-434-5025

■ 研究の背景と概要

現代の生活習慣の変化により肥満人口が世界的に急増している。肥満は2型糖尿病や高血圧症、脂質異常症などメタボリック症候群の基盤であり、将来の脳卒中、心筋梗塞、悪性腫瘍や認知症などの大きなリスクとなる。肥満そのものを予防することは、これら多くの合併症を予防し、国民の生活の質を大きく向上させるが、いまだに肥満の予防に有効な治療はほとんどないのが現状である。

一般に肥満の予防に有効な手段として、過食を避ける、運動でエネルギーを消費する、基礎代謝を高めてエネルギーを燃やすなどの方法がある。前2つは個人の生活習慣改善によるものであるが、実践が困難であることも少なくない。

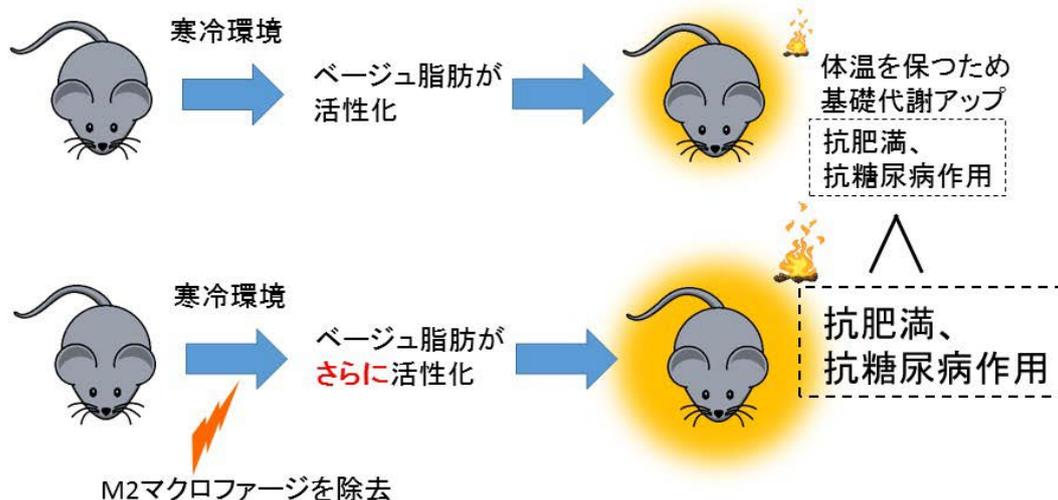
今回我々が明らかにしたのは、基礎代謝を高める作用のある脂肪組織の「ベージュ化」を促進するベージュ細胞機能の新たな調節の機序である。脂肪組織にはエネルギーを貯める白色脂肪(内臓脂肪や皮下脂肪：肥満と関係する)とエネルギーを燃やすベージュ脂肪(抗肥満作用がある)の2種類がある。寒冷な状態ではエネルギーを燃やして体温を維持するため、皮下の白色脂肪の性質が変化したベージュ細胞が出現する。ベージュ化が促進されると基礎代謝が高まり、抗肥満作用、2型糖尿病予防効果が期待できる。

脂肪組織には様々な免疫細胞が存在し、肥満の病態にはこの免疫細胞のバランスの破綻が関与する。我々の研究室では、免疫細胞の中でとくにM2マクロファージの役割に着目した研究を行ってきた。生体内のM2マクロファージだけを任意のタイミングで除去することができる遺伝子改変マウスを作成し解析したところ、寒冷時には正常のマウスで皮下脂肪のベージュ化が起こるが、M2マクロファージを除去しておくと、このベージュ化がより強く見られ、その結果基礎代謝が高まって血糖値が低下し、インスリンの効きも良好な体質になることがわかった。

さらにこのベージュ化は、皮下脂肪にある前駆ベージュ脂肪細胞の数が増えることにより起こることがわかった。

本研究により前駆ベージュ脂肪細胞の数の調節にM2マクロファージが関与しており、M2マクロファージを除去することでベージュ化を高め、より基礎代謝の高い肥満しにくい体質に改善できる可能性がある。

M2マクロファージの除去によりベージュ脂肪が活性化して血糖値が改善



News Release



【発信】国立大学法人
富山大学総務部総務・広報課
(TEL) 076-445-6028
(FAX) 076-445-6063

■ 将来展望

M2マクロファージを除去あるいは減少させることにより、エネルギー貯蔵型の白色脂肪組織から、エネルギー燃焼型のベージュ脂肪組織へ脂肪組織の性質を転換させ、より基礎代謝が高く、肥満しにくい体質に改善できる。肥満、メタボリック症候群の新たな予防法の開発につながる事が期待される。

またM2マクロファージは肝臓や骨格筋など体内のほかの臓器にも存在している。脂肪組織以外の臓器のM2マクロファージの役割も今後明らかにしていきたい。

【用語解説】

M2マクロファージ：脂肪組織に常在するマクロファージ。肥満で増加し2型糖尿病などの代謝疾患の誘因となるM1マクロファージと区別されている。

前駆ベージュ脂肪細胞：ベージュ脂肪細胞になる前段階にある細胞。これが分化することにより、エネルギー燃焼型のベージュ脂肪細胞となる。

■ 付記

本研究は、日本学術振興会、文部科学省科学研究費補助金、日本糖尿病財団、ブリストル・マイヤーズスクイブグラント、小林国際奨学財団、中部先端医療開発円環コンソーシアム(国立研究開発法人日本医療研究開発機構(橋渡し研究戦略的推進プログラム))などによる支援を受け実施された研究の成果である。

■ 解禁時間

2018年10月1日10時(英国時間) (日本時間1日18時)

※本件の取扱いについては、上記解禁時間以降でお願い申し上げます。

■ 雑誌名：Scientific Reports

■ 論文名：Partial depletion of CD206-positive M2-like macrophages induces proliferation of beige progenitors and enhances browning after cold stimulation

News Release



【発信】国立大学法人
富山大学総務部総務・広報課
(TEL) 076-445-6028
(FAX) 076-445-6063

■ 論文情報

著者

五十嵐 喜子 (Yoshiko Igarashi)¹
アラール ナワズ (Nawaz Allah)^{1,2}
角 朝信 (Tomonobu Kado)¹
ムハンマド ビラール (Bilal Muhammad)¹
桑野 剛英 (Takahide Kuwano)¹
山本 誠士 (Seiji Yamamoto)³
笹原 正清 (Masakiyo Sasahara)³
Xu Jiuxiang (Xu Jiuxiang)⁴
犬嶋 明子 (Akiko Inujima)⁴
小泉 桂一 (Keiichi Koizumi)⁴
井村 譲二 (Johji Imura)⁵
柴原 直利 (Naotoshi Shibahara)⁴
薄井 勲 (Isao Usui)^{1, 6}
藤坂 志帆 (Shiho Fujisaka)¹
戸邊 一之 (Kazuyuki Tobe)¹

所属：

- 1 富山大学大学院医学薬学研究部 内科学(1)
- 2 富山大学大学院医学薬学研究部 病態代謝解析学
- 3 富山大学大学院医学薬学研究部 病態病理学
- 4 富山大学和漢医薬学総合研究所 漢方診断学分野
- 5 富山大学大学院医学薬学研究部 病理診断学
- 6 獨協医科大学 内分泌代謝内科