

令和3年10月13日

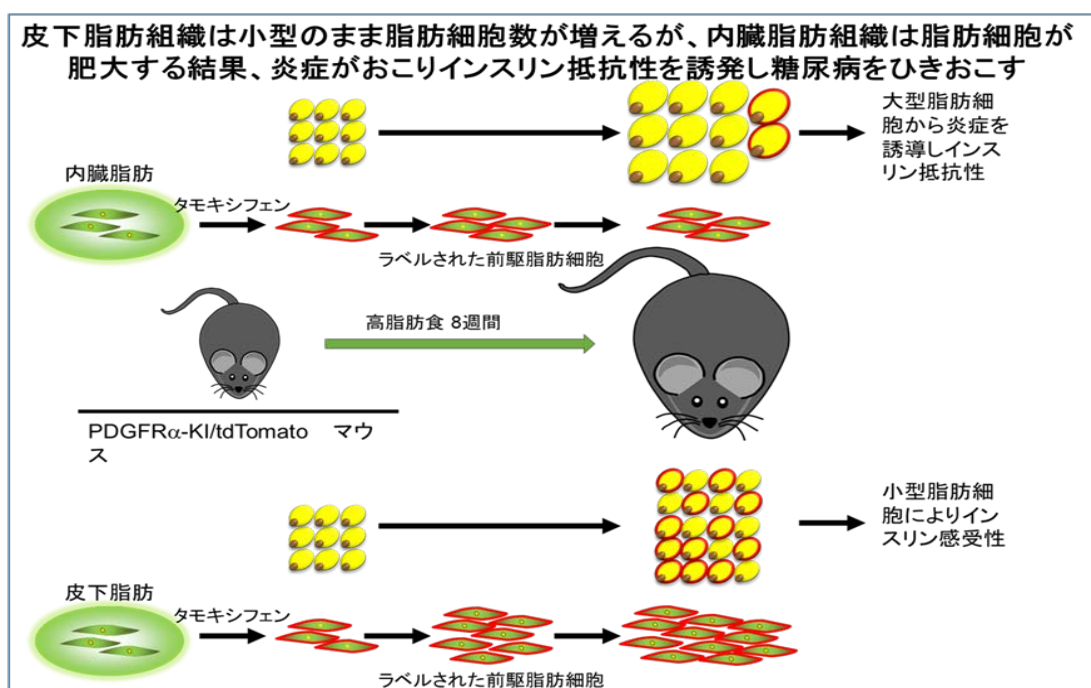
報道機関 各位

**内臓脂肪組織は、前駆脂肪細胞が脂肪細胞に分化しにくい
ため、既存の脂肪細胞が、肥大化し炎症をおこし、糖尿病
の原因となる**

富山大学学術研究部医学系 内科学講座1の戸邊一之教授、アラール ナワズ助教、ピラール ムハンマド大学院生らの研究グループは肥満マウスにおいて、脂肪組織の前駆脂肪細胞の運命を追跡することにより、内臓脂肪組織に比べて皮下脂肪組織の前駆脂肪細胞がより増殖・分化することにより小型脂肪細胞のままでとどまることを明らかにしました。一方、内臓脂肪組織は、前駆脂肪細胞が脂肪細胞に分化しにくいいため、すでに分化していた脂肪細胞に負担がかかり、肥大化がおこりインスリン抵抗性が誘導され糖尿病発症の原因となることがわかりました。本研究は、内臓脂肪組織に存在する前駆脂肪細胞の増殖分化能を高めることが、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を示し、新しい治療の第一歩となることがわかりました。

つきましては、取材・報道方よろしくお願いいたします。

本研究成果は、2021年9月23日10時にドイツ科学誌「Molecular Metabolism」（オープンアクセスジャーナル）にオンラインで公開されました。



■ 成果のポイント

これまで、内臓脂肪の蓄積は、慢性炎症やインスリン抵抗性を介して糖尿病の発症の重要な原因になると考えられてきた。一方、皮下脂肪肥満は、比較的インスリン抵抗性をおこしにくい肥満と考えられてきた。本研究では、肥満マウスモデルを用いて、肥満における内臓脂肪組織と皮下脂肪組織の増大の仕方と炎症やインスリン抵抗性との関係について、脂肪細胞の前段階にある前駆脂肪細胞レベルでの解析を行った。

- 肥満にともない皮下脂肪組織では新たな脂肪細胞の分化がすすむために、脂肪細胞が小型のまま数が増え、糖尿病の発症を抑える方向に働く。
- 一方、内臓脂肪組織は、新たな脂肪細胞の分化がおこりにくいため、すでに存在する脂肪細胞に負担がかかり大型化する結果、炎症を生じインスリン抵抗性の原因になる。
- 皮下脂肪組織には、脂肪細胞のもとになる細胞(前駆脂肪細胞)が増殖し、脂肪細胞に分化する能力が高いことが、皮下脂肪組織で小型のまま数が増え、糖尿病の発症を抑制する方向につながる事が判明した。
- 一方、内臓脂肪組織の前駆脂肪細胞は数が少ないだけでなく、増殖能や分化能が低いため既存の脂肪細胞に負荷がかかる結果、肥大し、炎症とインスリン抵抗性が誘導され糖尿病の悪化の原因となることを明らかにした。

■ 研究の背景と概要

過食・高脂肪食・運動不足により肥満をきたし、内臓脂肪蓄積をともなうメタボリックシンドロームから、2型糖尿病を発症する者が増えている。内臓脂肪組織は、皮下脂肪組織に比べて炎症がおこりやすく、インスリン抵抗性の悪化を介して糖尿病や動脈硬化の発症に強く関連している。本研究では、メタボリックシンドロームや2型糖尿病の根本原因である肥満すなわち脂肪組織の増加を、皮下脂肪組織と内臓脂肪組織に分けて解析し、なぜ内臓脂肪組織で炎症がおこりやすく糖尿病の悪化の原因になるかについて脂肪細胞の前段階にある前駆脂肪細胞のレベルでの解析を行った。

前駆脂肪細胞レベルでの解析のために、任意のタイミングで前駆脂肪細胞で蛍光ラベルを行なうことが可能な遺伝子改変マウスを作製した(図1)。このマウスでは、タモキシフェンを投与することにより、前駆脂肪細胞において遺伝子組換えがおこり蛍光色素(tdTomato)を発現することとなる。

そこで、脂肪細胞に分化する前段階である前駆脂肪細胞を生後7週齢で蛍光色素でラベルした。9週齢から高脂肪食を8週間負荷して肥満を誘導し、内臓脂肪組織及び皮下脂肪組織において、蛍光ラベルされた前駆脂肪細胞の運命を追跡した。蛍光色素を発現し赤く光る脂肪細胞が新たに分化した脂肪細胞で、蛍光色素を発現していない脂肪細胞がもともと存在した脂肪細胞である(図2)。

News Release



【発信】国立大学法人

富山大学総務部総務課広報・基金室

(TEL) 076-445-6028

(FAX) 076-445-6063

図1

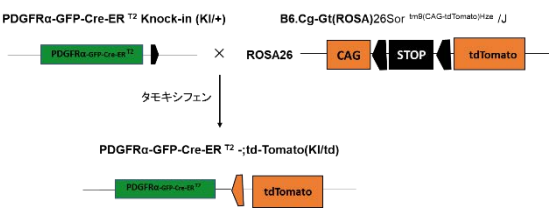
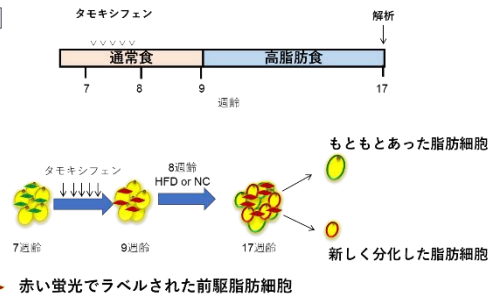


図2



タモキシフェンを投与することにより任意のタイミングで前駆脂肪細胞が蛍光色素 (tdTomato) でラベルされるマウスの作製

新たに分化した脂肪細胞をどのように認識するか

17週齢で解析を行うと、皮下脂肪組織では内臓脂肪組織に比べて、前駆脂肪細胞の数が多いだけでなく、増殖する能力が高いために(図3)、新たに分化した脂肪細胞の数も多かった(図4)。

図3

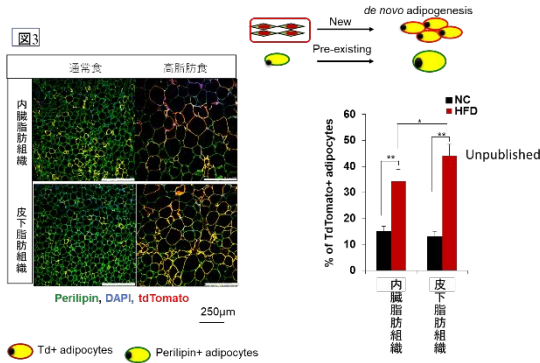
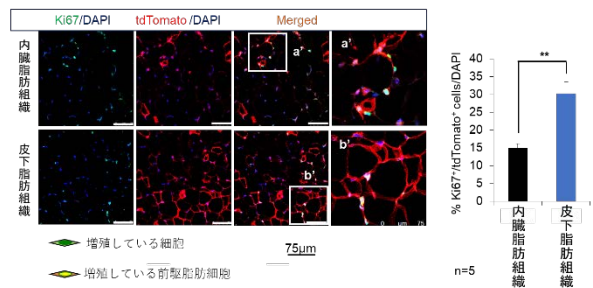


図4



皮下脂肪組織では、より多くの脂肪細胞が新たに分化する

8週間高脂肪食を负荷したオスマウスにおいて、皮下脂肪の方が増殖している前駆脂肪細胞を多数含んでいる

次に、「ラベルされた新しく分化した脂肪細胞」と「ラベルされていない脂肪細胞」とに分けて脂肪細胞のサイズを比較しました。新しく分化した脂肪細胞は赤で示され、もともと存在した脂肪細胞は緑で示される。新しく分化した脂肪細胞のサイズを調べると、皮下脂肪組織の方が「小型のままどまっている」ことが判明した。内臓脂肪組織では、新しく分化した脂肪細胞ですら、大型化してしまうことがわかる。(図5A)一方、既存の脂肪細胞で脂肪細胞のサイズ、内臓脂肪組織と皮下脂肪組織で比較すると内臓脂肪組織の方がより大きいことが判明した。その理由として、内臓脂肪組織では新たに分化する脂肪細胞が皮下脂肪組織に比べて少ないため、すでに分化していた脂肪細胞に負荷がかかり、さらに大型化したと考えられる(図5B)。

図5A

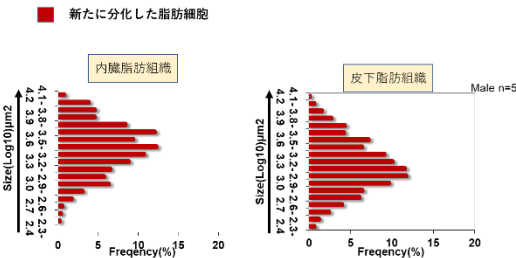
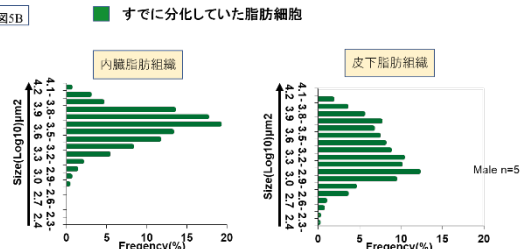


図5B



新しく分化脂肪細胞は、皮下脂肪組織の方が小型のままどまる

既存の脂肪細胞に関しては、gWATの方がさらに肥大する

以上まとめると、高脂肪食負荷に対し、皮下脂肪組織では前駆脂肪細胞が増殖し脂肪細胞へと分化するため、過剰なエネルギーが脂肪細胞の分化に使われる結果、既存の脂肪細胞は小型のままとどまると考えられた。一方、内臓脂肪組織では前駆脂肪細胞の増殖能が低く、新しく分化する脂肪細胞も少ないため、すでに存在している脂肪細胞に負荷がかかり肥大化し炎症を誘導し、インスリン抵抗性の原因となるものと考えられる。

■ 将来展望

本研究より、内臓脂肪組織においては前駆脂肪細胞の数が少ない上に増殖能が低く、脂肪細胞への分化能も低下しているためすでに存在している脂肪細胞が肥大化しやすく、炎症も起こしやすい。したがって、インスリン抵抗性や糖尿病の発症や悪化の原因になることが明らかにされた。内臓脂肪組織において前駆脂肪細胞に働きかけ前駆脂肪細胞の数を増やし、増殖や分化を高める治療が糖尿病発症の予防や治療として有力である。

【用語解説】

前駆脂肪細胞：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、成熟した脂肪細胞となる。PDGFR α という分子を発現している。

■ 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、ムーンショット型研究開発事業 JPMJMS2021、三菱財団、富山第一銀行、上原記念生命科学財団、内藤財団、大塚敏美育英奨学財団などによる助成を受け実施された研究の成果である。

■ 雑誌名：Molecular Metabolism

■ 論文名：Fate of adipocyte progenitors during adipogenesis in mice fed a high-fat diet

【発信】

国立大学法人富山大学総務部総務課広報・基金室

(TEL) 076-445-6028

(FAX) 076-445-6063

News Release



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

■ 論文情報

著者

ビラール ムハンマド	(Muhammad Bilal) ¹
アラー ナワズ	(Allah Nawaz) ⁴
角 朝信	(Tomonobu Kado) ³
アスラム ムハンマド ラヒール	(Muhammad Rahil Aslam) ¹
五十嵐 喜子	(Yoshiko Igarashi) ²
西村 歩	(Ayumi Nishimura) ³
渡辺 善之	(Yoshiyuki Watanabe) ³
桑野 剛英	(Takahide Kuwano) ³
劉 建輝	(Jianhui Liu) ²
三輪 裕幸	(Hiroyuki Miwa) ⁶
江良 択実	(Takumi Era) ⁶
生田 宏一	(Koichi Ikuta) ⁷
井村 穰二	(Johji Imura) ⁵
八木 邦公	(Kunimasa Yagi) ²
中川 崇	(Takashi Nakagawa) ⁴
藤坂 志帆	(Shiho Fujisaka) ²
戸邊 一之	(Kazuyuki Tobe) ²

所属：

1. 富山大学大学院医学薬学教育部
2. 富山大学学術研究部医学系 内科学(一)
3. 富山大学附属病院 第一内科
4. 富山大学学術研究部医学系 分子医科薬理学
5. 富山大学学術研究部医学系 病理診断学
6. 熊本大学発生医学研究所
7. 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 免疫制御分野

【本件に関する問い合わせ先】

富山大学学術研究部医学系 内科学講座 1
教授 戸邊一之(トベ カズユキ) tobe@med.u-toyama.ac.jp

富山大学学術研究部医学系 分子医科薬理学
助教 Nawaz Allah (アラー ナワズ) nawaz@med.u-toyama.ac.jp

〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630

TEL. 076-434-7287

FAX. 076-434-5025