

論文内容要旨

報告番号	甲栄第 240 号	氏名	西本幸子
題目	Obesity-induced DNA released from adipocytes stimulates chronic adipose tissue inflammation and insulin resistance (肥満によって遊離する脂肪細胞由来のDNA断片が脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性を引き起こす)		
<p>肥満は脂肪組織の慢性炎症とそれに引き続くインスリン抵抗性を惹起する。しかしながら、これらの詳しいメカニズムは明らかではない。近年、抗原提示細胞などに発現する Toll-like receptor (TLR) などの病原体センサーが、遊離脂肪酸などの自己由来の内因性物質をも認識することで、脂肪組織のリモデリングやインスリン抵抗性を含む種々の慢性炎症性疾患に関与することが報告された。TLRのうち、TLR9は抗原提示細胞の細胞質内のエンドソームに局在し、主に外来微生物由来DNAの非メチル化シトシン-リン酸-グアニン (CpG) モチーフを認識し、TNF-αなどの炎症性サイトカインの発現を促進する。一方、自己由来のDNA断片をもリガンドとして認識することで、自己免疫性疾患にかかわる慢性炎症を誘導することが報告されている。肥満に伴い過剰に肥大した脂肪細胞は傷害を受け、アポトーシスや細胞死を起こすことも報告されている。それにより傷害を受けた脂肪細胞から遊離した自己DNA断片が血液中や組織中に留まり、内因性リガンドとしてTLR9を活性化して脂肪組織の炎症を誘発することが推測された。</p> <p>そこで申請者らは、ヒト及びマウスの血液中の遊離DNA断片 (cfDNA) 量と、肥満・インスリン抵抗性の指標の相関を調べた。また、脂肪組織の炎症に中心的役割を果たすマクロファージの活性化及び脂肪組織の炎症悪化とインスリン抵抗性の発現におけるcfDNAとTLR9活性化の役割を明らかにするために、野生型マウスとTLR9欠損マウスを用いた食事誘導性肥満モデル、骨髄移植モデル及びTLR9特異的阻害剤投与モデルを用いて検討を行った。得られた結果は以下の通りである。</p> <p>ヒトとマウスの両方で、肥満個体は痩せた個体に比べて血液中のcfDNA濃度が高く、</p>			

cfDNA濃度がインスリン抵抗性の指標と相関した。電子顕微鏡を用いた観察で野生型肥満マウスの脂肪組織内にDNA断片を貪食しているマクロファージを捉えた。TLR9欠損マウスでは野生型マウスと同様の肥満を誘導しても、脂肪組織におけるマクロファージ浸潤を含む炎症が軽度であり、インスリン感受性が保たれていた。次に骨髄移植により作出した骨髄由来細胞にのみTLR9を発現するマウスにおいて、脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性が高度であった。さらにTLR9特異的阻害剤を投与した野生型マウスも、肥満に伴う脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性の発症が抑制された。マクロファージTLR9活性化の役割を調べるために、チオグリコレート誘導腹腔内マクロファージを用いたin vitroの検討を行ったところ、TLR9アゴニストであるCpG1826は、野生型マクロファージのNF- κ B経路を活性化させることでMCP-1などの炎症性物質の遺伝子発現を増加させた。一方でTLR9特異的阻害剤はCpG1826による炎症反応を抑制した。細胞死を誘導した3T3-L1脂肪細胞の培養上清や、培養上清から抽出したcfDNAも、野生型マクロファージのMCP-1などの炎症性物質の遺伝子発現を増加させた。一方、TLR9欠損マクロファージでは炎症反応の程度が抑制された。

以上の結果は、肥満によって変性した脂肪細胞から遊離するDNA断片が、TLR9を介してマクロファージを活性化することで脂肪組織の慢性炎症とインスリン抵抗性を引き起こすことを示唆した。

報告番号	甲 栄 第 240 号	氏名	西本 幸子
審査委員	主査 高橋 章 副査 酒井 徹 副査 瀬川 博子		
題目	Obesity-induced DNA released from adipocytes stimulates chronic adipose tissue inflammation and insulin resistance (肥満によって遊離する脂肪細胞由来のDNA断片が脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性を引き起こす)		
著者	Sachiko Nishimoto, Daiju Fukuda, Yasutomi Higashikuni, Kimie Tanaka, Yoichiro Hirata, Chie Murata, Joo-ri Kim-Kaneyama, Fukiko Sato, Masahiro Bando, Shusuke Yagi, Takeshi Soeki, Tetsuya Hayashi, Issei Imoto, Hiroshi Sakaue, Michio Shimabukuro, Masataka Sata		
	平成 28年 3月発行 Science Advances誌第2巻第3号e1501332ページに発表済		
要旨	<p>肥満は脂肪組織の慢性炎症とそれに引き続くインスリン抵抗性を惹起するが、そのメカニズムは明らかではない。近年、Toll-like receptor (TLR)などの病原体センサーが、脂肪組織のリモデリングやインスリン抵抗性に関与することが報告された。TLRのうち、TLR9は抗原提示細胞のエンドソームに局在し、外来微生物由来DNAや自己DNA断片を認識することで、炎症を誘導する。一方、肥満に伴い過剰に肥大した脂肪細胞は傷害を受け、アポトーシスや細胞死を起こすことも報告されている。傷害を受けた脂肪細胞から遊離した自己DNA断片が血液中や組織中に留まり、内因性リガンドとしてTLR9を活性化して脂肪組織の炎症を誘発することが推測された。そこで、本研究では、ヒト及びマウスの血液中の遊離DNA断片(cfDNA)量と肥満・インスリン抵抗性の指標の相関を調べた。また、脂肪組織浸潤マクロファージの活性化及び脂肪組織の炎症悪化とインスリン抵抗性の発現において、cfDNAとTLR9活性化が果たす役割を明らかにするために、野生型マウスとTLR9欠損マウス、TLR9特異的阻害剤投与モデル、骨髄移植モデルを用いて食事誘導性肥満を誘導し検討を行った。得られた結果は以下の通りである。</p> <p>ヒトとマウスの両方で、肥満個体は痩せた個体に比べて血液中のcfDNA濃度が高く、cfDNA濃度がインスリン抵抗性の指標と相関した。TLR9欠損マウスやTLR9特異的阻害剤を投与した野生型マウスでは、対照群に比べて脂肪組織における炎症が軽度であり、インスリン感受性が保たれていた。骨髄特異的TLR9発現マウスは、脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性が高度であった。マクロファージTLR9活性化の役割を調べるために、in vitroの検討を行ったところ、TLR9アゴニストであるCpG1826は、野生型マクロファージのNF-κB経路を活性化させることでMCP-1などの炎症性物質の遺伝子発現を増加させた。一方でTLR9特異的阻害剤はCpG1826による炎症反応を抑制した。細胞死を誘導した3T3-L1脂肪細胞の培養上清や、培養上清から抽出したcfDNAも、野生型マクロファージのMCP-1などの炎症性物質の遺伝子発現を増加させた。</p> <p>以上の結果より、本研究は、肥満によって変性した脂肪細胞から遊離するDNA断片がTLR9を介してマクロファージを活性化することで脂肪組織の慢性炎症とインスリン抵抗性を引き起こすことを見出したものであり、博士(栄養学)の学位授与に値するものと判定した。</p>		