

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成29年 4月28日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 東京大学医科学研究所  
職 名 准教授  
研究代表者 中江 進

下記のとおり平成28年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:16002)

|                         |   |       |         |      |
|-------------------------|---|-------|---------|------|
| 1. 共同研究課題名              | 脂肪組織における IL-33 の産生・分泌機構の解明  |       |         |      |
| 2. 共同研究目的               | 脂肪組織における IL-33 の産生機構や分泌機構を解明し、更に、それらが、高脂肪食負荷時に脂肪組織に誘導される慢性炎症をどのように制御するかを明らかにする。 |       |         |      |
| 3. 共同研究期間               | 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日   |       |         |      |
| 4. 共同研究組織               |   |       |         |      |
| 氏 名                     | 所属部局等   | 職名等   | 役 割 分 担 |      |
| (研究代表者)<br>中江 進         | システム疾患モデル研究センター・システムズバイオロジー研究分野   | 准教授   | 主任研究者   |      |
| (分担研究者)                 |   |       |         |      |
| 5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員 | 分野名   | 遺伝生化学 | 氏 名     | 泉 哲郎 |

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

## 6. 共同研究計画

近年、糖尿病と免疫系の密接な関連が注目されている。例えば、肥満者におけるインスリン抵抗性の誘導や、脂肪組織それ自体の増大に、肥満状態下での脂肪組織における Th2 型応答が抑制的に作用することが明らかになって来ている。Th2 型サイトカインの中で脂肪組織に発現を認めるサイトカインとして、IL-33 が報告されている。IL-33 は、主に、肺、皮膚、腸管などの外界に接する組織の表皮細胞に恒常的に発現しており、外的刺激に応じて速やかに分泌される“alarmin”として作用することが良く知られている。脂肪組織においては、IL-33 は脂肪細胞やストローマ細胞などに発現していることが報告されており、制御性 T 細胞や Th2 型免疫応答の活性化を介して、高脂肪食負荷時の脂肪組織慢性炎症を抑制し、インスリン抵抗性を改善させ、脂肪重量増加も抑制することが報告されている。一方で、脂肪組織における IL-33 の産生や分泌制御機構は、これまでのところ、ほとんど解明されていない。前述のように、IL-33 は、肺上皮細胞などでは恒常的に発現しており、外的刺激に応じて速やかに分泌されることが知られている。その分泌機構はまだ解明されていないが、迅速な分泌を制御する調節性分泌機構が関与している可能性が考えられる。そこで、脂肪組織における IL-33 の産生・分泌機構を明らかにするために、特に IL-33 の分泌機構として、調節性分泌機構で中心的に作用している Rab27 関連分子に注目しながら、下記の実験を行うこととした。

1) 脂肪組織における IL-33 産生制御因子の検討: まず、通常食マウス、及び、高脂肪食 (High fat diet, HFD) 負荷マウスとで、脂肪組織における各種生理活性物質の発現の変化を検討する。そして、HFD で発現が変化する分子に関して、脂肪組織や *in vitro* で誘導した脂肪細胞にその分子を投与する系や、その分子の遺伝子欠損マウス等を用いて、脂肪組織における IL-33 の発現変化に与える影響を検討する。

2) 脂肪組織における IL-33 分泌制御因子の検討: まず、IL-33 が発現する肺と脂肪組織、両組織において発現を認める Rab27 関連分子を同定する。その後、IL-33 分泌の評価法が確立している肺に焦点を当てて、野生型と各分子の遺伝子欠損マウスとで IL-33 の分泌の違いを検討する。そして、IL-33 の分泌に変化を認めた遺伝子欠損マウスにおいて、HFD 時の表現型を検討する。更に、HFD 時の表現型に変化を認めた場合、肺での IL-33 の分泌低下を認めた場合には外因性に IL-33 を投与し、一方で、IL-33 の分泌亢進を確認した場合には、IL-33 遺伝子欠損マウスと当該 Rab27 関連分子との両方の遺伝子が欠損したマウスを作製した後に、HFD 時の表現型の変化を詳細に検討し、当該 Rab27 関連分子の遺伝子欠損マウスにおける HFD 時の表現型と IL-33 との関連を明らかにする。

## 7. 共同研究の成果

本研究において、H28 年度には、次のような結果を得た。

1) 脂肪組織における IL-33 産生制御因子の検討: 高脂肪食負荷時や肥満時に脂肪組織で発現が亢進する蛋白のうち、TGF- $\beta$ スーパーファミリーに属する蛋白の一つに関して、その受容体が白色脂肪に発現しており、更に、その受容体を欠損したマウスでは、肥満時に、脂肪組織における IL-33 の発現が亢進し、その後、脂肪組織における慢性炎症が抑制されること、すなわち、この蛋白が、脂肪細胞に発現するその受容体を介して脂肪細胞・組織における IL-33 の発現を抑制し、脂肪組織の炎症を増悪させることを示唆する結果を得た。一方で、この蛋白を外因性に投与した際の脂肪細胞・組織での IL-33 の発現や炎症所見の変化に関しては、今回、充分には検討出来なかった。この点に関しては、H29 年度に検討を行う予定である。

2) 脂肪組織における IL-33 分泌制御因子の検討: IL-33 が発現する肺と脂肪組織、両組織において発現を認める Rab27 関連分子を同定し、更に、その欠損が、肺上皮細胞からの IL-33 の分泌を亢進させることを確認した。さらに、この分子の遺伝子変異マウスでは、野生型マウスと比較して、HFD 投与時に、白色脂肪組織における制御性 T 細胞の数が増加し、更に、インスリン抵抗性が改善する傾向をみとめた。IL-33 は、肥満時に、脂肪組織の制御性 T 細胞の数を増加させ脂肪組織の慢性炎症を抑制し、その結果、インスリン感受性を改善することが報告されており、当該 Rab27 関連分子の欠損により、肺上皮細胞と同様に脂肪組織でも IL-33 の分泌が亢進し、これらの表現型が誘導されている可能性が考えられた。H29 年度は、まずこの HFD を用いた実験を継続して行い、HFD 投与時の表現型の再現性や統計学的有意差の有無を確認し、再現性・有意差が確認できた場合には、その表現型表出の機序解明のために、各種検討を行う予定である。

## 8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

特になし。