

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 30 年 4 月 23 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29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 29 年 4 月 1 日 ~ 平成 30 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) 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、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、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知られている。脂肪組織においては、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、ほとんど解明されていない。IL-33 は、preformed の状態で細胞内に存在し、外的刺激に応じて non-canonical な経路で速やかに分泌され、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。これまでに、脂肪組織における IL-33 の発現を制御する因子を一つ同定し、また、脂肪組織において、調節性分泌機構で中心的な役割を果たしている Rab27 関連蛋白質の発現を確認した。H29 年度は、各分子の IL-33 の産生・分泌機構での役割を明らかにするために、次の実験を行った。1) 脂肪組織における IL-33 産生制御因子の検討: これまでに、I 型 TGF- β 受容体の中で、白色脂肪細胞上に発現し、肥満増強作用を有する受容体に関して、その欠損マウスでは、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、この受容体の活性化は、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。そこで、本年度はまず、3T3-L1 細胞から分化誘導した成熟白色脂肪細胞に、恒常的に活性化しているこの受容体の変異体を強制発現させた結果が、IL-33 の発現に及ぼす効果を検討した。また、IL-33 の欠損が、この受容体シグナルに及ぼす効果も検討した。2) 脂肪組織における IL-33 分泌制御因子の検討: これまでに、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。H29 年度は、この分子の遺伝子欠損マウスにおける HFD 時の表現型を検討した。

7. 共同研究の成果

1) 脂肪組織における IL-33 産生制御因子に関する検討: 申請者は、3T3-L1 細胞から分化誘導した成熟白色脂肪細胞に、恒常的に活性化している当該受容体の変異体を強制発現させると、IL-33 mRNA の発現が有意に低下することを確認した。更に、白色脂肪組織における当該受容体のリガンドの発現が、IL-33 遺伝子欠損マウスでは亢進するという結果も得た。以上からは、当該受容体シグナルと IL-33 は、脂肪蓄積におけるその生理作用だけでなく、お互いの産生をも拮抗的に制御している可能性が考えられた。これら2系統の相互作用の分子機構の詳細に関しては、平成30年度以降に引き続き検討する予定である。2) 脂肪組織における IL-33 分泌制御因子の検討: これまでに、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済みである。そこで、本年度は、この分子の遺伝子欠損マウスにおいて、HFD 投与下における表現型の検討を行ったが、実験間での結果のばらつきが大きく、残念ながら、確定的な結果は得られなかった。平成30年度にも、同様の検討を継続して行っていく予定である。

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のある論文、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部提出して下さい。)

① 本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

該当なし

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

該当なし