

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31年 4月26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30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	IL-33 の産生・分泌機構や、そのシグナル伝達制御機構を解明し、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や脂肪蓄積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30年 4月 1日 ~ 平成31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、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蓄積に対して、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りつつある。そして、脂肪組織に発現を認める Th2 応答増強因子として、サイトカイン IL-33 の重要性が近年注目されている。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、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これまでに報告されている。そして、これらの細胞から分泌された IL-33 は、脂肪組織において、各種免疫細胞からの Th2 型サイトカインの産生を著増させる結果、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、更には脂肪蓄積自体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 産生制御機構は、十分には解明されていない。また、近年、サイトカイン産生性 CD44^{high} メモリー Th 細胞の中でも、CXCR3^{low} CD62L^{low} の病原性 Th2 細胞と呼ばれる細胞群が、特異的に高濃度の IL-5 および IL-13 を産生し、更に、この細胞群は IL-33 受容体 ST2 を発現し、IL-33 により活性化されることが報告されているが、そのシグナル伝達経路の制御機構の詳細は、不明な点が多い。以上を踏まえ、本研究では次の検討を行う。

1) 脂肪組織における IL-33 産生に関する検討: 申請者は、これまでの共同研究の結果、主に成熟脂肪細胞に発現し、高脂肪食負荷時・高栄養下時に脂肪細胞への脂肪蓄積を亢進させる作用を有する I 型 TGF- β 受容体 ALK7 が、脂肪細胞における IL-33 の発現制御に関与することを明らかにしている。すなわち、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 ALK7 変異体を強制発現させると、IL-33 の発現が低下する一方で、ALK7 が欠損したマウスでは、肥満時に脂肪組織において IL-33 の発現が亢進し、それに伴い慢性炎症が抑制されるという結果を得ている。以上から、ALK7 経路は脂肪細胞での IL-33 発現を抑制し、更にはその結果として、脂肪組織の炎症を増悪させることが示唆される。最近、共同研究者の泉研での検討で、in vivo での ALK7 リガンドとして GDF3 が同定され、更に、GDF3 が白色脂肪織の CD11c⁺ マクロファージに特異的に発現し、生理的な低濃度のインスリンでその発現が誘導されることが明らかになった (Bu Y, et al. Diabetes 2018)。そして、大変興味深いことに、IL-33 遺伝子欠損マウスの脂肪織では GDF3 の発現が亢進すること、すなわち、IL-33 が、ALK7 リガンド GDF3 の発現を抑制することを示唆する結果も得ている。以上からは、GDF3 と IL-33 は、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る。これらを踏まえ、H30 年度には、白色脂肪織における IL-33 の産生制御機構を解明するために、マウスを用いた個体レベルで、インスリン投与により GDF3 を誘導することで、白色脂肪織における IL-33 の発現量が変化するかを検討する。

2) 病原性 Th2 細胞における IL-33 シグナル伝達経路の制御機構の解明: 共同研究者の泉研で、病原性 Th2 細胞に選択的に高発現している分子を同定し、更に、その遺伝子欠損マウスも作成済みである。野生型およびこの分子欠損マウス由来の病原性 Th2 細胞を単離し、IL-33 に対する反応性の差異を評価する。

7. 共同研究の成果

本年度は、下記の結果を得た。

- 1) 脂肪組織における IL-33 産生に関する検討: 高脂肪食負荷したオス C57BL/6N マウスに 2 週間インスリンを投与することで、SVF 中の GDF3 の発現が亢進し、脂肪蓄積が増強する一方で、白色脂肪組織における IL-33 の発現レベルが低下する傾向を認めた。一方で、統計学的有意差は認められなかった為、今後も、同様の検討を繰り返し行い、n を増やす予定である。また、インスリンの投与量や投与期間を変更したプロトコルを用いた検討も行う予定である。
- 2) 病原性 Th2 細胞における IL-33 シグナル伝達経路の制御機構の解明: 当該蛋白質の欠損マウス由来の病原性 Th2 細胞において、T 細胞受容体刺激時に誘導される PI3 キナーゼ経路の活性が増強しており、その結果、IL-33 刺激時の IL-5 や IL-13 の産生が亢進していることを確認した。現在、この表現型の分子基盤の探索を行っているところである。

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部提出してください。)

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文
特に無し。

②この共同研究に基づくとの記載のある論文
特に無し。