

肥満によってインスリン抵抗性が発症するメカニズムを解明

徳島大学大学院医歯薬学研究部循環器内科学分野の佐田政隆教授、福田大受特任講師、同代謝栄養学分野の西本幸子大学院生らの研究グループは、肥大・変性した脂肪細胞から放出される DNA 断片がマクロファージを活性化することで脂肪組織の炎症を引き起こし、インスリン抵抗性を発症させる事を見出しました。この研究成果は、3月25日付で米国科学雑誌サイエンス・アドバンスズ(Science Advances)に掲載されます。

(報道概要)

(研究の背景)

世界中で増加の一途をたどる糖尿病の原因であるインスリン抵抗性の発症には脂肪組織での無菌性の慢性炎症が関与していますが、この慢性炎症を引き起こす原因については、十分に明らかになっておらず、有効な治療方法も確立されていません。脂肪組織は余ったエネルギーを脂肪として蓄える臓器であり、脂肪細胞は脂肪の蓄積と共に大きくなりますが、サイズには限界があり、一定の大きさに達すると脂肪細胞は変性を受け、細胞死が生じます。肥満した脂肪細胞の細胞死と脂肪組織の炎症の関係は、これまでも報告されていましたが、メカニズムは明らかになっていませんでした。

(研究の成果)

この度、徳島大学大学院医歯薬学研究部循環器内科学分野の佐田政隆教授、福田大受特任講師、同代謝栄養学分野の西本幸子大学院生らの研究グループは、ヒトとマウスの両方で、肥満個体は、痩せた個体に比べて、脂肪細胞の肥大や変性に関連した血液中の遊離 DNA 断片の濃度が多いことと、血液中の遊離 DNA 断片の量がインスリン抵抗性の指標と相関する事を見出しました。また、これをきっかけに変性脂肪細胞から遊離する DNA 断片が、本来は細菌由来の DNA 断片を認識する Toll 様受容体 9 (TLR9) によって認識され、免疫担当細胞の 1 つであるマクロファージを活性化することもわかりました。実際に、肥満マウスの脂肪組織内では、DNA 断片を貪食しているマクロファージを電子顕微鏡で捉えることができました (図 1)。

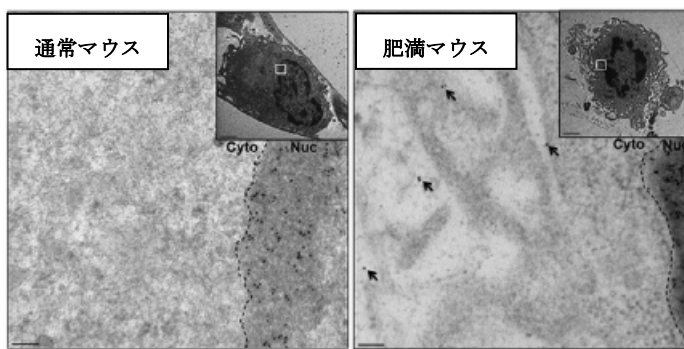


図 1 DNA断片を貪食するマクロファージの電子顕微鏡像
 肥満マウスの脂肪組織内マクロファージは、変性脂肪細胞由来の DNA断片を貪食している像が認められた（右図・矢印）
 Cyto; 細胞質、Nuc; 核

そして、TLR9 を欠損したマウスでは、野生型マウスと同様の肥満を誘導しても、脂肪組織における炎症が軽度であり、インスリン感受性が高いことが分かりました。骨髄移植により作出した骨髄由来細胞にのみ TLR9 を発現するマウスでは、脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性が高度であることが分かりました。また、マウスに TLR9 の阻害薬を投与することで、肥満に伴う脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性の発症を抑えることができました。

これらの結果は、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を引き起こすことを示唆しており（図 2）、新たな治療戦略の開発につながるのではないかと考えられます。糖尿病以外にも、動脈硬化など他の生活習慣病においても、局所臓器の細胞死を含めた細胞障害とそれに引き続く慢性炎症の存在は明らかになっており、遊離 DNA断片を介した炎症惹起メカニズムは、他の生活習慣病の病態解明に応用が可能ではないかと考えられます。

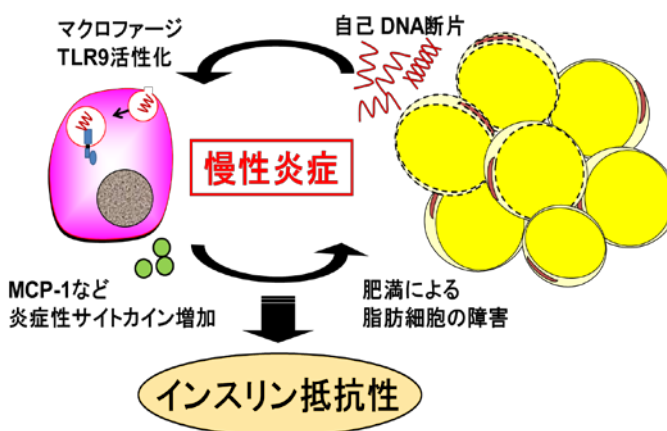


図 2 肥満によってインスリン抵抗性が発症するメカニズム
 肥満によって変性した脂肪細胞から遊離する DNA断片が、TLR9 を介してマクロファージを活性化し脂肪組織の慢性炎症とインスリン抵抗性を促進する

なお、本研究成果は徳島大学、東京大学、昭和大学、大阪薬科大学との共同研究によるもので、以下の掲載予定です。

掲載誌名 : Science Advances

論文題目 : Obesity-induced DNA release from adipocytes stimulates chronic adipose tissue inflammation and insulin resistance

論文著者 : 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.

お問い合わせ先

部局名 大学院医歯薬学研究部
循環器内科学分野

責任者 佐田政隆・福田大受

担当者 同上

電話番号 088-633-7852

メールアドレス

masataka.sata@tokushima-u.ac.jp

daiju.fukuda@tokushima-u.ac.jp