

論文の要約

報告番号	① 乙 第 210 号	氏名	安倍 知紀
学位論文題目	Cbl-b Is a Critical Regulator of Macrophage Activation Associated With Obesity-Induced Insulin Resistance in Mice.		
<p>多くの先進国において、肥満が大きな健康問題の一つとして注目されている。肥満は、各臓器にインスリン抵抗性を誘導することで、全身性の糖尿病、動脈硬化や脳・心血管疾患などの様々な疾患の原因となる。最近、肥満では白色脂肪組織における軽度な慢性炎症反応が、具体的には、肥大化した脂肪組織にマクロファージが浸潤し活性化することが、インスリン抵抗性発症に重要な役割を果たすことがわかってきた。従って、脂肪組織における活性化したマクロファージは、肥満によるインスリン抵抗性の治療標的となりうる。しかしながら、脂肪組織に浸潤したマクロファージの活性化機構はほとんどわかっていない。本研究では、マクロファージの活性化を制御すると知られるユビキチンリガーゼ casitas B-cell lymphoma-b (Cbl-b) のノックアウトマウスを用い、飽和脂肪酸によるマクロファージの活性化メカニズムを解析した。</p> <p>最初にCbl-b遺伝子欠損 (Cbl-b^{-/-}) マウスおよび野生型 (Cbl-b^{+/+}) マウスに高脂肪食を5週間摂取させることで食事性肥満を誘導した。高脂肪食を摂取したCbl-b^{-/-}マウスは、同じ高脂肪食を摂取したCbl-b^{+/+}マウスに比べ顕著な体重増加と血中脂質濃度の増大を呈した。さらに、高脂肪食を摂取したCbl-b^{-/-}マウスは、Cbl-b^{+/+}マウスに比べ脂肪組織への浸潤マクロファージ数が有意に増大することが分かった。浸潤マクロファージ数の増加に比例して、Cbl-b^{-/-}マウスでは脂肪組織における炎症反応の増悪と全身性にインスリン抵抗性を引き起こすこともわかった。</p> <p>次に、飽和脂肪酸はtoll-like receptor 4 (TLR4) シグナル伝達経路を介してマクロファージの活性化を引き起こすことが報告されていたので、Cbl-bはTLR4を標的とすることでマクロファージの活性化を抑制するのではないかと考え、マウス由来腹腔マクロファージおよびRAW264.7細胞株を用いた実験を行った。飽和脂肪酸添加はTLR4を介して野生型マクロファージからの炎症性サイトカインの1つであるinterleukin-6 (IL-6) の発現を増大させた。興味深いことに、Cbl-b遺伝子欠損は飽和脂肪酸によるマクロファージからのIL-6発現をさらに亢進するとともに、TLR4シグナル伝達経路のinhibitor of NF-κBα (IκBα) およびJun N-terminal kinase (JNK) のリン酸化もより増大させた。一方、Cbl-bを強発現させたRAW264.7細胞では、飽和脂肪酸刺激によるIL-6の発現増大に加えて、IκBαとJNKのリン酸化は有意に抑制された。さらに、マクロファージやHEK293細胞株を用いた構成実験では、Cbl-bは飽和脂肪酸刺激後にTLR4をユビキチン化し、プロテアソーム依存的な分解を亢進していることを明らかにした。以上の結果は、Cbl-bはマクロファージのTLR4の分解を亢進することにより、飽和脂肪酸によるTLR4シグナル伝達を負に調節していることを示唆した。</p> <p>最後に、<i>in vivo</i>におけるCbl-bによるマクロファージ活性化制御の重要性を明らかにするために、Cbl-b^{-/-}マウス由来骨髄細胞を用いた骨髄移植実験およびTLR4アンタゴニストであるEritoranの投与実験を行った。骨髄移植実験により、骨髄細胞特異的Cbl-b遺伝子欠損</p>			

は高脂肪食による脂肪組織の慢性炎症を増悪し、インスリン抵抗性を惹起することを示した。また、Eritoranの投与は、高脂肪食によるCbl-b^{-/-}マウスの糖尿病症状および炎症反応を改善した。以上のことより、飽和脂肪酸によるマクロファージの活性化が肥満によるインスリン抵抗性発症治療において重要なステップであることと、飽和脂肪酸の受容体であるTLR4及びそのシグナル経路が、インスリン抵抗性に対する分子標的となりうることが示唆された。