

# メタボリック症候群における慢性炎症の分子機構の解明

岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科

江口 潤

## 1. はじめに

近年、我が国のみならず世界中でメタボリック症候群の患者数は増加の一途を辿っている。メタボリック症候群は2型糖尿病、脂肪肝、癌などの発症率を高めるため、有効な治療法の開発が急務である。近年の研究成果により、脂肪組織は様々な生理活性を有するホルモンやサイトカインを産生することにより全身の代謝を調節する内分泌臓器であることが明らかになった。また、メタボリック症候群における脂肪組織の慢性炎症が全身の代謝異常を引き起こす原因となっている。一方、核内受容体PPAR $\gamma$ に対するアゴニストは脂肪組織で脂質代謝、炎症に関連した多くの遺伝子群の発現変化をもたらすことによって全身の代謝を改善し治療効果を発揮している。従って、脂肪組織を転写レベルでモデリングすることがメタボリック症候群の有効な治療法の一つになると考えられる。そのためには、脂肪組織の機能を制御する転写経路の十分な理解が不可欠であるが、いまだにその大部分は明らかになっていない。我々は、IRF(Interferon Regulatory Factor)ファミリーを脂肪細胞に発現する新規転写因子として発見した(*Cell Metabolism*, 2008)。なかでも IRF4 は発現が免疫細胞と脂肪細胞に限局しており食事性刺激に応答して脂肪サイズや脂肪組織量を制御することを報告した(*Cell Metabolism*, 2011)。一方で IRF4 はマクロファージと脂肪細胞で TLR(Toll like receptor)4 シグナルにより発現誘導される。これらの結果より、IRF4 は過剰な栄養摂取により引き起こされる脂肪組織の慢性炎症に関与する転写因子であると考えられた。本研究では IRF4 欠損(KO)マクロファージやマクロファージ特異的 IRF4KO マウスを解析することにより、メタボリック症候群における慢性炎症発症の分子機構を解明することをめざす。

## 2. 方法

### A. IRF4KO マクロファージの表現形の解析

野生型(WT)マウスと IRF4KO マウスから腹腔マクロファージを回収し、LPS もしくはパルミチン酸により刺激後、炎症性サイトカインの産生量を比較した。

### B. IRF4KO マクロファージと培養脂肪細胞の共培養系を用いたインスリン感受性の検討

3T3-L1 脂肪細胞と WT マクロファージ、または IRF4KO マクロファージを共培養し、脂肪細胞のインスリン感受性への影響(脂肪細胞へのインスリン誘導性糖取り込み、インスリンシグナルの変化)を検討した。

### C. マクロファージ特異的 IRF4KO マウスにおける全身の糖代謝、インスリン感受性の検討

IRF4<sup>flox/+</sup>マウスとマクロファージ特異的 Cre リコンビナーゼ発現マウスを交配することによりマクロファージ特異的 IRF4KO マウスを作製し、全身の糖代謝、インスリン感受性臓器である肝臓、骨格筋、脂肪組織の炎症性サイトカイン、インスリン感受性に関与する遺伝子の定量 RT-PCR を施行し各臓器における炎症と糖代謝の状態を検討した。

### 3. 結果

#### A. IRF4KOマクロファージの表現形の解析

野生型マウスとKOマウスの腹腔内マクロファージを採取し、LPS, パルミチン酸により刺激すると、KOマクロファージでは野生型と比較し炎症性サイトカインの産生は増加した。

#### B. IRF4KOマクロファージと培養脂肪細胞の共培養系を用いたインスリン感受性の検討

IRF4KOマクロファージと共培養した脂肪細胞ではWTマクロファージとの共培養と比較しインスリン応答性の糖取り込みの低下、インスリンシグナルの減弱を認めた。すなわち、IRF4KOマクロファージは脂肪細胞へインスリン抵抗性を惹起した。

#### C. マクロファージ特異的 IRF4KO マウスにおける全身の糖代謝、インスリン感受性の検討

マクロファージ特異的IRF4KOマウスは高脂肪食下でWTマウスと比較し、より強いインスリン抵抗性を示した。また、マクロファージ特異的IRF4KOマウスの肝臓、骨格筋、脂肪組織において炎症に関連した遺伝子群の発現上昇やインスリンシグナルの減弱を認めた。さらに、マクロファージ特異的IRF4KOマウスの脂肪組織ではWTマウスと比較し、M1マクロファージの浸潤が有意に増加していた。

### 4. 考察

これらの結果より、マクロファージ特異的IRF4KOマウスの脂肪組織、肝臓、骨格筋といったインスリン感受性臓器において慢性炎症が増幅しているため、より強くインスリン抵抗性を呈したと考えられた。マクロファージIRF4は、高脂肪食負荷で誘導される慢性炎症に対して抑制的に働く転写因子であり、その発現低下がメタボリック症候群における慢性炎症の発症に関与している可能性がある。現在、IRF4のマクロファージや脂肪細胞における過剰発現が、メタボリック症候群における慢性炎症発症を抑制できるかどうか検討中である。

### 謝辞

本研究にあたり、アステラス病態代謝研究会による研究助成を賜りましたことを深謝申し上げます。

### 5. 発表論文、参考文献

1. **Eguchi J**, Wang X, Yu S, Kershaw EE, Chui PC, Dushay J, Estall JL, Klein U, Maratos-Flier E, Rosen ED. Transcriptional control of adipose lipid handling by IRF4. *Cell Metabolism*, 13(3): 249-59.2011
2. Wrann CD, **Eguchi J**, Bozec A, Xu Z, Mikkelsen T, Gimble J, Nave H, Wagner EF, Ong SE, Rosen ED. FOSL2 promotes human adipocyte-specific leptin gene expression. *Journal Clin Invest*, 122, 1010-21. 2012
3. Rosen E, **Eguchi J**, Xu Z. Transcriptional targets in adipocyte biology. *Expert Opin Ther Targets*.13 (8): 975-86.2009
4. **Eguchi J**, Yan QW, Schones DE, Kamal M, Hsu CH, Zhang MQ, Crawford GE, Rosen ED. Integrated DNase hypersensitivity and computational analysis identifies interferon-regulatory factors (IRFs) as regulators of adipogenesis. *Cell Metabolism*. 7(1): 86-94. 2008