



**事務局教務課**

**【本発表に関すること】**

担当：情報研究係垣内 電話：0766-56-7500（内線）1229

**【本件に関すること】**

担当：医薬品工学科 教授 長井良憲

電話：0766-56-7500（内線）1911

電子メール：ynagai@pu-toyama.ac.jp

令和元年 7 月 2 9 日

## 白血球が内臓脂肪に炎症をおこす仕組みを解明

富山県立大学工学部医薬品工学科の長井良憲教授、富山県薬事総合研究開発センターの渡邊康春研究員、高津聖志所長らの研究グループは、白血球の一種である好中球が脂肪細胞と作用し合いながら、内臓脂肪組織に炎症をおこす仕組みを発見し、その機序を解明しました。本研究により、メタボリックシンドロームが発症する仕組みの解明やその制御法の開発が期待されます。本研究成果は、2019年7月29日に米国科学誌「The FASEB Journal」でオンライン公開されました。

つきましては、取材・報道方よろしくお願ひいたします。

### 1. 研究成果のポイントについて

内臓脂肪組織に存在する好中球は炎症準備状態にあり、高脂肪食の摂取などにより活性化し、炎症性物質 IL-1 $\beta$  を産生します。

- ・ 好中球は脂肪細胞と相互作用することにより、炎症準備状態になります。
- ・ 好中球と脂肪細胞との相互作用により、また IL-1 $\beta$  の産生により、炎症の慢性化に重要なマクロファージが内臓脂肪組織に集積します。
- ・ 本成果により、メタボリックシンドロームが発症する仕組みの解明やその治療薬の開発につながる可能性があります。

### 2. 研究の背景と経緯について

近年、食生活の欧米化などにより、日本でも肥満を中心とするメタボリックシンドロームや糖尿病が増加しており、大きな社会問題となっています。これまでの多くの研究により、メタボリックシンドロームの発症には、内臓脂肪組織における、慢性的な炎症反応が深く関与することが分かってきました。内臓脂肪組織は、余剰エネルギーを中性脂肪として蓄える脂肪細胞から構成されます。一方、内臓脂肪組織には免疫細胞も存在し、正常では免疫細胞が脂肪細胞の恒常性を保ち、炎症を抑制していることも分かってきました。一方、肥満になるにつれて、マクロファージ<sup>注1)</sup>などの炎症細胞が内臓脂肪組織に集まり、脂肪細胞と相互作用することによって慢性的な炎症反応が生じます。しかし、マクロファージが内臓脂肪組織に集まるメカニズムについては、未解明の部分が多く残されています。

### 3. 研究内容について

本研究グループは、内臓脂肪組織に常在する免疫細胞と炎症性物質の産生に着目した結果、炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$ <sup>注2)</sup>の発現が好中球<sup>注3)</sup>で非常に高いことを見出しました。さらに詳細に検討したところ、好中球は脂肪細胞と接触することで IL-1 $\beta$ の発現を高め、炎症準備状態となることが分かりました。このような反応は他の組織の好中球には認められないことから、内臓脂肪組織の好中球に特徴的な反応であることが分かりました。

次に、肥満や内臓脂肪組織炎症における好中球の役割を調べるために、マウスに高脂肪食を与えて検討しました。その結果、高脂肪食を与えたマウスでは、内臓脂肪組織の好中球で IL-1 $\beta$ の発現がさらに高まり、炎症が引き起こされることが確認されました。また、高脂肪食を与えたマウスでは、ケモカイン<sup>注4)</sup>とよばれる炎症性物質が増加しており、それによりマクロファージが内臓脂肪組織に集まること分かりました。さらに詳細に解析したところ、ケモカインは脂肪細胞に発現しており、その発現増加には好中球から産生された IL-1 $\beta$ が脂肪細胞に作用することが重要であることを明らかにしました。したがって、内臓脂肪組織へのマクロファージの集積と炎症の慢性化には、好中球と脂肪細胞との相互作用および IL-1 $\beta$ の産生が重要であることを初めて明らかにしました(図1)。

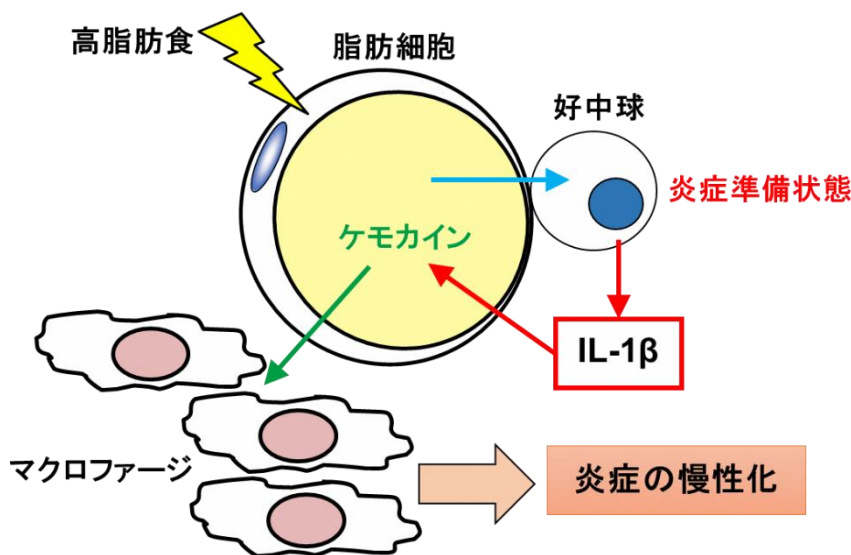


図1 好中球と脂肪細胞との相互作用と IL-1 $\beta$ 産生によるマクロファージの集積と炎症の慢性化

本研究は、富山県および県内外の 13 社の製薬企業による寄附金、科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業さきがけ研究、文部科学省科学研究費補助金、武田科学振興財団、富山第一銀行奨学財団研究助成、東京生化学研究会などによる支援を受けて実施しています。

### 4. 今後の展開について

本研究により、内臓脂肪組織の慢性炎症化のきっかけは、好中球と脂肪細胞との相互作用であることが明らかになりました。今後、この相互作用の詳しいメカニズムを調べることで、相互作用を遮断し、炎症の慢性化を予防するメタボリックシンドローム治療薬の開発につながることを期待されます。

## 5. 論文の掲載について

・公開日:2019年7月29日(米国時間)

・雑誌名:米国科学誌 The FASEB Journal(ザ・ファセブ・ジャーナル)

・論文名:Bidirectional crosstalk between neutrophils and adipocytes promotes adipose tissue inflammation

(和文タイトル:好中球と脂肪細胞の二方向性クロストークは内臓脂肪組織の炎症を誘導する。)

・論文情報

著者:渡邊康春<sup>1,2</sup>、長井良憲<sup>1,3,4</sup>、本田裕恵<sup>1,2</sup>、岡本直樹<sup>1,5</sup>、柳橋努<sup>1,2</sup>、小笠原 勝<sup>2</sup>、山本誠士<sup>6</sup>、今村龍<sup>7</sup>、高崎一朗<sup>8</sup>、原博満<sup>9</sup>、笹原正清<sup>6</sup>、有田誠<sup>10,11,12</sup>、肥田重明<sup>13</sup>、谷口俊一郎<sup>14</sup>、須田貴志<sup>7</sup>、高津聖志<sup>1,2</sup>

所属:<sup>1</sup>富山大学大学院医学薬学研究部(医学)免疫バイオ・創薬探索研究講座

<sup>2</sup>富山県薬事総合研究開発センター

<sup>3</sup>JST さきがけ研究

<sup>4</sup>富山県立大学工学部医薬品工学科 バイオ医薬品工学講座

<sup>5</sup>テイカ製薬株式会社

<sup>6</sup>富山大学大学院医学薬学研究部(医学)病態・病理学

<sup>7</sup>金沢大学がん進展制御研究所 免疫炎症制御研究分野

<sup>8</sup>富山大学大学院理工学研究部(工学)生体情報薬理学研究室

<sup>9</sup>鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 感染防御学講座 免疫学分野

<sup>10</sup>慶應義塾大学薬学部・薬学研究科 代謝生理化学講座

<sup>11</sup>理化学研究所生命医科学研究センター メタボローム研究チーム

<sup>12</sup>横浜市立大学大学院生命医科学研究科 代謝エピゲノム科学研究室

<sup>13</sup>名古屋市立大学大学院薬学研究科 衛生化学分野

<sup>14</sup>信州大学医学部 包括的がん治療学

## 6. その他

本研究内容に関する問い合わせ先は以下の通りです。メールまたは電話でご連絡下さい。

富山県立大学工学部医薬品工学科 教授 長井 良憲(ナガイ ヨシノリ)

〒939-0398 富山県射水市黒河 5180

TEL:0766-56-7500(内線 1911)

E-mail:ynagai@pu-toyama.ac.jp

**※7月29日(月)は、極力メールでのお問い合わせをお願いします。**

### 【用語解説】

#### 注1) マクロファージ

白血球の1つであり、病原体などの異物を食作用により処理する。抗原提示能を持ち、食作用により取り込んだ異物断片を細胞表面に提示し、そのシグナルはヘルパーT細胞に伝達される。様々な組織に常在しており、病原体の侵入などにより活性化される。脂肪組織

には炎症性の M1 マクロファージと抗炎症性の M2 マクロファージが存在する。肥満により、M1 マクロファージが脂肪組織に浸潤する。

#### 注 2) IL-1 $\beta$

サイトカインとよばれる生理活性物質の一種であるインターロイキンの一つである。細胞死を誘導する炎症性物質であり、関節リウマチや糖尿病など、多くの慢性炎症性疾患の発症に重要な役割を果たす。

#### 注 3) 好中球

白血球の一種であり、病原体の侵入部位に集まり、細菌などを貪食または殺菌することで感染防御に必須の役割を果たす。血液内での寿命は約 1 日と短いため、骨髄では好中球の生産が絶えず行われている。

#### 注 4) ケモカイン

細胞の遊走を誘導するサイトカインの総称である。炎症時に誘導されるものや、恒常的に発現し機能するものがある。