

# メタボリック シンドローム 治療の新たな標的

## 肥満に伴う脂肪組織の線維化

### 促進する鍵分子を発見 医科歯科大

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科の菅波 孝祥特任教授は、小川佳宏教授らと共同で、Mincleと呼ばれる病原体センサー分子が、肥満に伴う脂肪組織の線維化を促進させる鍵となる因子であり、第三の脂肪ともいわれる異所性脂肪の蓄積に重要な役割を担うことを明らかにした。新たなメタボリックシンドローム治療戦略の開発につながることで期待される。ネイチャー・コミュニケーションズ・オンライン版に19日掲載された。

脂肪組織は、余剰エネルギーを中性脂肪として貯蔵する機能のほかに、種々のホルモンを分泌する機能を持っている。これまでに肥満にもなって脂肪組織で慢性炎症が生じることがわかってきているが、最近、慢性炎症の結果、ホルモン産生調節が破綻することでメタボリックシンドロームを発症することが明らかになった。一方、慢性炎症に伴うエネルギー貯蔵機能の変化もメタボリックシンドローム発症に関与すると考えられているが、詳しい分子機構はわかっていなかった。

菅波特任教授らは以前、肥満マウスの脂肪組織で、結核菌や真菌に対する病原体センサー分子であるMincleが高発現することを明らかにしている。今回、Mincleの発現を詳しく調べたところ、皮下脂肪組織と比較して内臓脂肪組

織に多く認められ、肥満の進展とともに発現量が上昇することが明らかになった。その中でも、Mincleの発現は、脂肪組織に特徴的な組織学的構造(CLS・王冠様構造)を形成する免疫担当細胞・炎症促進性M1マクロファージに選択的に認められた。

次に、肥満の脂肪組織炎症におけるMincleの役割を調べるために、Mincle欠損マウスと野生型マウスに高脂肪食を与えて、肥満を誘導した。両者は、同程度の体重増加を示したが、対照の野生型マウスとくらべて、Mincle欠損マウスでは、CLS形成数の減少、慢性炎症の結果として生じる組織の線維化の減少が認められ、また脂肪細胞径が大きく、脂肪蓄積能が増加していることが示唆された。一方、肝臓の脂肪蓄積は顕著に抑制

され、全身の糖代謝も良好に保たれた。つまり、Mincle欠損マウスでは、脂肪組織の慢性炎症が軽減された結果、肝臓に異所性脂肪蓄積とそれに伴う糖代謝異常の発症が抑制されたと考えられる。

そこで、試験管内で培養した培養マクロファージに、Mincleを活性化させるTDM(トレハロース

シニコール酸)を投与し、遺伝子発現の変化を検討。その結果、TGFβなどの組織線維化にかかわる遺伝子群が顕著に誘導されること明らかになった。組織線維化におけるMincleの活性化の役割を確認するため、TDMを非肥満マウスの脂肪組織に直接投与したところ、それだけでCLSが形成され、組織の線維化が誘導された。これは、

マクロファージにおけるMincle活性化のみでも、脂肪組織の線維化を引き起こすのに十分であることを示している。

今回の研究により、Mincleが脂肪組織炎症を促進させる鍵となる因子であること、肝臓などへの脂肪蓄積を介して全身の糖代謝においても重要な役割を担うことが初めて明らかに

なった。実際の体内では、CLSの形成と慢性炎症の発生・悪化、線維化は、互いに影響を及ぼし合い、悪循環を形成していると考えられている。今回の実験では、MincleをTDM投与によって活性化したが、実際には細胞死に陥った脂肪細胞から産生される何らかの未知の因子がMincle

を活性化させ、脂肪組織における慢性炎症を悪化させると想定される。今後、このMincle活性化因子を同定することで、メタボリックシンドロームにおける慢性炎症の新たな分子機構が明らかになり、Mincleシグナルを標的とする、メタボリックシンドローム治療戦略の開発につながることで期待される。

を活性化させ、脂肪組織における慢性炎症を悪化させると想定される。今後、このMincle活性化因子を同定することで、メタボリックシンドロームにおける慢性炎症の新たな分子機構が明らかになり、Mincleシグナルを標的とする、メタボリックシンドローム治療戦略の開発につながることで期待される。