

## 論文内容の要旨

### 論文題目

S100A8・S100A9 はメタボリックシンドロームにおける新しい

炎症性メディエーターである

指導教員 永井 良三

東京大学大学院医学系研究科

平成 18 年 4 月入学

医学博士課程 内科学専攻

荷見 映理子

肥満とメタボリックシンドロームは動脈硬化性心疾患の主なリスク因子である。肥満により、内臓脂肪から分泌されるアディポネクチンの低下と炎症性サイトカインの増加、遊離脂肪酸放出の増加が、全身のインスリン抵抗性や易炎症状態を誘導すると考えられている。一方、肥満した脂肪組織自体にも活発な炎症状態が惹起されることが明らかとなっており、炎症が肥満に伴う脂肪組織の機能異常に密接に寄与していると考えられる。内臓脂肪の肥満は、マクロファージや T リンパ球を中心とした免疫細胞が集積し、炎症プロセス

に中心的な役割を果たすことが報告されているが、これら免疫細胞がどのように脂肪組織にリクルートされ、また活性化されるかは十分に分かっていない。

S100A8 及び S100A9 蛋白は、2 個の EF-hand を持つ S100 カルシウム結合蛋白ファミリーに含まれ、ヘテロダイマーを形成する。これまでに好中球やマクロファージから分泌されること、悪性腫瘍や自己免疫性疾患などの炎症状態で上昇することが報告されている。また、S100A8 蛋白が TLR4 の内因性リガンドとして機能し、悪性腫瘍の転移部位へマクロファージを誘導することが報告されている。そこで、私は内臓脂肪組織の肥満に伴う炎症に S100A8、S100A9 が寄与するという仮説を立て、その病態機能的意義を検討した。

S100A8、S100A9 は肥満によって内臓脂肪で発現が上昇し、間質細胞と血管細胞を含む間質血管画分に加えて、脂肪細胞画分でも発現が上昇することを見いだした。また、3T3-L1 脂肪細胞でも発現が認められたことから、S100A8、S100A9 は脂肪細胞から分泌される新たなメディエーターであることが示唆された。

S100A8/S100A9 蛋白は、RAW264 マクロファージの細胞遊走を活性化した。また、マトリゲルへの炎症細胞浸潤と血管新生を著明に促進した。さらに、脂肪細胞特異的にヒト S100A8、S100A9 両遺伝子を過剰発現するトランスジェニックマウスの精巣上体脂肪組織でマクロファージ数の増加が認められたことから、肥満脂肪組織から分泌される S100A8、S100A9 がマクロファージの集積を促進すると考えられた。

一方、3T3-L1 脂肪細胞と RAW264 マクロファージを共培養すると炎症性サイトカインに加えて S100A8、S100A9 の遺伝子発現が増加する。また、共培養系を長鎖遊離脂肪酸であるパルミチン酸で刺激すると、炎症性サイトカイン、S100 遺伝子ともにさらに発現が増加す

ることから、脂肪細胞とマクロファージの炎症性相互作用を仲介することが示唆された。パルミチン酸により活性化される脂肪細胞—マクロファージの炎症性相互作用に S100A8、S100A9 が重要であると考えられた。

マウスにパルミチン酸エチルを持続的に静脈投与し、血中遊離パルミチン酸レベルを上昇させると、投与 4 時間で精巣上体脂肪組織での S100A8、S100A9 発現が増加し、これに遅れて 12 時間でマクロファージの集積が認められ、パルミチン酸による脂肪組織へのマクロファージ誘導に S100A8、S100A9 が寄与していることが示唆された。

本研究の結果は、S100A8、S100A9 は肥満に伴って内臓脂肪で発現が増加する新規の炎症性メディエーターであることを示す。S100A8、S100A9 は脂肪細胞から分泌され、マクロファージの遊走を促す。一方、マクロファージで炎症性サイトカインの発現を増加させることから、遊離脂肪酸などの刺激で活性化される脂肪細胞とマクロファージの炎症性相互作用のメディエーターとしても重要なことが示唆された。