

審査の結果の要旨

氏名 荷見 映理子

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、これらの細胞がどのように脂肪組織にリクルートされ、活性化されるかは十分に分かっていない。本研究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の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. S100A8、S100A9 はマウスの肥満した内臓脂肪で発現が増加すること、マクロファージ等を含む間質血管画分だけでなく、脂肪細胞画分に発現が認められること、特に S100A8 は脂肪細胞画分で発現が高いことが明らかとなった。3T3-L1 脂肪細胞でも S100A8、S100A9 の発現が認められており、S100A8 と S100A9 は肥満脂肪組織から産出される新たな生理活性分子であることが示された。

2. マクロファージを用いた遊走試験において S100A8/S100A9 蛋白がマクロファージの細胞遊走を活性化すること、マウスに投与したマトリゲルへの炎症細胞浸潤を増加させること、脂肪細胞での過剰発現により精巣上体脂肪組織へのマクロファージ集積が誘導されることにより、S100A8、S100A9 はマクロファージを内臓脂肪へ遊走させる機能を持つことが強く示唆された。

3. 肥満の際に見られる血中遊離脂肪酸の上昇を促進する、長鎖飽和脂肪酸であるパルミチン酸を用いた、マウスへのパルミチン酸エチル投与モデルで、内臓脂肪へのマクロファージ集積に先立って S100A8、S100A9 の発現が増加することも、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。

4. 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。3T3-L1 と RAW264 細胞の共培養をパルミチン酸で刺激すると更に S100A8、S100A9 遺伝子発現が増加する。しかし、それぞれの細胞種だけの状態では S100 遺伝子発現に変化が見られない。この結果は、共培養系で確立された相互作用がパルミチン酸による S100 遺伝子誘導に必須であることを示している。このことから、長鎖飽和脂肪酸の病態惹起機構に炎症プロセスの活性化が重要であり、この際に S100A8、S100A9 がメディエーターとして機能することを示唆するものである。

5. 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では、通常食下で、脂肪組織へのマクロファージの浸潤が野生型と比して上昇していた。これにより、肥満脂肪組織から分泌される S100A8、S100A9 がマクロファージ

ジの集積を促進すると考えられた。

以上、本論文は、S100A8、S100A9 蛋白が肥満内蔵脂肪の慢性炎症に寄与し、肥満内蔵脂肪へのマクロファージ遊走と、脂肪細胞—マクロファージの炎症相互作用を活性化することにより、新規メディエーターとして脂肪組織の炎症惹起と維持に働いていることが示された。本論文は肥満内蔵脂肪における炎症プロセスの制御機構の解明の端緒となるものであり、学位の授与に値するものと考えられる。