

研究・事業名

脂肪組織の健康的増大機構の解析

研究・事業実施期間

2021年(令和3年) 4月1日～ 2024年(令和6年) 3月31日

交付決定額

2,500,000円

国立大学法人神戸大学大学院医学研究科

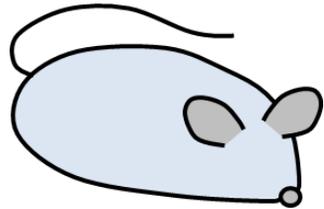
糖尿病・内分泌内科学部門 医学研究員

細川 友誠

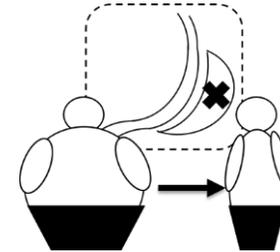
1. 研究・事業の概要（イメージ図）

研究の概要

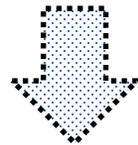
本研究は「脂肪組織の健康的増大」が生じる新規遺伝子改変マウスと「脂肪組織の健康的増大」を伴う減量手術前の高度肥満症患者の試料解析を通じ、脂肪組織の健康的増大機構の解明を目指す



脂肪組織の健康的増大の機序の解明



研究計画① 脂肪細胞特異的
LTA₄H過剰発現マウスの解析



研究計画② 減量手術を受けた
高度肥満症患者の解析

新規シーズに基づくインスリン抵抗性改善薬・
代謝疾患治療薬の創薬への展開を通じ
神戸医療産業都市の発展に貢献する

2. 研究・事業の内容

・ 研究・事業の目的及び意義

肥満は糖尿病や脂質異常症など様々な代謝疾患の原因となる。一方、ある種の遺伝子改変動物では、肥満状態でも脂肪組織が正常機能を維持し代謝疾患が生じない現象が知られており、「脂肪組織の健康的増大」と呼ばれる。「脂肪組織の健康的増大」は肥満の程度と代謝異常の合併頻度の人種差や個人差を説明する要因の一つと考えられている。本研究は、「脂肪組織の健康的増大」を生じた遺伝子改変マウスと肥満症ヒトの試料の解析を通じ、「脂肪組織の健康的増大」の機序の解明と、新規な代謝疾患治療薬の開発に資する知見を得ることを目指す。

・ 研究・事業の特徴（新規性・独自性）

本研究で用いるマウスは類似の報告がない独自のモデルであり、「脂肪組織の健康的増大」の表現型は申請者の意図と相反する結果であった。独自のモデルマウスを用いて見出した、予期されなかった新知見の機序解明を目指す点が本研究の強みである。また、本研究は、ヒトでの検証を並行して進めており、効率的に創薬戦略の実現に繋げうる点も際立った優位性としてあげられる。

2. 研究・事業の内容

研究・事業の方法と手段

研究計画1. 脂肪細胞特異的LTA₄H過剰発現マウスの代謝表現型の解析

LTA₄Hの標的分子となりうる脂質メディエーター・ペプチドを定量的に分析し、代謝表現型の変化の原因因子を探索する。また、LTA₄Hの標的分子はいずれも免疫細胞浸潤に関わることが知られており、脂肪組織への免疫細胞浸潤の程度の変化も評価する。さらに、脂肪組織の網羅的遺伝子発現も評価し、本マウスの代謝変化の責任分子・経路の同定を試みる。その後、得られた候補分子の機能について培養細胞実験で評価し、「脂肪組織の健康的増大」を模倣する変化が生じるか検討する。

研究計画2. 高度肥満症患者の内臓脂肪組織及び血漿試料における代謝表現型の解析

減量外科治療を受ける高度肥満症患者の手術時に内臓脂肪組織を採取し、さらに術前および術後1年間に亘り経時的に血漿試料の採取を行う。内臓脂肪生検試料・血漿試料のリピドミクス解析・網羅的遺伝子発現解析を行い、臨床情報も含めてデータベースを構築する。マウスで得られた所見・仮説の妥当性について本データベースで検証することにより、「脂肪組織の健康的増大」が生じる分子機構の解明を目指す。

3. 目的達成状況

研究計画1. 脂肪細胞特異的LTA₄H過剰発現マウスの代謝表現型の解析

脂質メディエーター・ペプチドの定量的分析、脂肪組織への免疫細胞浸潤の評価、脂肪組織の遺伝子発現の網羅的解析はいずれも完遂した。その結果、本マウスの表現型の少なくとも一部が、脂肪組織のM2マクロファージの増加によって生じている可能性が示唆された。また、LTA₄Hの過剰発現によって、標的分子であるLTB₄の産生量は変化しない一方で、ペプチドの分解は促進される可能性も示された。一方で、「脂肪組織の健康的増大」を生じる機序や原因因子については、候補を抽出したものの、まだ解明に至っていない。

研究計画2. 高度肥満症患者の内臓脂肪組織及び血漿試料における代謝表現型の解析

検体・臨床情報の収集は完遂し、予定していた解析結果を用いたデータベースの構築も完了した。今後さらなる情報の追加を行う予定である。研究計画1で見出した原因因子について、本データベースで検証を行い、一部の表現型において、原因因子の関与が示唆されたが、今後のさらなる検討が必要な状況である。

4. 研究・事業により期待される効果／神戸医療産業都市の発展に与える効果

研究計画1. 脂肪細胞特異的LTA₄H過剰発現マウスの代謝表現型の解析

本研究により、古くから知られているLTA₄Hという酵素の新しい知見が見出された(論文投稿中)。今後、この知見を基にさらなる生理学的発見が期待される。また、脂肪組織の健康的増大の原因候補因子について、新規測定系を確立した。本邦で本因子の測定を行うことが出来る施設はなく、新規測定系を用いて、様々な病態における本因子の関与の有無を明らかにすることが可能となった。

研究計画2. 高度肥満症患者の内臓脂肪組織及び血漿試料における代謝表現型の解析

詳細な情報を伴うヒト血漿・内臓脂肪組織試料を用いて新規データベースを構築したことで、他の肥満症治療・機序に関わる様々な研究への応用が始まっており、その一部は既に論文として投稿中である。今後本データベースは、我々の研究施設や神戸にとどまらず、全国的な肥満症研究に貢献することが期待される。

5. 今後の展開

- 「脂肪組織の健康的増大」を生じる機序や原因因子について、候補因子を用いた評価を現在進行形で実施しており、引き続き「脂肪組織の健康的増大」の機序の解明と、新規な代謝疾患治療薬の開発に資する知見を得ることを目指す
- 肥満ヒトデータベースについては、現状のデータベースを用いて様々な評価を行うと同時に、メタボローム解析やプロテオーム解析など、さらなるオミクス解析を行うことで他に類をみない、膨大な情報を伴うデータベースの完成を目指す。また、上記データベースを確立後に活用し、新規の生理現象・病態の機序の解明につなげていく。