

## 略 歴

2001年 3月 京都大学薬学部 卒業  
2006年 3月 京都大学大学院薬学研究院 修了  
2006年 4月 千葉科学大学薬学部  
助手・助教  
2008年 4月 京都大学大学院薬学研究科 助教  
2011年 10月 米国カリフォルニア大学  
サンディエゴ校医学部  
客員研究員  
2013年 12月 東京農工大学大学院農学研究院  
テニュアトラック特任准教授  
現在に至る

## 酢酸による抗肥満メカニズムの科学的解明

本研究期間において我々は特に、免疫系を介した腸内細菌由来酢酸による脂肪組織に起因するエネルギー代謝に与える影響について研究を行った。我々は独自に GPR43 が活性型マクロファージに高発現すること、aP2-GPR43TG のマクロファージにおいて脂肪組織特異的に炎症性サイトカイン TNF- $\alpha$  の過剰産生が誘導されることを見出した。したがって、脂肪組織でのインスリン抵抗性の増大とマクロファージに発現する GPR43 の関係について脂肪組織特異的 GPR43TG や GPR43KO マウスを用い研究を進めた。結果、M1 マクロファージに発現する GPR43 は TNF- $\alpha$  の分泌抑制的に働き、一方で M2 マクロファージに発現する GPR43 は TNF- $\alpha$  分泌促進的に働くことがわかった。すなわち、肥満による脂肪組織慢性炎症時において、GPR43 は M1 マクロファージの TNF- $\alpha$  を抑制することで抗炎症作用による代謝機能悪化に対し抑制的に作用し、一方で健常時において、GPR43 は M2 マクロファージを介して TNF- $\alpha$  の分泌を促進することにより、軽度の炎症を引き起こす結果、過剰な脂肪細胞へのエネルギーの蓄積にブレーキをかける役割を有する可能性が示唆されるデータが得られた。

## はじめに

近年、腸内細菌がその宿主のエネルギー調節や栄養の摂取などのエネルギー恒常性維持に深く関与し、結果、肥満や糖尿病などの病態に影響するということが明らかになり、食事と腸内細菌、そして宿主エネルギー恒常性との関係が注目されるようになってきた。この中で申請者らは、大麦等に含まれる難消化性食物繊維等から腸内細菌の発酵によって生成される短鎖脂肪酸のうちの主要素である酢酸、あるいはアルコールの分解産物としても知られている酢酸が、脂肪組織の細胞膜上に存在する G タンパク質共役受容体 GPR43 を介して、脂肪組織における脂肪の蓄積を抑制し肥満を防ぐことを明らかにした (Kimura et al. Nature Commun. 2013)。このことはすなわち、酢酸が直接的に

GPR43を介して肥満を抑制する効果を有することをも示唆する。従来、酢酸が肥満予防に有効であるとの報告がなされていたが、未だ科学的根拠に基づいた証明は成されていない。酢酸が脂肪細胞に発現するGPR43を介し、脂肪の蓄積を抑制することに加え、脂肪組織に存在するマクロファージにもGPR43が発現しており脂肪組織炎症を介して脂肪の蓄積を制御する可能性が示唆された。

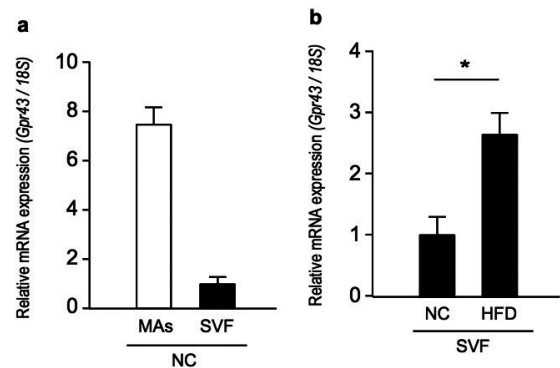
## 研究方法

申請者らによって独自に作出に成功したGpr41遺伝子欠損(Gpr41KO)マウス、GPR43遺伝子欠損(Gpr43KO)マウスや、組織特異的Gpr43遺伝子欠損(Gpr43cKO)マウス、Olfcr78遺伝子欠損(Olfcr78KO)マウス、さらには腸内細菌が全く存在しない無菌マウスや抗生物質処置により腸内細菌を死滅させたマウス等を用いて生理、病態機能解析を行う。加えて、網羅的遺伝子発現解析および腸内細菌叢全体を統合したメタゲノム解析や腸内細菌代謝物のメタボローム解析等のシステム生物学的手法を用いることにより、臓器間、包括的ネットワーク制御による、腸内細菌-短鎖脂肪酸受容体を介した宿主エネルギー調節機構の全容解明を目指す。

## 結果と考察

過去に我々は脂肪組織に発現するGPR43が脂肪細胞特異的にインスリン抵抗性を惹起させることによって、脂肪の蓄積を抑えること、すなわち、食物繊維などの難消化性多糖摂取により、腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸が肥満を抑制するメカニズムを明らかにした。この時に脂肪組織にGPR43は高発現していたが、今回、その脂肪組織でのGPR43の発現を詳細に調べた結果、脂肪細胞に加え、間質血管細胞群(SVF)にも弱いながらGPR43の発現が見られ、その中でもマクロファージにおいてGPR43の発現が確認できた(図1)。

図1



我々の有する脂肪組織特異的GPR43過剰発現マウスaP2-GPR43TGは脂肪の蓄積が進まず、肥満に対する抵抗性を示すが、さらに今回の検討で、このマウスの脂肪組織局所的に過剰なTNF- $\alpha$ の産生誘導が行われていることがわかった。一方でマクロファージの集積に関しては特に野生型マウスと差は見られなかった(図2)。そのために、TNF- $\alpha$ によるインスリンシグナル抑制が脂肪細胞特異的なインスリン抵抗性の惹起に繋がると予想された。

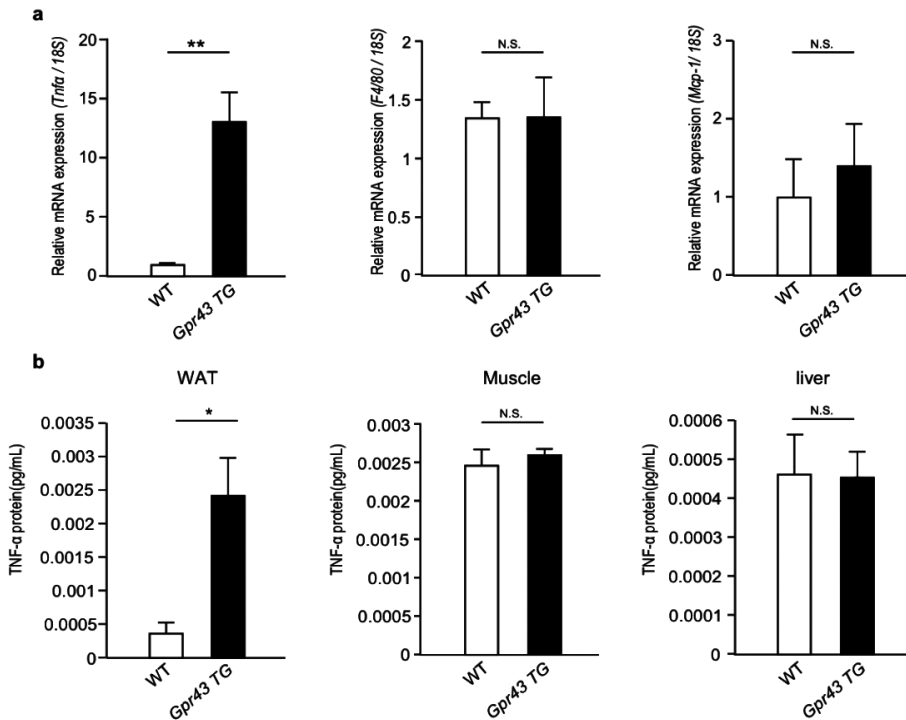
この脂肪組織におけるTNF- $\alpha$ の産生は活性型マクロファージにより確認できたことから、M1型、M2型それぞれのマクロファージにおけるGPR43の発現を検討した結果、両方のタイプのマクロファージにGPR43は発現していた。さらに、脂肪組織より採取したM1、M2それぞれのマクロファージに対して

GPR43 の内因性アゴニストである酢酸により刺激を行ったところ、M2 マクロファージにおいてのみ TNF- $\alpha$  の発現が誘導され、それは GPR43KO 由来の M2 マクロファージではその効果が見られなかった (図3上)。一方で、腹腔内マクロファージへの酢酸刺激では TNF- $\alpha$  の発現が抑制され、その効果は GPR43KO 由来腹腔内マクロファージで消失した (図3下)。

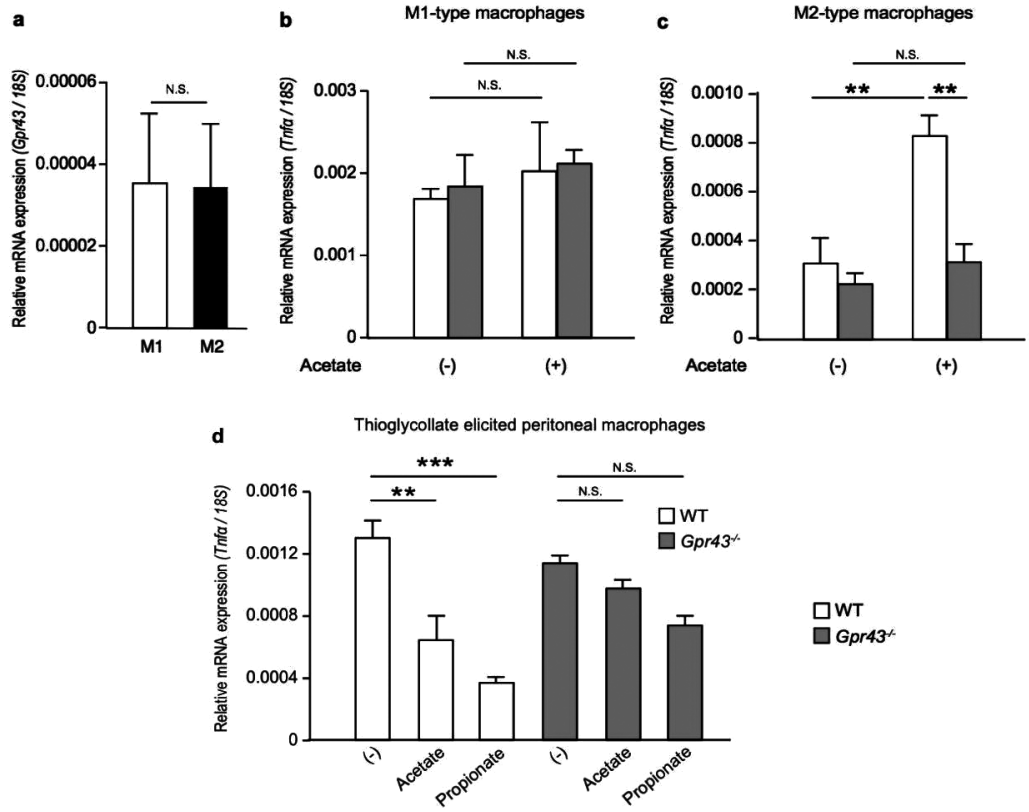
最後に抗生物質処置による血中酢酸濃度の減少下、脂肪組織由来 M2 マクロファージの TNF- $\alpha$  の発現の減少と、GPR43KO マウスでのその効果の消失が確認できた (図4)。

以上より、脂肪組織における M2 マクロファージは腸内細菌により誘導される短鎖脂肪酸を介して TNF- $\alpha$  を誘導することにより脂肪組織特異的にインスリン抵抗性を高め、脂肪細胞の脂肪の蓄積を抑制するメカニズムに関連することを明らかにした。一方で、他の末梢マクロファージでは GPR43 刺激が TNF- $\alpha$  の発現を抑制する結果が得られたことから、組織や炎症の状況に対応して、M1、M2 マクロファージそれぞれに発現している GPR43 が短鎖脂肪酸の異なった制御を受けている可能性が示唆された (Nakajima et al. PLoS One. 2017)。

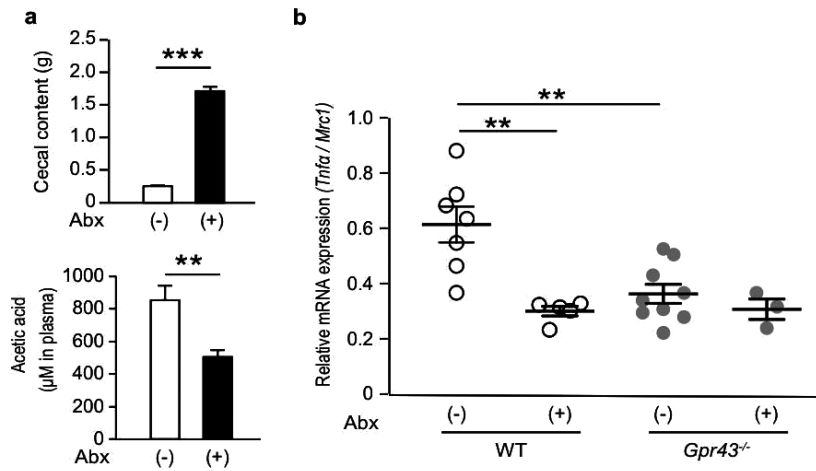
図 2



3



4



## 今後の課題

本研究期間において我々は特に、免疫系を介した腸内細菌叢変化からのエネルギー代謝に与える影響の検討について焦点を当てて研究を行った。結果、肥満による脂肪組織慢性炎症時において、GPR43はM2マクロファージを介してTNF- $\alpha$ の分泌を促進することにより、軽度の炎症を引き起こす結果、過剰な脂肪細胞へのエネルギーの蓄積にブレーキをかける役割を有する可能性が示唆される。今後、マクロファージGPR43を介した脂肪組織慢性炎症についてより詳細な検討を行うためには、GPR43cKOマウスを用いて、M1、M2特異的なGPR43遺伝子欠損マウスを作成し、*in vivo*での影響を検討する必要がある。また、我々は、GPR43が脂肪組織の褐色化を促進することにより、脂肪の燃焼を促進する可能性を実験結果から見出しているが、こちらは期間内においてまとまった成果をあげることは出来なかった。したがって、こちらについても今後、詳細なメカニズム解明を続けていきたい。