

Ccr7 null mice are protected against diet-induced obesity via Ucp1 upregulation and enhanced energy expenditure

眞田, 大樹

<https://doi.org/10.15017/4060086>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :



氏 名 : 眞田 大樹

論 文 名 : Ccr7 null mice are protected against diet-induced obesity via Ucp1 upregulation and enhanced energy expenditure
(Ccr7 欠損マウスは Ucp1 発現亢進とエネルギー消費量増加により食餌誘発性肥満が抑制される)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

C-C chemokine receptor type 7 (CCR7) は成熟樹状細胞の細胞表面に発現し、T 細胞や B 細胞、成熟樹状細胞を誘引したりリンパ節への遊走に寄与したりするケモカインである C-C Motif Chemokine Ligand 19 (CCL19) の受容体として知られている。先行研究において、炎症脂肪組織では CCL19 が高発現し、CCL19 の受容体 CCR7 を欠損させたマウスでは高脂肪食負荷による肥満およびインスリン抵抗性の発症が抑制されること、CCL19 タンパク発現が高脂肪食を摂取させた野生型マウスと比較し抑制される傾向にあることを示した。本研究では、Ccr7 欠損マウスにおいてエネルギー消費と肥満抑制の関係について明らかにすることを目的とし、野生型マウスおよび Ccr7 欠損マウスに高脂肪食 (high-fat-diet : HFD) を摂取させ、マウス表現型、エネルギー代謝調節機構を比較した。また、白色脂肪組織および褐色脂肪組織について、エネルギー代謝調節関連因子について検討した。

明期においても暗期においても食餌摂取量に野生型マウスと Ccr7 欠損マウスで有意な差はなかったものの、先行研究と同様に Ccr7 欠損マウスは肥満やインスリン抵抗性の発症が抑制された。各組織の組織重量の全体重に占める割合は、肝臓や 2 種類の筋肉 (大腿直筋、腓腹筋) には有意な差はなかったが、脂肪組織において野生型マウスと比較し Ccr7 欠損マウスでは有意に少なかった。Ccr7 欠損マウスでは精巣上体白色脂肪組織 (内臓脂肪) は WT の 30%、鼠径部白色脂肪組織 (皮下脂肪) は 16.4%、褐色脂肪組織は 65%であった。自発運動量は野生型マウスと Ccr7 欠損マウスで同程度であった。また、O₂ 消費量と CO₂ 排出量は Ccr7 欠損マウスで多いが、呼吸商および糖と脂肪の利用率は野生型マウスと Ccr7 欠損マウスで同程度であった。よって、Ccr7 欠損マウスでは代謝率が上がることでエネルギー消費量が上昇していることが示唆された。さらに、Ccr7 欠損マウスの内臓白色脂肪組織では褐色化マーカーである *Prdm16*、*Cd137*、*Tmem26*、*Th*、*Tbx1* の遺伝子発現が有意に亢進し、uncoupling protein 1 (Ucp1) については遺伝子ならびにタンパク発現レベルで、有意な発現亢進がみられた。そして、Ccr7 欠損マウスの褐色脂肪組織ではエネルギー代謝関連因子である *Dio2*、*Pgc1a*、*Cidea*、*Sirt1*、*Adiponectin* の遺伝子発現が有意に亢進し、Ucp1 については遺伝子ならびにタンパク発現レベルで、有意な発現亢進がみられた。

以上より、Ccr7 欠損マウスでは、白色脂肪組織が褐色化することや褐色脂肪組織を活性化することで、生体内のエネルギー消費に影響を及ぼし、すなわちエネルギー消費量が増加し、食餌誘発性肥満の発症を抑制することが示唆された。また、肥満やそれに関係する疾患の治療法として CCR7 の調整が有望なモデルとなり、白色脂肪から褐色様脂肪への変換により、エネルギー消費を増加させて肥満を治療するという新たな治療法を確立する可能性が示された。今後は、CCL19-CCR7 経路を遮断するモデル (*in vitro*) を確立し、本研究で得られた現象の詳細なメカニズムの解明を目指したい。