九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

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：

（様式６－２）

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）
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　山下　喜久 副　査　　九州大学　　教授　　自見　英治郎 副　査　　九州大学　　教授　　前田　英史

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

C-C chemokine receptor type 7 (CCR 7) は成熟樹状細胞などの免疫細胞表面に発現し、T 細胞や B 細胞、成熟樹状細胞の誘引やリンパ節への遊走に寄与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、CCL19 の受容体である CCR7 を欠損したマウスでは、高脂肪食負荷による肥満やインスリン抵抗性の発症が抑制されることが示されている。本研究では、Ccr7 欠損マウスにおけるこのような肥満抑制現象とエネルギー消費の関係を明らかにすることを目的とし、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野生型マウスと比較している。

その結果、食餌摂取量は明期、暗期ともに野生型マウスと Ccr7 欠損マウスで有意な差はなかった。各組織の組織重量の全体重に占める割合は、肝臓や筋肉（大腿直筋、腓腹筋）には有意な差はなかった。しかし、脂肪組織の割合いは Ccr7 欠損マウスでは野生型（WT）マウスと比較して有意に少なく、Ccr7 欠損マウスでは精巣上体白色脂肪組織（内臓脂肪）は WT マウスの 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。自発運動量ならびに呼吸商および糖と脂肪の利用率は WT マウスと Ccr7 欠損マウスで同程度であったが、O_2 消費量と CO_2 排出量は Ccr7 欠損マウスで有意に高く、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) についても、遺伝子およびタンパク発現レベルで、有意な発現亢進がみられた。また、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*、*Pgc1α*、*Cidea*、*Sirt1*、*Adiponectin* の遺伝子発現が有意に亢進し、Ucp1 についても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。

以上の結果から、Ccr7 欠損マウスでは、白色脂肪組織が褐色脂肪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量が増加し、食餌誘発性肥満の発症を抑制すると考えられる。本研究の結果は、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、白色脂肪を褐色様脂肪に変換させてエネルギー消費を増加させることで肥満を治療するという新たな治療法を確立する可能性を示しており、博士（歯学）の学位授与に値する。