

Adipose-specific C-C motif chemokine ligand (CCL) 19 overexpression drives the mice to both insulin resistance and weight gain

林, 大翔

<https://hdl.handle.net/2324/4496017>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (歯学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : (c) Author(s) (or their employer(s)) 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

氏 名	林 大翔		
論 文 名	Adipose-specific C-C motif chemokine ligand (CCL) 19 overexpression drives the mice to both insulin resistance and weight gain (脂肪細胞特異的 C-C motif ligand 19 過剰発現マウスではインスリン抵抗性および体重増大が引き起こされる)		
論文調査委員	主 査	九州大学	教授 重村 憲徳
	副 査	九州大学	教授 自見 英治郎
	副 査	九州大学	准教授 松田 美穂

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

アジア人は欧米人と比べて著名な肥満こそ少ないものの、糖尿病などの代謝障害の罹患率が欧米人と同程度に高いという特徴がある。近年では生活様式の西洋化に伴い、アジア人においても肥満人口は増大傾向にあるが、大部分は欧米における過体重レベルである。つまり、アジア人は脂肪組織が少し成熟するだけで糖尿病に対する感受性が亢進すると考えられる。成熟脂肪細胞では活性化免疫細胞の浸潤、および免疫細胞のリクルートに関する C-C motif ligand19(CCL19)等のケモカインや種々のサイトカインの発現が亢進するが、脂肪組織における CCL19 の役割は明らかではない。本研究では、脂肪組織特異的に CCL19 を高発現させた Ccl19 knock-in (Ccl19-KI)マウスを作成し、CCL19 が脂肪組織の炎症、脂質代謝に及ぼす作用について解析した。各遺伝子型マウスに、通常食、西洋食を模した 40%高脂肪食 (40%FD) または通常の食餌誘導性肥満実験に用いられる 60%高脂肪食 (60%FD) を負荷し、肥満度における影響を検討した。この結果、Ccl19-KI では、野生型 (WT) マウスに比べ脂肪組織における炎症促進シグナルの活性化と皮下・褐色脂肪組織の増大を示した。また、WT に比べて皮下・内臓および褐色脂肪組織における ERK1/2 のリン酸化亢進と AMPK α のリン酸化抑制、褐色脂肪組織における UCP1 発現抑制が見られた。Ccl19-KI と WT 間でのこれらの違いは、通常食群および 60%FD 群間に比べ、通常食群と 40%FD 群間において顕著であった。以上の結果から、肥満脂肪組織における CCL19-CCR7 経路の活性化が脂肪組織の炎症を増幅し、ERK1/2 活性化を介した AMPK α 抑制により脂質代謝、エネルギー制御機能の減弱を引き起こすことが示された。さらに、40%高脂肪食がこれらの変化を増強し、軽度肥満による病態の増悪が示された。本研究結果は、CCL19 を標的とした代謝障害の新たな治療法の確立およびアジア人のような軽度肥満における代謝異常の病態解明に繋がる可能性を示すものである。

これらの知見には新規性があり、博士 (歯学) の学位授与に値する。