

研究区分	教員特別研究推進（地域振興）
------	----------------

研 究 テーマ	脂肪組織マクロファージ上の G タンパク質共役型受容体を介した肥満病態制御				
研究組織	代 表 者	所属・職名	静岡県立大学薬学部・教授	氏名	梅本 英司
	研究協力者	所属・職名	九州大学生体防御医学研究所・教授	氏名	澤 新一郎
		所属・職名	静岡県立大学薬学部・准教授	氏名	大橋 若奈
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	静岡県立大学薬学部・教授	氏名	梅本 英司

講演題目
脂肪組織マクロファージ上の G タンパク質共役型受容体を介した肥満病態制御
研究の目的、成果及び今後の展望
肥満症は健康を脅かす要因として大きな医療的かつ社会的課題となっている。肥満の基盤病態として慢性炎症が知られ、肥満の脂肪組織では線維化をはじめとした炎症性変化を示す。肥満に伴う脂肪組織炎症にはマクロファージなどの自然免疫系細胞が重要な役割を果たす。骨髄由来単球の中には少なくとも炎症を促進する細胞集団が存在し、脂肪組織に移動し炎症性マクロファージに分化するが、肥満病態を負に制御するマクロファージ集団およびその調節機構には不明な点が多い。 G タンパク質共役型受容体 (GPCR) の GPR35 はキヌレン酸等の代謝分子に結合する。近年、GPR35 シグナルは脂肪細胞においてβアドレナリン受容体シグナルを促進することで、エネルギー消費を亢進することが報告された (LZ Agudelo et al. <i>Cell Metabolism</i>, 2018)。一方、当研究室では、GPR35 シグナルが細菌感染部位への炎症性単球移動を促進することを明らかにしている (Yo Okamura et al. <i>Cell Mol Life Sci</i>. 2025)。本研究では単球・マクロファージ特異的に <i>Gpr35</i> を欠損するマウスを作出し、骨髄由来細胞上の GPR35 が肥満病態進行に果たす役割を解析した。 まず、申請者は高脂肪食を与えた GPR35 全身欠損マウスにおける種々のマクロファージ集団を解析したところ、野生型マウスでは脂肪組織における CD11c⁺ CD9⁻集団が顕著に増加したのに対し、GPR35 欠損マウスではこの増加が認められなかった。CD11c⁺マクロファージのうち、CD9⁺集団は炎症性細胞だが、CD9⁻集団は高脂肪食依存的に増加する細胞集団と考えられる。RNA-seq 解析の結果、CD9⁻集団は CD9⁺集団と異なる細胞集団であり、組織修復や抗炎症に関与する遺伝子が発現していた。次に、単球、マクロファージで <i>Gpr35</i> を欠損するマウス (LysM-cre×<i>Gpr35</i>-flox マウス) を作製し高脂肪食を投与したところ、このマウスでは、体重増加および脂肪細胞の肥大が認められた。さらに、脂肪組織ではコラーゲン繊維を特徴とする組織線維化の進行が見られた。すなわち、CD9⁻マクロファージ上の GPR35 は脂肪組織のエネルギー代謝や組織線維化を制御すると考えられた。今後、GPR35 シグナルの CD9⁻マクロファージへの生理作用を解析するとともに、このマクロファージ脂肪細胞のエネルギー代謝を制御する分子機構を解明する予定である。脂肪細胞の肥大化は炎症を惹起することでインスリン抵抗性を付与することから、LysM-cre×<i>Gpr35</i>-flox マウスにおいて、インスリン感受性試験および耐糖能試験も評価する予定である。