

京都大学	博士（医科学）	氏名	安井美加
論文題目	The Prostaglandin E2 Receptor EP4 Regulates Obesity-Related Inflammation and Insulin Sensitivity (EP4 受容体は肥満に伴う炎症やインスリン抵抗性を調節する)		
(論文内容の要旨)			
<p>糖尿病は 21 世紀の国民病と呼ばれ、患者数の増加は地球規模の問題である。日本では、糖尿病が強く疑われる者や可能性を否定できない予備群が合わせて約 2,050 万人と推計されており、その 95%を占めるのが主に肥満が原因の 2 型糖尿病である。</p> <p>肥満の進行に伴い肥大化した脂肪組織に浸潤したマクロファージ (Adipose Tissue Macrophages : ATMs) が活性化し、活性化 ATMs から炎症性サイトカインやケモカインが分泌され局所及び全身性の慢性炎症が促進されることが、インスリン抵抗性や 2 型糖尿病の重要な発症要因の一つとされている。したがって、ATMs の活性化制御は、肥満に伴う 2 型糖尿病の新規治療標的として期待される。局所のホメオスタシスの維持に重要な脂質メディエーターであるプロスタグランジン E₂ は、EP4 受容体を介してマクロファージの炎症性活性化を特異的にかつ強力に抑制する。しかしながら、慢性炎症としての肥満や 2 型糖尿病の病態において、EP4 受容体及びその下流シグナルが果たす役割は解明されていない。そこで本研究では、肥満・2 型糖尿病モデル動物である <i>db/db</i> マウスに、EP4 受容体選択的アゴニスト又は vehicle を投与し、EP4 受容体シグナルの活性化が、肥満・2 型糖尿病の病態に与える影響を検討した。</p> <p>EP4 アゴニスト投与により、体重変化や摂餌量に差は認められなかったものの、耐糖能やインスリン抵抗性は有意に改善した。EP4 アゴニスト投与群の白色脂肪組織 (White Adipose Tissue : WAT) において、脂肪細胞周囲のマクロファージの浸潤や脂肪細胞の径は減少していた。マクロファージは活性化状態の違いから炎症惹起型 (M1) と炎症抑制型 (M2) に大別されるが、EP4 アゴニスト投与群の WAT では、M2 マクロファージが有意に増加していた。また、アディポネクチンや、核内受容体 PPARδ/γ の発現も増大していた。さらに、WAT 中のマクロファージを含む非成熟脂肪細胞分画においては、EP4 アゴニスト投与群で、炎症性サイトカインやケモカインの発現が顕著に抑制されていた。次に、EP4 シグナル活性化によるマクロファージの直接的な極性変化を検討するため、野生型マウスより腹腔マクロファージを採取し、<i>in vitro</i> で M1/M2 分極化誘導実験を行った。これらのマクロファージに EP4 アゴニスト処理を行ったところ、vehicle 処理のマクロファージと比較して、LPS 刺激による M1 マーカーの発現は抑制され、IL-4/IL-13 刺激による M2 マーカーの発現は顕著に増加した。しかし、EP4 欠損マクロファージを用いた検討では、野生型マクロファージと比較して、LPS 刺激による M1 マーカーの発現は増加し、IL-4/IL-13 刺激による M2 マーカーの発現は抑制された。つまり、EP4 受容体の活性化は、マクロファージの極性を直接的に変化させ、脂肪組織における慢性炎症を抑制したと考えられる。また、PPARδ/γ アンタゴニストを用いた検討から、PPARδ が EP4 シグナル活性化によるマクロファージの M2 シフトに関与していることが示された。</p> <p>以上の結果から、EP4 アゴニスト投与による EP4 シグナルの活性化は、脂肪組織へのマクロファージの浸潤を抑制させ、ATMs の極性を M1 型から M2 型へとシフトさせることにより、耐糖能やインスリン抵抗性を改善した可能性が示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
<p>インスリン抵抗性や 2 型糖尿病の重要な発症要因の一つとして、脂肪組織へのマクロファージの浸潤による慢性炎症の関与が数多く報告されている。</p> <p>本研究は、EP4 受容体活性化が培養マクロファージの炎症性活性化を抑制するという先行研究に基づき、肥満・2 型糖尿病モデル動物である <i>db/db</i> マウスを用いて、耐糖能障害における <i>in vivo</i> の EP4 受容体の役割を検討したところ、EP4 アゴニスト投与により、対照群と比べ、耐糖能異常やインスリン抵抗性の有意な改善をみいだした。また、白色脂肪組織へのマクロファージの浸潤が減少し、抗炎症性の M2 型マクロファージの増加を認め、さらに、マクロファージを含む非成熟脂肪細胞分画において炎症性サイトカインやケモカインの有意な発現減少を認めた。腹腔マクロファージを用いた <i>in vitro</i> における極性変化の検討では、EP4 アゴニスト処理により、IL-4/IL-13 共刺激による M2 型への極性変化が促進されることが明らかとなり、下流に核内受容体 PPARδ が関与している可能性が示唆された。以上の結果から、EP4 受容体活性化は、脂肪組織へのマクロファージの浸潤や極性変化を制御し、耐糖能異常やインスリン抵抗性を改善したことが示唆された。</p> <p>以上の研究は、EP4 受容体シグナルの肥満や 2 型糖尿病の病態生理における役割の解明に貢献し、新規糖尿病治療薬の開発に寄与する可能性を示唆すると考えられる。</p> <p>したがって、本論文は博士（医科学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 10 月 23 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日以降