

京都大学	博士 (医学)	氏名	中関 典子
論文題目	Loss of periostin ameliorates adipose tissue inflammation and fibrosis <i>in vivo</i> (ペリオスチン欠損は脂肪組織の炎症と線維化を抑制する)		
(論文内容の要旨)			
<p>摂取された余剰なエネルギーは、効率的なエネルギーの貯蔵と異所性脂肪蓄積の予防のために脂肪細胞に蓄積され、脂肪組織は拡大する。過剰なエネルギー供給が持続し、脂肪細胞が一定以上に拡大すると、組織低酸素となり、脂肪組織は慢性炎症状態へと移行する。脂肪組織の炎症は、脂肪細胞のリポライシスと細胞外マトリックスの過沈着による線維化を誘導し、脂肪組織の機能不全を引き起こすが、どのように病的線維化にシフトするかは解明されていない。本研究では、ペリオスチンが脂肪組織の線維化を制御する一つの因子であることを示した。</p> <p>ペリオスチンは、線維化に関与することが知られている細胞外マトリックスタンパク質の一つである。ペリオスチンは、正常成熟組織での発現は極めて低いが、ストレスに反応して分泌され、炎症の増幅及び維持に関与する。マウスの脂肪組織において、健常状態ではペリオスチンの発現量は極めて低いが、高脂肪食負荷を行うと、肥満の進展及び炎症性サイトカイン関連遺伝子の発現経過と一致してペリオスチンの発現量は上昇した。そこで、ペリオスチンが脂肪組織の肥満誘導性の炎症及び線維化に関与していると仮説を立て、ペリオスチン欠損マウスを用いた実験を行なった。高脂肪食負荷により肥満を誘導したところ、ペリオスチン欠損マウスでは野生型マウスと比較し、脂肪組織重量が増加する一方、肝重量の増加は軽減した。組織学的評価でもペリオスチン欠損マウスでは、個々の脂肪細胞の拡大、crown like structure の形成及び線維化の抑制を認め、肝臓脂肪変性は軽減していた。さらにペリオスチン欠損マウスでは全身の耐糖能の改善を認めた。</p> <p>次にペリオスチン産生細胞と誘導条件について検討した。ペリオスチンは間質血管細胞群から産生され、特にマクロファージでは、定常状態のペリオスチン発現量は極めて低いが、高脂肪食負荷により発現量が著明に増加した。そこで、肥満の脂肪組織でマクロファージが集積している低酸素条件での検討を行ったところ、<i>in vitro</i> において、低酸素条件はマクロファージからのペリオスチンの分泌を増加させた。また、ペリオスチンは濃度依存性にマクロファージの遊走を促進すること、ペリオスチン欠損マウスの腹腔内マクロファージはそれ自身の遊走能が低下していること、を示した。これらの結果から、肥満状態の脂肪組織では、マクロファージは低酸素誘導性にペリオスチンを分泌し、分泌されたペリオスチンは脂肪組織へのマクロファージの遊走を促進して、炎症を増幅している可能性が示唆された。</p> <p>最後に、<i>in vivo</i> で上記仮説を検証した。骨髄移植によりマクロファージを含む血球由来細胞においてペリオスチンを欠損させると、肥満誘導性に脂肪組織で増加するペリオスチンは抑制され、炎症性サイトカイン関連遺伝子の発現も抑制された。組織学的にも、脂肪組織でのマクロファージの集積が減少し、肝臓脂肪変性の軽減を認めた。</p> <p>ペリオスチンは高脂肪食により誘導される脂肪組織の炎症と線維化に重要な役割を果たし、ペリオスチンの制御は健全な肥満の維持に有益である可能性を示した。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
<p>脂肪組織の機能不全を引き起こす炎症と線維化におけるペリオスチンの役割を検討した。まず、病態への関与を調べる目的で、食事誘導性肥満モデルマウスの内臓脂肪でのペリオスチンの発現を測定したところ、肥満モデルマウスで上昇していた。次に、ペリオスチンの役割を調べるために、ペリオスチン欠損マウスを用いて検討したところ、野生型と比べ、個々の脂肪細胞の増大、crown like structure の軽減および線維化の抑制を認め、異所性脂肪蓄積および耐糖能は改善していた。ペリオスチン産生細胞について検討したところ、ペリオスチンは脂肪組織の間質細胞から分泌され、特にマクロファージは肥満状態ではペリオスチンの分泌を増加させた。また、ペリオスチンはマクロファージの遊走を促進すること、ペリオスチンは低酸素誘導性にマクロファージから分泌されること、を示した。マクロファージを含む血球特異的ペリオスチン欠損マウスでは全身ペリオスチン欠損マウスと類似した表現系を認めた。</p> <p>これらの結果により、ペリオスチンがマクロファージに作用して脂肪細胞の炎症と線維化に関与していることを示した。</p> <p>以上の研究は、肥満時の脂肪細胞におけるペリオスチンの役割の解明に貢献し、病的肥満の病態解明に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士 (医学) 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 31 年 1 月 21 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>