

京都大学	博士（医学）	氏 名	田 村 行 識
論文題目	Inhibition of CCR2 ameliorates insulin resistance and hepatic steatosis in db/db mice（CCR2 の阻害は db/db マウスにおけるインスリン抵抗性と肝脂肪蓄積を改善する。）		
（論文内容の要旨）			
メタボリックシンドロームは、2 型糖尿病や心血管疾患の主要な原因となる内蔵脂肪蓄積、耐糖能異常、脂質異常症、高血圧などが個人に重積している病態で、先進国を中心に罹患率が高まっており、社会問題となっている。内臓肥満とインスリン抵抗性はメタボリックシンドローム発症の端緒であり、その成因の解明と新しい治療戦略の開発は予防医学の観点からもきわめて重要な課題である。 近年の研究では内臓肥満に伴うインスリン抵抗性の発症進展に脂肪組織へのマクロファージの浸潤が深く関与していることが考えられている。マクロファージの遊走・浸潤にはケモカインである単球走化因子（MCP-1）とその受容体の C-C ケモカインレセプター 2（CCR2）が重要であることが知られている。そしてこれらの遺伝子欠損マウスを用いた先行研究により、MCP-1／CCR2 を介したマクロファージの機能がメタボリックシンドロームの病態進展において重要な役割を果たしていることが示唆されている。 しかしながら、薬物で MCP-1/CCR2 経路を阻害することによる内臓肥満、インスリン抵抗性および 2 型糖尿病の発症進展への効果を検証した研究はない。従って、これらの病態の発症進展に対する MCP-1/CCR2 を介したマクロファージの重要性と、治療標的としての有用性をさらに明らかにするために、肥満モデルマウスに対する CCR2 阻害剤の投与効果を検討した。 すでに肝炎の医薬品として承認されている CCR2 阻害剤プロパゲルマニウム（5mg/kg/day）を肥満・2 型糖尿病のモデルマウスである db/db マウスの肥満発症早期（6 週齢）から 12 週間混餌投与した。また、対照群として、db/+m マウスにも同様にプロパゲルマニウムを投与した。 Db/+m マウスへのプロパゲルマニウム投与は非投与群に比較し、すべての評価項目においてまったく影響は認められなかったが、db/db マウスのプロパゲルマニウム投与群においては、免疫染色の結果、脂肪組織におけるマクロファージ蓄積の減少が認められ、それに伴う脂肪組織における炎症性サイトカインの TNF-α と MCP-1 の遺伝子発現量が減少し、脂肪組織における炎症が抑制された。そして脂肪組織の組織学的な評価の結果、脂肪細胞のサイズは減少し、そのサイズと逆相関し、インスリン感受性やエネルギー代謝と深く関連するアディポカインであるアディポネクチンの血中濃度の増加が認められた。さらに、肝臓の脂肪蓄積が改善し、肝臓の炎症も抑制された。またプロパゲルマニウム非投与群と比較し、摂食量には影響を与えず、体重増加の有意な抑制、CT 解析による全身の内臓脂肪量の減少が認められた。また、インスリン負荷試験、グルコース負荷試験の成績が改善し、インスリン抵抗性の改善を示し、それに伴う血糖値および血中インスリン値の有意な減少が認められた。 本研究で、プロパゲルマニウムが脂肪組織へのマクロファージの浸潤を阻害することにより、脂肪組織での炎症を抑制し、肥満、インスリン抵抗性、肝臓の脂肪蓄積を改善することが示された。これらのことから、CCR2 を介したマクロファージの機能が、肥満および 2 型糖尿病の進展に非常に重要な役割を担っていることが示唆された。また、CCR2 阻害剤であるプロパゲルマニウムはこれらの病態を含むメタボリックシンドロームの有用な治療戦略となることが考えられた。			

（論文審査の結果の要旨） 内臓肥満とインスリン抵抗性はメタボリックシンドローム発症の端緒であり、その成因の解明と新しい治療戦略の開発は予防医学の観点からもきわめて重要な課題である。 近年の遺伝子欠損マウスを用いた研究により、ケモカインである単球走化因子（MCP-1）とその受容体 CCR2 を介したマクロファージの浸潤が肥満に伴うインスリン抵抗性の発症進展において重要な役割を果たしていることが示唆されている。 申請者は、肥満および 2 型糖尿病の発症進展に対する MCP-1/CCR2 を介したマクロファージの重要性と、治療標的としての有用性をさらに明らかにするために、肥満・2 型糖尿病モデルマウスに対して CCR2 阻害剤プロパゲルマニウムを投与し、生体内における CCR2 の薬理的阻害効果を検討した。その結果、プロパゲルマニウムが脂肪組織へのマクロファージの浸潤を阻害することにより、脂肪組織での炎症を抑制し、肥満、インスリン抵抗性、肝臓の脂肪蓄積を改善することが示された。以上より CCR2 を介したマクロファージの浸潤が、肥満および 2 型糖尿病の進展に非常に重要な役割を担っていることを証明するとともに、これらの病態を含むメタボリックシンドロームの治療戦略としてのプロパゲルマニウムの有用性を示した。 以上の研究は、メタボリックシンドロームの端緒となる内臓肥満とインスリン抵抗性の成因の解明に貢献し、治療への応用に寄与するところが多い。 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。 なお、本学位授与申請者は、平成 22 年 1 月 18 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。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			