

解禁日時

テレビ、ラジオ、WEB:令和7年1月17日(金)19時

新聞 :令和7年1月18日(土)付朝刊

Press Release

2025年1月17日

報道機関 各位

Role of transforming growth factor- β 1 in regulating adipocyte progenitors
M2 マクロファージの TGF- β 1 遺伝子の欠損により非肥満状態でも耐糖能とインスリン作用が増強する

富山大学学術研究部医学系臨床腫瘍学講座（林龍二教授）のグエン・クイン・フォン大学院生、内科学第一講座（加藤 将教授）のムハンマド・ビラル特任助教、藤坂志帆准教授と富山大学未病研究センターの戸邊一之 特別研究教授らの研究グループは、脂肪組織において M2 マクロファージ特異的にトランスフォーミング成長因子 β 1 (TGF- β 1) 遺伝子を欠損させると、内臓脂肪組織において、インスリン感受性が良好な小型の脂肪細胞が生成され、その結果、全身でのインスリン感受性が高まり、糖代謝が改善されることを発見しました。この研究は2型糖尿病、特に日本人に多い非肥満2型糖尿病の新たな治療法の開発につながると期待されます。

本研究成果は、2025年1月17日10時(英国時間) (日本時間17日19時)に英国科学誌「Scientific Reports」にオンラインで公開されます。なお、本件の取扱については、上記解禁時間以降でお願いいたします。

つきましては、取材・報道方よろしくをお願いいたします。

■ 成果のポイント

- ・ 日本人の2型糖尿病の特徴は、インスリン分泌低下型で内臓脂肪が貯まりやすく、さほど肥満度が大きくなくても発症にいたる点である。非肥満（体格指数(BMI)<25)の2型糖尿病であっても、インスリン抵抗性・高血圧、脂質代謝異常を合併しやすく、脳卒中・心筋梗塞・サルコペニア・フレイル・認知症・悪性腫瘍のリスクが存在する。従って、非肥満の2型糖尿病の内臓脂肪組織に働きかけ、インスリン感受性を改善する治療戦略が期待されている。
- ・ 脂肪組織は、過剰なエネルギーを脂質として貯蔵し、エネルギー不足時に備えるエネルギーの貯蔵臓器として重要な役割を果たしている。一方、最近になり、様々なホルモン（アディポカイン）の分泌を介して全身の糖代謝を調節していることが解明されてきた。アディポカインの分泌には、脂肪細胞ばかりでなく、マクロファージという免疫細胞が大きな役割を果たしている。非肥満の状態の脂肪組織には、主に炎症を抑制するM2マクロファージが存在し、脂肪組織の恒常性の維持に寄与している。一方、肥満の状態では、炎症を誘導するM1マクロファージが増加し、炎症性のサイトカインが増加する。トランスフォーミング増殖因子(TGF)- β 1 (TGF- β 1)も肥満の脂肪組織で増加するサイトカインの一つで、細胞増殖の抑制、組織の線維化との関連が報告されているとともに、肥満におけるインスリン抵抗性や糖代謝の悪化と関係する。非肥満の状態でのM2マクロファージのTGF- β 1の役割はまだ不明である。
- ・ M2マクロファージに発現するトランスフォーミング成長因子- β 1 (TGF- β 1)の役割を明らかにするため、任意のタイミングでM2マクロファージ特異的TGF- β 1遺伝子を欠損させることが可能な遺伝子改変マウスを作製した。TGF- β 1遺伝子の欠損により、前駆脂肪細胞の増殖と脂肪細胞への分化が促進され、小型の脂肪細胞が生成される。これらの新しく生成された小さな脂肪細胞はインスリン感受性が良好で、それによって全身のインスリン作用がさらに良好となり、糖代謝が改善された。
- ・ 我々の研究は、M2マクロファージに特異的なTGF- β 1遺伝子の欠損が、小型脂肪細胞を生成し、糖代謝を改善するという新しい知見を示した。従って、マクロファージに由来するTGF- β 1遺伝子の欠失は、日本人に多い非肥満の2型糖尿病の治療戦略として有望である。

■ 研究の背景と概要

高脂肪食・運動不足のエネルギー過剰の生活習慣は、肥満者だけでなく、非肥満の方でも内臓脂肪組織の蓄積を介して、インスリン抵抗性を引き起こし、糖代謝異常をきたす。この代謝異常は、2型糖尿病、高血圧、脂質異常症などの動脈硬化の危険因子を誘導し、将来の脳卒中、心筋梗塞、悪性腫瘍、認知症などの素地となる。インスリン感受性を改善することは、これらの合併症の多くを予防し、人々のQOLを大きく向上させる。非肥満の2型糖尿病患者の内臓脂肪組織に働きかけ、インスリン感受性と脂肪組織代謝を改善する治療法は未開発の分野である。

脂肪組織の代謝には、様々な細胞や細胞プロセスを調整し、エネルギーの貯蔵、放出、代謝の全体的な恒常性を調節することが含まれる。過剰な栄養素の摂取により、脂肪組織が増大するとともに肥満を形成し、脂肪組織の機能の低下、インスリン抵抗性、2型糖尿病、その他の代謝障害を引き起こす。脂肪組織の増大には、脂肪細胞肥大（個々の脂肪細胞サイズの増大）する「脂肪細胞の肥大化」と新たな脂肪細胞新生する「脂肪細胞過形成」の2つの方法がある。脂肪細胞は、前駆脂肪細胞やマクロファージなどの免疫細胞などの様々な細胞集団から構成されている。前駆脂肪細胞が多数存在すると、小型の成熟した脂肪細胞が生じ、脂肪組織の機能が維持され、インスリン感受性が高まる。一方、少ないと個々の脂肪細胞は、「肥大化」をきたし、炎症性サイトカインの産生と分泌を増加させ、インスリン抵抗性をもたらす。従って、内臓脂肪組織の増大を改善することは、肥満に関連した疾患に対する有望な治療法となる。

我々の研究室では、免疫細胞の中でも M2 マクロファージに高発現する分泌因子 TGF- β 1 の役割に注目してきた。TGF- β は、細胞の増殖を抑制したり、線維化を亢進する作用があることが知られている。以前、我々は、M2 マクロファージを除去させると、前駆脂肪細胞が増殖するとともに、より小さな脂肪細胞へと分化し、インスリン感受性が亢進することを報告した。M2 マクロファージに発現する TGF- β 1 のシグナルが減少することが原因であると推察されたが、明確なエビデンスはなかった。我々は、M2 マクロファージ由来の TGF- β 1 が非肥満の状態でも、前駆脂肪細胞の増殖と分化を抑制する可能性があるのではないかと考え、今回、任意のタイミングで M2 マクロファージ特異的に TGF- β 1 遺伝子を欠損させることが可能な遺伝子改変マウスを作成し、以下の実験を行った（図 1）。

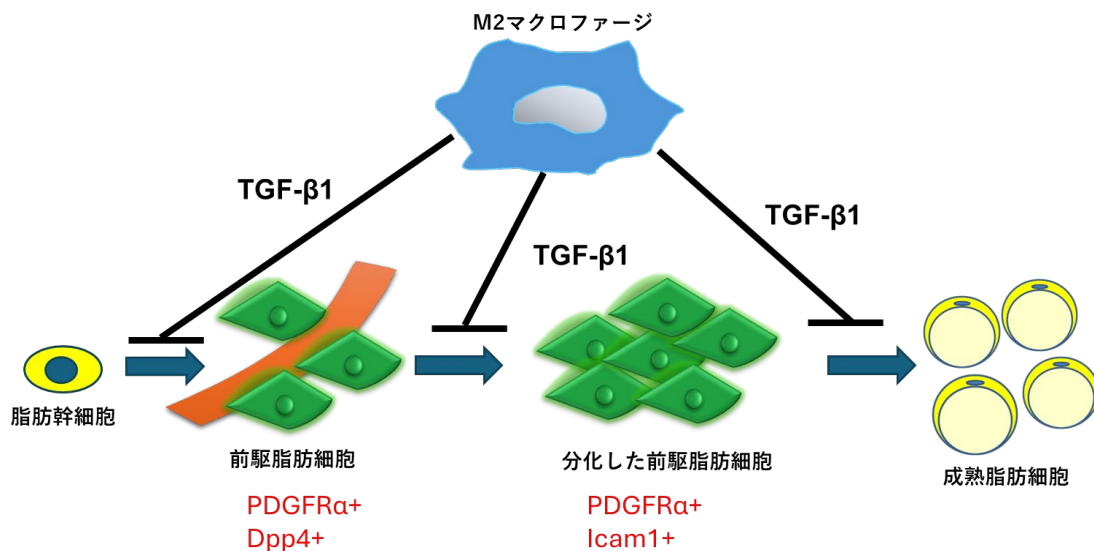


図 1 M2 マクロファージ由来の TGF- β 1 は、脂肪幹細胞の脂肪細胞への分化を様々なステップで抑制している

その結果、M2 マクロファージ特異的に TGF- β 1 遺伝子を欠損させると、インスリン感受性が良好となり、非肥満マウスにおける糖代謝が改善された (図 2)。前駆脂肪細胞の増殖と分化が促進され、より小さな脂肪細胞が生成されることが判明した (図 3)。これらの新たに生成された小型脂肪細胞はインスリン感受性を有するため、全身の糖代謝が改善するものと考えられた。この研究により、非肥満の状態であっても、M2 マクロファージに発現する TGF- β 1 を標的として、その発現を低下させることで、糖代謝とインスリン感受性を改善できることが示された。この知見は、M2 マクロファージ/TGF- β 1 パスウェイの抑制が、非肥満の 2 型糖尿病に対する有効な治療になりうることを示す。

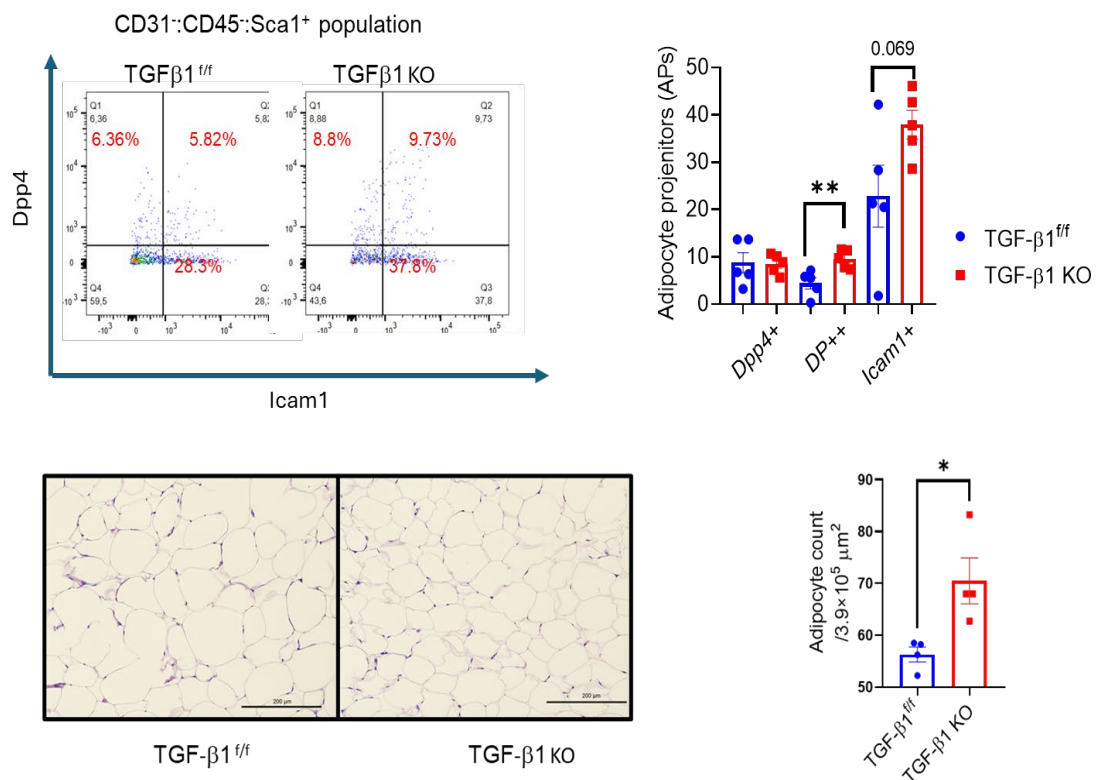


図2 M2マクロファージにおけるTGF- β 1遺伝子の欠損により、より分化した前駆脂肪細胞とインスリン感受性のよい小型脂肪細胞

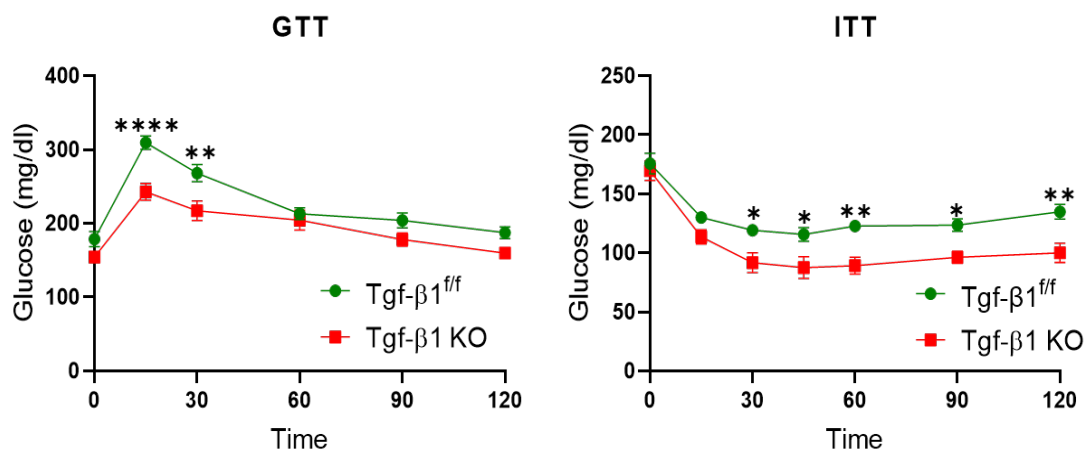


図3 マクロファージにおけるTGF- β 1遺伝子の欠損により、 糖代謝とインスリン感受性が改善する

■ 将来展望

特に、M2マクロファージにおけるTGF- β 1遺伝子の欠損は、脂肪組織の微小環境を制御し、その結果、インスリン感受性が良好である小さな脂肪細胞の生成をも誘導することが判明した。このことは、M2マクロファージ/TGF- β 1パスウェイの抑制により前駆脂肪細胞の運命を制御し、より小さな脂肪細胞を生成することにより、日本人に多い非肥満の2型糖尿病に関連した合併症の発症を防ぐことができる可能性があることを示唆している。

【用語解説】

M2 マクロファージ：脂肪組織に常在するマクロファージ。肥満で増加し、2型糖尿病などの代謝性疾患の引き金となるM1マクロファージとは区別される。

前駆細胞細胞：脂肪細胞になる前段階の細胞

トランスフォーミング増殖因子- β 1 (TGF- β 1)：マクロファージを含む様々な細胞から分泌されるサイトカインである。肥満の脂肪組織での発現はインスリン抵抗性と相関する。組織の線維化、細胞増殖の抑制、がん免疫の抑制などに関係すると報告されている。

■ 付記

本研究はムーンショット R&D、日本学術振興会科学研究費補助金、上原記念生命科学財団の研究助成金、日本イーライリリー株式会社イノベーション研究助成 2023、鈴木謙三医科学応用研究財団、日本糖尿病学会若手研究助成金、日本応用酵素学振興財団助成金（未来の糖尿病研究のフロントランナー助成）、内藤記念財団、日本糖尿病財団、日本肥満学会、富山第一銀行奨学財団、山口内分泌研究振興財団、日本糖尿病教育・ケア学会、ベーリンガーインゲルハイム、ノボルディスクファーマ、ロッテ財団、ほくぎん若手研究助成、小野医学研究振興財団、日本糖尿病教育・ケア学会若手研究助成の助成を受けた。

■ 解禁時間

2025年1月17日10時(英国時間) (日本時間17日19時)

※本件の取扱いについては、上記解禁時間以降でお願い申し上げます。

■ 雑誌名：Scientific Reports

■ 論文名：Role of transforming growth factor- β 1 in regulating adipocyte progenitors

■ 論文情報

著者

| | |
|---------------|--------------------------------------|
| グエン・クイン・フォン | (Nguyen Quynh Phuong) ^{1,2} |
| ムハンマド ビラール | (Muhammad Bilal) ^{1,3} |
| アラー ナワズ | (Allah Nawaz) ¹ |
| リー・ダク・アン | (Le Duc Anh) ¹ |
| メムーナ | (Memoona) ¹ |
| ムハンマドラヒールアスラム | (Muhammad Rahil Aslam) ¹ |
| サナ カリド | (Sana Khalid) ⁴ |
| 角 朝信 | (Tomonobu Kado) ¹ |
| 渡邊 善之 | (Yoshiyuki Watanabe) ¹ |
| 西村 歩 | (Ayumi Nishimura) ^{1,5} |
| 五十嵐 喜子 | (Yoshiko Igarashi) ¹ |
| 岡部 圭介 | (Keisuke Okabe) ⁶ |
| 平林 健一 | (Kenichi Hirabayashi) ⁷ |
| 山本 誠士 | (Seiji Yamamoto) ⁸ |
| 中川 崇 | (Takashi Nakagawa) ⁹ |
| 森 寿 | (Hisashi Mori) ⁴ |
| 薄井 勲 | (Isao Usui) ¹⁰ |
| 藤坂 志帆 | (Shiho Fujisaka) ¹ |
| 林 龍二 | (Ryuji Hayashi) ² |
| 戸邊 一之 | (Kazuyuki Tobe) ^{3,11} |

所属：

- 1 富山大学学術研究部医学系 内科学第一講座
- 2 富山大学学術研究部医学系 臨床腫瘍部
- 3 富山大学学術研究部教育推進系 未病研究センター
- 4 富山大学学術研究部医学系 分子神経科学講座
- 5 富山大学学術研究部教育推進系
- 6 富山大学学術研究部医学系 臨床研究開発推進センター
- 7 富山大学学術研究部医学系 病理診断学講座
- 8 富山大学学術研究部医学系 病態・病理学講座
- 9 富山大学学術研究部医学系 分子薬理学講座
- 10 獨協医科大学 内分泌代謝内科
- 11 富山大学学術研究部医学系

【本件に関する問い合わせ先】

富山大学未病研究センター

特別研究教授 戸邊一之(トベ カズユキ)

〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630

TEL. 076-434-7219

FAX. 076-434-7219

tobe@med.u-toyama.ac.jp

富山大学学術研究部医学系 内科学第一講座

准教授 藤坂志帆(フジサカ シホ)

〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630

TEL. 076-434-7287

FAX. 076-434-5025

shihof@med.u-toyama.ac.jp