

論文審査の要旨

報告番号	総研第 378 号	学位申請者	清水 利昭
審査委員	主査	西尾 善彦	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	金蔵 拓郎	副査 堀内 正久
	副査	岸田 昭世	副査 石塚 賢治

HMGB1 is secreted by 3T3-L1 adipocytes through JNK signaling and the secretion is partially inhibited by adiponectin

(HMGB1 は 3T3-L1 脂肪細胞から JNK 経路を介して分泌され、その分泌はアディポネクチンにより抑制される)

メタボリックシンドロームは内臓脂肪の蓄積により、インスリン抵抗性や糖尿病、高血圧症、脂質異常症を合併する病態である。最近、本症候群の背景として内臓脂肪組織に生じている慢性炎症反応が注目されている。High mobility group box 1 (以下 HMGB1) は、敗血症性ショックや播種性血管内凝固症候群 (DIC)、動脈硬化、関節リウマチにおいて、活性化マクロファージや壊死細胞から放出され、炎症性メディエーターとして作用している。学位申請者は、①内臓蓄積脂肪組織での慢性炎症において HMGB1 が炎症性メディエーターとして関与しているのではないかと考え、②浸潤したマクロファージに加え肥満症患者の大型内臓脂肪細胞からも HMGB1 が分泌されて内臓脂肪組織における炎症を増大させインスリン抵抗性などの肥満症と関連した炎症性疾患の病態に関係しているのではないかと考え、③抗炎症作用のあるアディポネクチンが HMGB1 の分泌を制御しているのではないかと考え、in vitro で検討した。細胞実験は 3T3-L1 脂肪細胞を使用し、HMGB1 の発現は ELISA 法とイムノブロットング法を用いて測定した。3T3-L1 脂肪細胞とヒト内臓脂肪組織における HMGB1 の細胞内の局在は免疫蛍光染色法を用いて評価した。

その結果、本研究において以下の知見が明らかにされた。

- 1) 3T3-L1 前駆脂肪細胞から 3T3-L1 脂肪細胞に分化するにつれて HMGB1 が細胞質に蓄積して自律的に細胞培養上清中に分泌された。
- 2) TNF- α は転写調節を介さずに JNK 経路を介して 3T3-L1 脂肪細胞からの HMGB1 の細胞外分泌を促進した。
- 3) HMGB1 は 3T3-L1 脂肪細胞において MAP kinase 経路の ERK1/2 と JNK を活性化した。更に HMGB1 はインスリンシグナルの AKT のリン酸化を抑制した。
- 4) 肥満症患者の内臓脂肪組織の脂肪細胞の細胞質は、健常者に比べ HMGB1 の強い発現が観察された。
- 5) アディポネクチンは 3T3-L1 脂肪細胞からの HMGB1 の分泌を阻害した。

今回、申請者は HMGB1 が肥満症患者の内臓脂肪組織において大型脂肪細胞から分泌され、内因性の炎症性メディエーターとしてインスリン抵抗性などの肥満症と関連した炎症性疾患の病態に関係している可能性を見出した。これまで HMGB1 が活性化マクロファージから分泌され炎症誘発性のメディエーターとして作用することについては数多くの報告があるが、脂肪細胞に蓄積・分泌されメタボリック症候群に関与する新規のアディポサイトカインである可能性を示した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。