

研究進捗状況報告書

九州保健福祉大学大学院
医療薬学研究科長 殿

学生番号：11D1603	氏名：津波古 梨花	指導教授：黒川 昌彦
【研究題名】 Naringenin suppresses neutrophil infiltration into adipose tissue in high-fat diet-induced obese mice		
【投稿予定雑誌名】 Journal of Natural Medicines. 2020 Jan;74(1):229-237. (doi:10.1007/s11418-019-01332-5)		
【要 旨】 現在、肥満は世界的な健康問題となっている。我が国でも、肥満が原因となる2型糖尿病やアテローム性動脈硬化症などの肥満関連疾患の患者数は増加している。その結果、肥満関連疾患の年間医療費が増大し社会問題となっている。このため、社会全体として健康食品やサプリメントなどの食品成分によるセルフメディケーションが注目されている。しかし、食品成分の有用性評価は十分に行われていない。 肥満は慢性炎症性疾患であり、様々な免疫細胞が脂肪組織に浸潤することで炎症を引き起こす。これにより、脂肪組織の炎症が増悪し、炎症性アディポカインの分泌が増大することにより、インスリン抵抗性や2型糖尿病などの肥満関連疾患の発症に寄与する。免疫細胞の中でもマクロファージは、肥満の進行期に脂肪組織へ浸潤することで炎症を引き起こす重要な役割を持つ。我々はこれまでに、柑橘類フラボノイドのナリングニン(Nar)が、高脂肪食誘導性肥満の進行期においてMCP-1を抑制することで、脂肪組織へのマクロファージ浸潤を抑制することを報告している(Biochem Biophys Res Commun. 2014 Nov 7;454(1):95-101)。一方、肥満の脂肪組織への他の免疫細胞に対するNarの影響は不明である。好中球はマクロファージと同様に、高脂肪食負荷数日後から脂肪組織に浸潤し、好中球エラスターゼを分泌することによりインスリン抵抗性を引き起こすことが報告されている。そこで本研究では、脂肪組織への好中球浸潤に対するNarの影響を解析することで、肥満関連疾患に対する有用性を評価した。 Narは、高脂肪食誘導性肥満マウスの脂肪組織への好中球浸潤を有意に抑制した。また、Narは、高脂肪食により増加した脂肪組織中のMCP-3やMIP-2などのケモカイン発現を抑制する傾向が見られた。MCP-3は脂肪細胞から分泌され、マクロファージ遊走性および好中球遊走性を持つケモカインである。一方、MIP-2は主にマクロファージから分泌され、好中球の遊走・活性化に重要なケモカインであることが知られている。これを踏まえて次に、培養細胞を用いた <i>in vitro</i> 実験を行った結果、Narは3T3-L1脂肪細胞におけるMCP-3発現・分泌を抑制した。一方、RAW264(マクロファージ様)細胞におけるMIP-2分泌・発現には影響しなかった。これまでの報告と今回の研究結果から、以下のメカニズムが示唆された。Narは、脂肪細胞におけるMCP-3発現抑制を介して、脂肪組織への好中球浸潤を抑制する直接的作用を持つ。一方、好中球遊走・活性化作用を持つMIP-2発現に影響しなかった。しかしNarは、MCP-1およびMCP-3発現を抑制しMIP-2の分泌細胞であるマクロファージの浸潤を抑制することにより、間接的に好中球浸潤を抑制する作用を持つことが示唆された。本研究結果は、Narが免疫細胞の機能を制御することによって、肥満関連疾患の予防につながる可能性を示唆していると考えられる。		