

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (歯 学)	氏名	佐野 朋美												
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当														
<p>論 文 題 目</p> <p>The role of CCL19-CCR7 pathway on the development of high-fat-induced obesity and insulin resistance (CCL19-CCR7 経路が肥満およびインスリン抵抗性に及ぼす影響に関する検討)</p>															
<p>論文審査担当者</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 25%;">主 査</td> <td style="width: 25%;">教授</td> <td style="width: 25%;">浅野 知一郎</td> <td style="width: 25%; text-align: right;">印</td> </tr> <tr> <td>審査委員</td> <td>教授</td> <td>高田 隆</td> <td></td> </tr> <tr> <td>審査委員</td> <td>准教授</td> <td>鎌田 英明</td> <td></td> </tr> </table>				主 査	教授	浅野 知一郎	印	審査委員	教授	高田 隆		審査委員	准教授	鎌田 英明	
主 査	教授	浅野 知一郎	印												
審査委員	教授	高田 隆													
審査委員	准教授	鎌田 英明													
<p>〔論文審査の要旨〕</p> <p>重度歯周炎は軽微な慢性炎症として、インスリン抵抗性惹起に寄与することが示唆されている。内臓脂肪組織においては、マクロファージを主体とした炎症細胞と脂肪細胞との相互作用を介して、インスリン抵抗性が惹起されることが明らかとなっている。しかし、炎症性細胞浸潤に至る詳細な分子基盤については、未だ不明な点が多い。そこで、炎症性細胞の遊走に関わるケモカインシグナルに着目し、本研究を行った。</p> <p>単独培養または RAW264.7 マクロファージと共培養した 3T3-L1 脂肪細胞の mRNA を回収し、DNA マイクロアレイ解析から発現量の変動が示唆された遺伝子について発現変化をリアルタイム PCR 法で解析した。次に、高脂肪食誘導性肥満マウスおよび遺伝性肥満マウスの尾静脈から LPS を注入し、血中 CCL19 濃度を ELISA 法にて測定した。さらに、CCL19 の受容体である CCR7 に着目し、CCL19-CCR7 経路が肥満およびインスリン抵抗性発症に及ぼすメカニズムについて、通常食または高脂肪食を負荷させた野生型および CCR7 欠損の計 4 群 (WT/ND 群, WT/HFD 群, KO/ND 群, KO/HFD 群) のマウスを用いて検討を行った。</p> <p>LPS 刺激下で RAW264.7 マクロファージと共培養した 3T3-L1 脂肪細胞では、LPS 無刺激の場合と比較し、<i>Cc119</i> 遺伝子発現の著明な増大が認められた。同様に、動物実験においても、尾静脈から LPS を注入した肥満モデルマウスでは LPS 注入 1 日後の血中 CCL19 濃度は顕著に上昇した。また、高脂肪食負荷により WT/HFD 群では WT/ND 群と比較し、体重、内臓脂肪量の顕著な増大および総コレステロール、中性脂肪、レプチン、インスリン</p>															

の血中濃度上昇が認められたが、KO/HFD 群では KO/ND 群と同レベルであった。インスリン負荷試験では、WT/HFD 群では WT/ND 群と比べインスリンによる血糖低下が抑制されており、HFD による著明なインスリン抵抗性が確認されたのに対し、KO/HFD 群では KO/ND 群と比較してインスリン感受性の低下を認めなかった。組織染色像において、WT/HFD 群は WT/ND 群と比較し、脂肪細胞サイズが有意な増大を認めた一方、KO/HFD 群では KO/ND 群と同程度の細胞径であった。また、WT/HFD 群では肝細胞内に著明な脂肪の蓄積を認めたのに対し、KO/HFD 群では脂肪の蓄積はなく正常な組織像を示した。肝臓および脂肪組織における *Mcp-1*, *Il-6*, *Tnf- α* , *Cd11b*, *Cd11c* の遺伝子発現は WT/HFD 群では WT/ND 群と比較し、有意に亢進しており、KO/HFD 群ではこれらの遺伝子発現の抑制が認められた。また、KO/HFD 群では、脂肪組織において *Glut4* の遺伝子発現減少の抑制、肝臓での *Adipor1*, *Adipor2* や *Cpt1 α* の遺伝子発現減少の抑制、*Srebp-1c*, *Srebp-2*, *Scd-1*, *Acc*, *G6pase* の遺伝子発現の抑制が認められた。

以上、CCL19-CCR7 経路が肥満およびインスリン抵抗性の発症に関与することが示唆された。CCL19 は活性化樹状細胞を誘引する役割を担っている。また近年では、マクロファージに加え樹状細胞が脂肪組織の炎症に関与している可能性が示唆されている。さらに、歯周炎の重症化によって循環血中活性化樹状細胞が増加することも報告されており、歯周炎を媒介する炎症細胞としての役割が推察される。今後、CCL19-CCR7 経路のさらなる詳細な機序の解明によって、脂肪組織のみならず、歯周組織など他の軽微な慢性炎症によるインスリン抵抗性発現に対する新たな治療戦略構築への寄与が可能となる。

上記の結果から、本論文は、CCL19-CCR7 経路が肥満およびインスリン抵抗性の発症へ深く関与することを明らかにしたものであり、肥満における炎症・糖脂質代謝異常と免疫制御機構の関連性の分子基盤の解明の一助となる他、炎症とエネルギー代謝の連関解明と言った新たな研究課題の創生に繋がる重要な成果である。さらに、肥満糖尿病患者およびメタボリックシンドロームを合併した重度歯周炎に対する分子標的療法の開発につながる可能性を秘めている点において、高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（歯学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。