



プレス通知資料（研究成果）

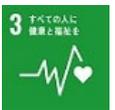
2024年9月24日

国立大学法人東京医科歯科大学

国立大学法人北海道大学

国立大学法人東北大学

「脂肪細胞は自身の周囲の硬さを離れた細胞に伝える」 — 硬さ情報タンパク質による脂肪組織の炎症誘導機構の解明 —



【ポイント】

- 脂肪細胞が周囲の硬さを感知し、周りの免疫細胞と血管に情報として伝えることを解明しました。
- 硬さを伝えるタンパク質を同定したことで、肥満時における硬さと炎症の繋がりの理解に進む可能性があります。
- 肥満や糖尿病における脂肪組織の硬さをターゲットとした新規治療法開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生体情報継承学分野の楠山譲二テニュアトラック准教授の研究グループは、北海道大学、東北大学との共同研究で、脂肪組織は周囲の硬さを感知し、CXCL13と呼ばれるタンパク質を分泌することで、周囲のマクロファージや血管内皮細胞に硬さ情報を伝えていることを明らかにしました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、日本医療研究開発機構革新的先端研究開発支援事業、神澤医学研究振興財団、上原記念生命科学財団、中富健康科学振興財団、ロッセ財団、持田記念医学薬学振興財団、かなえ医薬振興財団の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Journal of Lipid Research* (ジャーナル・オブ・リポド・リサーチ) に掲載され、2024年9月30日に出版されます。

【研究の背景】

細胞の周囲は細胞外マトリックス^{*1}と呼ばれる物質で満たされています。細胞外マトリックスの硬さは、分化、移動、分泌といった様々な細胞生理学的イベントの調節因子として知られており、細胞外マトリックスによる細胞への情報伝達はメカトランスダクションとも称されています。これまでに細胞外マトリックスの硬さが細胞に与える影響については、単一種の細胞における応答のみが研究されてきました。しかし、我々のからだの構成単位である組織^{*2}には複数種の細胞、細胞外マトリックス、分泌因子が含まれています。そのため、この三者のコミュニケーションを念頭に解析することが、細胞外マトリックスによるメカトランスダクションを正確に理解するために必要でした。

脂肪組織は体内のエネルギーを貯蔵する組織ですが、様々なホルモンやたんぱく質を分泌することで、全身の代謝を調節する機能を持っています。肥満や2型糖尿病においては、脂肪組織の正常な機能が失われ、全

身に炎症を引き起こすことで、様々な合併疾患の発症を誘導していると考えられています。脂肪組織は栄養、運動刺激、加齢、疾病などによって硬さが変わることが報告されており、この硬さの変化は機能と関連していることが予想されます。

脂肪組織には、脂肪細胞だけでなく、マクロファージ^{※3}、血管内皮細胞^{※4}といった複数種の細胞が含まれます。そのため研究グループは、脂肪組織の硬さは、脂肪組織構成細胞、細胞外マトリックスの種類や質、分泌因子の種類や量に依存していると考えました。そこで本研究では、複数の細胞種、様々な細胞外マトリックスの硬さ、分泌タンパク質の種類を同時に解析することで、硬さの変化が脂肪組織の機能に与える影響の解明を試みました。

【研究成果の概要】

まずコラーゲンをゲニピン^{※5}で架橋することで、様々な硬さのコラーゲンゲルを用意し、生体内での細胞外マトリックスの硬さを細胞培養実験で模倣する準備をしました。次にマウスから脂肪細胞、マクロファージ、血管内皮細胞を単離し、分化誘導して、細胞シートを作成しました。これらの細胞シートをさまざまな硬さを持つゲニピン架橋コラーゲンゲルに移すことで、細胞に対して細胞外マトリックスによる硬さ刺激を与えました。その結果、3種全ての細胞において、細胞外マトリックスが硬いと炎症に関わる遺伝子発現が上昇し、細胞外マトリックスが柔らかいと炎症を抑える遺伝子発現が上昇しました。

次に、脂肪細胞を細胞外マトリックスで刺激しながら、この細胞培養皿をコネクターで繋ぎ、マクロファージや血管内皮細胞と共培養しました。すると、硬いマトリックスの刺激が脂肪細胞に及ぼす影響は、コネクターで繋いだ先の通常のマトリックス硬さで培養されたマクロファージと血管内皮細胞に伝わり、硬いマトリックスで培養した場合と同様の遺伝子発現の変化が見られました。

研究グループは、硬いマトリックスで培養された脂肪細胞が何らかの物質を分泌することで、遠く離れた細胞に硬さの情報を伝えていると予想し、培養液中のタンパク質の変化を解析しました。その結果、硬いマトリックスが脂肪細胞からの CXCL13 と呼ばれるタンパク質の分泌を誘導し、CXCL13 がマクロファージや内皮細胞との硬度伝達における重要な伝達物質の1つであることを突き止めました。

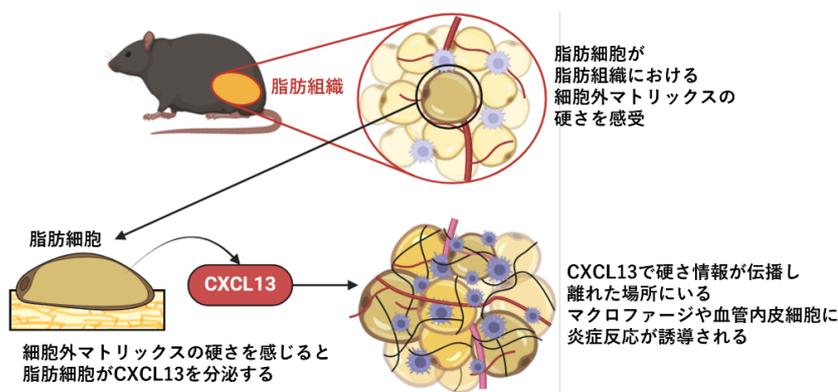


図 CXCL13 は脂肪細胞の感じた細胞外マトリックスの硬さ情報を他の細胞に伝達する

【研究成果の意義】

本研究によって、脂肪細胞が細胞外マトリックスの硬さを感じて、その硬さ情報を異なる硬さの細胞外マトリックス上に存在するマクロファージや血管内皮細胞に伝えるという現象を初めて見つけました。また硬さ情報の伝達因子としてCXCL13が関与することを同定しました。硬い細胞外マトリックスは炎症を誘導することから、脂肪組織において部分的に硬さが変化すると、それが全体に波及することで、炎症が更に増悪するというメカニズムが存在することが考えられます。今後、細胞外マトリックスの硬さ情報の伝達を阻害したり、硬さを変化させたりすることで、新しい肥満、2型糖尿病の治療へと繋がる可能性があります。

【用語解説】

※¹ 細胞外マトリックス:細胞の外に存在する非細胞性の構成成分。細胞にとっての物理的な足場となるだけでなく、重要な生化学的・生物力学的な合図を出す働きがあることが分かっている。

※² 組織:異なった性質の細胞種が合わさって機能をなす細胞の集合体。

※³ マクロファージ:免疫細胞の1種で、生体内の異物を捕食する役割を果たす。脂肪組織に存在するマクロファージは、炎症を引き起こして全身の代謝を制御することが分かっている。

※⁴ 血管内皮細胞:血管の最も内側にある細胞で、血液と周囲の細胞との相互作用や物質交換を担っている。

※⁵ ゲニピン:チブサノキ(*Genipa americana*)の果実の抽出物に由来する化学物質。毒性が低く、コラーゲンなどのタンパク質の連結する架橋剤としての機能を持つ。

【論文情報】

掲載誌: *The Journal of Lipid Research*

論文タイトル: Matrix stiffness regulates the triad communication of adipocytes/macrophages/endothelial cells through CXCL13

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2024.100620>

【研究者プロフィール】

楠山 譲二 (クスヤマ ジョウジ) Joji Kusuyama

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

生体情報継承学分野 テニュアトラック准教授

・研究領域

運動生理学、内分泌代謝学、エピジェネティクス



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科
生体情報継承学分野 楠山 譲二
E-mail:joji.kusuyama.bsin@tmd.ac.jp

北海道大学 大学院先端生命科学研究院
細胞ダイナミクス科学研究室 芳賀 永
E-mail:haga@sci.hokudai.ac.jp

東北大学 学際科学フロンティア研究所
新領域創成研究部 石井 琢郎
E-mail:takuro.ishii@tohoku.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272
E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp

北海道大学 社会共創部広報課
〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目
TEL:011-706-2610 FAX:011-706-2092
E-mail:jp-press@general.hokudai.ac.jp

東北大学 学際科学フロンティア研究所
〒980-8578 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3
企画部 藤原 英明
E-mail:hideaki@fris.tohoku.ac.jp