

基礎 2

肥満に伴う高インスリン血症によるマクロファージの Irs2低下はIL-4誘導性のM2a-subtype マクロファージの活性化を障害する

Downregulation of macrophage Irs2 by hyperinsulinemia impairs IL-4-induced M2a-subtype macrophage activation in obesity.

Kubota T, et al. Nat Commun. 2018; 9: 4863.

論文紹介・解説

理化学研究所IMS粘膜システム研究チーム¹⁾

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科²⁾

医薬基盤・健康・栄養研究所国立健康・栄養研究所臨床栄養研究部³⁾

神奈川県立産業技術総合研究所

腸内細菌叢プロジェクト解析ツール開発プロジェクトチーム⁴⁾

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科/病態栄養治療部⁵⁾

東京大学大学院医学系研究科/帝京大学医学部⁶⁾

窪田 哲也¹⁾²⁾³⁾⁴⁾

Tetsuya Kubota

窪田 直人¹⁾³⁾⁵⁾

Naoto Kubota

門脇 孝⁶⁾

Takashi Kadowaki

はじめに

肥満における脂肪細胞では、マクロファージが集積し慢性炎症を惹起することによってインスリン抵抗性や2型糖尿病を発症する¹⁾。このマクロファージには大きく分けて2つのポピュレーションが存在する²⁾。1つはM1-typeマクロファージでありTNF- α やMCP-1といった炎症性サイトカインを誘導する。もう1つがM2-typeマクロファージでありIL-10やArginase1といった抗炎症性サイトカインを誘導する。さらにM2-typeマクロファージはそれぞれに特異的な誘導因子や分子マーカーの発現によって、M2a-subtypeマクロファージ、M2b-subtypeマクロファージ、M2c-subtypeマクロファージの3つに分類される。肥満ではIL-4によるM2a-subtypeマクロファージの活性化が障害され、インスリン抵抗性が惹起されることが報告されているが³⁾、どのように障害されるのかそのメカニズムについては不明であった。

研究の方法と結果の概要

1. 肥満モデルマウスのマクロファージでは IL-4-Irs2経路が選択的に障害されている

肥満モデルマウスであるob/obマウスや高脂肪食誘導性肥満モデルマウスのマクロファージを用いて、IL-4シグナルに重要なSTAT6とIrs2の活性化について検討したところ、IL-4誘導性のSTAT6のリン酸化はコントロールマウスや普通食マウスと差がなかったが、両肥満モデルマウスではIrs2の蛋白レベルの低下とともに、IL-4誘導性のIrs2のリン酸化が有意に低下していた。このことから、肥満のマクロファージではIL-4-Irs2経路が選択的に障害されていることが明らかとなった。

2. 高脂肪食負荷したMIrs2KOマウスは肝臓と 脂肪のインスリン抵抗性を呈している

そこで、マクロファージのIrs2の役割を明らかにするためにミエロイド特異的Irs2欠損(MIrs2KO)マウスを作製し検討した。高脂肪食負荷によって肥満を誘導すると体重には差を認めなかったが、耐糖能異常を呈していた。またインスリン感受性について検討するためにグルコース