

論文の内容の要旨

1. 論文題目 **Monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 deficiency ameliorates insulin resistance and fatty liver in lipoatrophic diabetic A-ZIP transgenic mice**
(脂肪萎縮性糖尿病 A-ZIP Transgenic マウスにおける Monocyte chemo attractant protein (MCP)-1 の欠損はインスリン抵抗性と脂肪肝を改善する)

氏名

仁尾 泰徳

肥満症の白色脂肪組織から分泌される Monocyte chemo attractant protein (MCP)-1/chemokine (C-C motif) ligand (CCL) 2 (CCL2)は慢性的な炎症状態を惹起することにより、組織におけるマクロファージの集積やインスリン抵抗性に寄与することが報告されている。MCP-1 は脂肪萎縮性糖尿病 A-ZIP Transgenic マウスが呈する脂肪肝中で発現が亢進していることが認められた。A-ZIP Transgenic マウスに CC chemokine receptor (CCR) 2 アンタゴニストを投与すると肝臓の炎症抑制と協働して高血糖、高インスリン血症、肝腫大の改善が認められた。しかしながら、CCR2 アンタゴニストは MCP-1 だけでなく MCP-2(CCL8)と MCP-3 (CCL7)の CCR2 への結

合も阻害するため、肝臓から分泌される MCP-1 単独の血糖値への作用、インスリン値への作用、肝腫大形成やマクロファージにおける M1 型と M2 型の分極状態への影響は不明だった。このため、我々は MCP-1 欠損 A-ZIP Transgenic マウスを作成し、A-ZIP Transgenic マウスにおける MCP-1 欠損の効果を解析した。A-ZIP Transgenic マウスにおける MCP-1 の欠損は肝臓の extracellular signal-regulated protein kinase (ERK)-1/2 と p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) のリン酸化抑制と関連して顕著にインスリン抵抗性を改善した。A-ZIP Transgenic マウスにおける MCP-1 単独の欠損によりマクロファージマーカー遺伝子の発現低下は認められなかったが、肝臓における M2 型マクロファージマーカーである *Arg1* や *Chi313* の発現上昇とトリグリセロール含量の低下が認められた。我々の研究結果より、MCP-1 単独の欠損は肝臓においてマクロファージを M1 型から M2 型にスイッチさせ、ERK-1/2 と p38MAPK のリン酸化を抑制して A-ZIP Transgenic マウスのインスリン抵抗性と脂肪肝を改善することが明らかとなった。