

令和 3年 3月 26日

報道機関 各位

間葉系幹細胞から脂肪細胞への分化の過程を追跡

富山大学学術研究部医学系内科学講座1の戸邊一之教授、桑野剛英医員らの研究グループは、富山大学学術研究部医学系分子神経科学講座、病態・病理学講座および京都大学との共同研究において、間葉系幹細胞のマーカー遺伝子を発現する細胞に遺伝子組み換え酵素を発現するマウスを作製し、間葉系幹細胞から脂肪細胞への分化の過程を追跡しました。本研究は間葉系幹細胞から脂肪細胞への分化メカニズムの解明や脂肪組織内での間葉系幹細胞の観察を可能にし、また、脂肪組織の間葉系幹細胞は臓器の再生を促進する治療として有力視されており、間葉系幹細胞研究の促進に寄与することが期待されます。

この研究成果は2021年3月25日に、国際学術誌「PLOS ONE」にオンライン公開されました。

○成果のポイント

- ・間葉系幹細胞のマーカー遺伝子である *Meflin* を発現している細胞の運命を追跡できるマウスを作製した。
- ・*Meflin* 系統細胞が、白色脂肪細胞のみならず、熱産生を司る褐色脂肪細胞、ベージュ脂肪細胞のいずれにも分化することを示した。
- ・*Meflin* 系統細胞が、白色脂肪組織において、王冠様構造と呼ばれる壊死した脂肪細胞をマクロファージが貪食処理し、新規脂肪細胞形成が行われる場を構成していることを示した。

【本件に関する問い合わせ先】

富山大学学術研究部医学系 内科学講座1

教授 戸邊 一之(トベ カズユキ) tobe@med.u-toyama.ac.jp

医員 桑野 剛英(クワノ タカヒデ) tkuwano@med.u-toyama.ac.jp

〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630

TEL. 076-434-7287 FAX. 076-434-5025

○研究の背景と概要

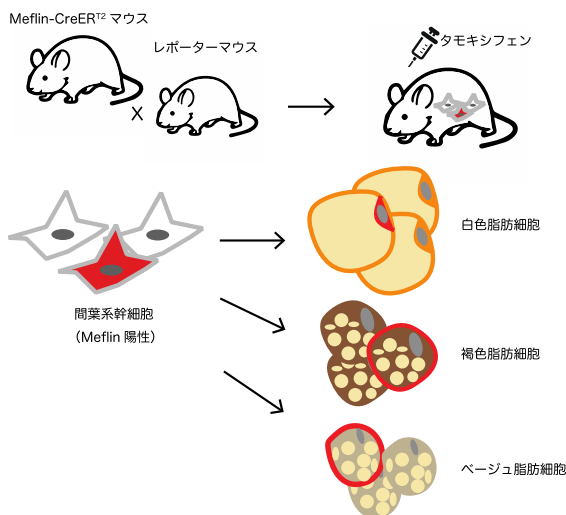
肥満は、過剰なエネルギーが脂肪組織に蓄積する代謝異常です。肥満は糖尿病などの様々な疾患の引き金となります。脂肪組織には、エネルギーを貯蔵する白色脂肪細胞の他にも、熱をつくり体温の調節をしている褐色脂肪細胞や、寒冷刺激によって誘導される、白色脂肪組織の中のできる熱産生を行うベージュ脂肪細胞といった機能の異なる細胞が存在します。

高脂肪食の過剰な摂取などによりエネルギー過剰状態となったとき、白色脂肪細胞はエネルギーを蓄え肥大化します。それに対応できないときには、脂肪細胞の前駆細胞が増殖するとともに新たな脂肪細胞に分化し過剰なエネルギーに対応します。

近年、脂肪組織において、前駆脂肪細胞やそれよりさらに未分化な間葉系幹細胞が注目されており、そのマーカー遺伝子として *Meflin* が有望な候補として報告されています。しかしながら、*Meflin* 陽性細胞の脂肪組織での役割については十分に研究されていませんでした。そこで、我々は、*Meflin* 陽性細胞の細胞運命の解析を主な目的として、任意のタイミングで遺伝的改変が可能である *Meflin-CreER²* マウスを作製しました。このマウスとレポーターマウスを交配させ、*Meflin* 陽性細胞でレポーター遺伝子を発現誘導できるマウスをつくり、*Meflin* 系統細胞の細胞運命を解析しました。その結果、*Meflin* 系統細胞が、白色脂肪細胞、褐色脂肪細胞、ベージュ脂肪細胞のいずれにも分化することを示しました。また、*Meflin* 系統細胞が、高脂肪食負荷による慢性炎症が起きている白色脂肪組織において、脂肪組織リモデリングに関与する王冠様構造を構成する細胞であることを示しました。

○将来の展望

Meflin 陽性細胞について詳しく調べることができるようになりました。間葉系幹細胞は細胞治療の要となる細胞であり、医療への応用が期待されています。脂肪組織には骨髄などに比べて豊富に間葉系幹細胞が存在するとされます。今回の研究成果は再生医療などの応用や脂肪細胞への分化メカニズム解明に役立つと考えられます。



News Release



【発信】国立大学法人
富山大学総務部総務・広報課
(TEL) 076-445-6028
(FAX) 076-445-6063

【用語解説】

- ・間葉系幹細胞：体性幹細胞の一つであり、骨芽細胞、軟骨細胞、脂肪細胞などに分化する。再生医療に応用する研究が進められている。
- ・CreER^{T2}：DNA 組み換え酵素である Cre の変異体。タモキシフェンを投与することで、任意のタイミングで誘導することができる。
- ・レポーターマウス：GFP や tdTomato といった蛍光タンパク質などのレポーター遺伝子を有するマウス。普段はレポーター遺伝子が働かないようになっているが、DNA 組み換え酵素である Cre があると、レポーター遺伝子が発現し、標的の細胞に蛍光タンパク質ができる。それを蛍光顕微鏡で観察することができる。
- ・王冠様構造：長期間の高脂肪食負荷などにより、脂肪組織に炎症が引き起こされる。脂肪細胞の一部は壊死し、マクロファージによって貪食処理される。これが形態的に、冠状の構造をとることから、王冠様構造と呼ばれる。壊死した細胞の処理のみならず新規脂肪細胞形成の起点になっており、脂肪組織リモデリング（組織構造の再構築）の場と考えられている。

【付記】

本研究は、日本学術振興会、文部科学省科学研究費補助金、日本糖尿病財団、上原記念生命科学財団、内藤記念科学振興財団、三菱財団、富山第一銀行奨学財団などによる支援を受け、実施された研究の成果である。

【公開日】

2021年3月25日

【論文情報】

雑誌名： PLOS ONE

論文名： Generation and characterization of a *Meflin-CreER^{T2}* transgenic line for lineage tracing in white adipose tissue

【著者】

桑野 剛英	Takahide Kuwano ¹
和泉 宏謙	Hironori Izumi ²
ムハンマド ラヒール アスラム	Muhammad Rahil Aslam ¹
五十嵐 喜子	Yoshiko Igarashi ¹
ムハンマド ビラール	Muhammad Bilal ¹

News Release



【発信】国立大学法人
富山大学総務部総務・広報課
(TEL) 076-445-6028
(FAX) 076-445-6063

西村 歩

Ayumi Nishimura¹

渡邊 善之

Yoshiyuki Watanabe¹

アラール ナワズ

Allah Nawaz¹

角 朝信

Tomonobu Kado¹

生田 宏一

Koichi Ikuta³

山本 誠士

Seiji Yamamoto⁴

笹原 正清

Masakiyo Sasahara⁴

藤坂 志帆

Shiho Fujisaka¹

八木 邦公

Kunimasa Yagi¹

森 寿

Hisashi Mori²

戸邊 一之

Kazuyuki Tobe¹

所属

1 富山大学学術研究部医学系内科学講座 1

2 富山大学学術研究部医学系 分子神経科学講座

3 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 免疫制御分野

4 富山大学学術研究部医学系 病態・病理学講座