



Title	Adipose tissue macrophages induce PPAR γ -high FOXP3+ regulatory T cells
Author(s)	小野寺, 俊晴
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55811
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	小野寺 俊晴
論文題名 Title	Adipose tissue macrophages induce PPARγ-high FOXP3+ regulatory T cells (脂肪組織マクロファージはPPAR γ 発現の高いFOXP3+制御性T細胞を誘導する)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 脂肪組織Tregは脂肪組織の慢性炎症を抑制し、インスリン感受性の維持に関与している。脂肪組織には他のリンパ組織と比較して多くの制御性T細胞 (Treg) が存在するが、脂肪組織Tregが維持されるメカニズムは明らかでない。そこで、脂肪組織Tregの維持機構を明らかにすることを目的に解析を行った。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 マウス脂肪組織の免疫細胞をKi67で染色した。CD4+T細胞やCD8+T細胞、B細胞、マクロファージと比較して、脂肪組織TregはKi67陽性細胞の割合が20.4%と有意に高値であり、脂肪組織内で増殖していることが示された。次に、T細胞の増殖に関連する抗原提示細胞の割合を測定した。CD11bとCD11cで染色して分類すると、形質細胞様樹状細胞が0.36%、樹状細胞が0.46%、マクロファージが28.1%であり、マクロファージが最も高率に存在した。マクロファージは抗原提示分子の発現が強かったため、マクロファージに注目して解析をおこなった。 精巣周囲脂肪組織からマクロファージを単離し、ナイーブT細胞と共培養をおこなった。脾臓樹状細胞は4.5%のTregを誘導したのと比較して、脂肪組織マクロファージは29.4%と高率にTregを誘導した。さらに、定常状態の脂肪組織由来マクロファージは脂肪組織TregのマーカーであるPPARγ発現の高いTregを誘導した。一方、肥満脂肪組織由来マクロファージはPPARγ発現の低いTregを誘導した。in vivoで解析をおこなったところ、定常状態のマウス脂肪組織では55.7%がPPARγ陽性Tregであるのに対して、肥満脂肪組織では3.6%と顕著に減少しており、in vitroにおける結果と一致した。 in vivoにおいてマクロファージのTreg誘導に対する作用を検討するために、3種類の実験を行った。(1) 脂肪組織マクロファージを単離した後に、精巣周囲脂肪組織に移植すると、脂肪組織Tregの割合は20%上昇し、Treg数は102%上昇した。さらにCD4陽性T細胞をKi67で染色すると、Ki67陽性Tregの割合は対照群で16.4%に対して、マクロファージ移植群で30.8%であり、マクロファージ移植によってTregが増殖することが示された。(2) マクロファージを除去する試薬であるクロドロネートを投与すると、脂肪組織マクロファージは50.2%減少し、脂肪組織Tregも52.7%減少した。(3) アディポネクチン欠損マウスは野生型マウスと比較して、脂肪組織マクロファージは45%の減少を認めた。血液や脾臓、腸間膜リンパ節の解析を行うと、CD4T細胞、CD8T細胞、B細胞、Tregの割合は変化しなかったが、脂肪組織Tregのみ52%の減少を認めた。本マウスにおいて脂肪組織Tregが減少する原因が、脂肪組織マクロファージの減少であることを確かめるために、アディポネクチン欠損マウスより脂肪組織マクロファージを単離して、in vitroでナイーブT細胞と共培養したところ、野生型と同等のTreg誘導能およびPPARγ陽性Treg誘導能を有していた。したがって、アディポネクチン欠損マウスにおいては、マクロファージの減少に伴って、Tregが減少していると考えられた。 〔総括(Conclusion)〕 脂肪組織内に存在するマクロファージがPPARγ陽性Tregの分化・増殖に重要な役割を果たすことが示された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 小野寺俊晴

	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授 下 田 俊一郎
	副 査 大阪大学教授 竹 田 潔
	副 査 大阪大学教授 熊、ノ、御 淳

論文審査の結果の要旨

脂肪組織Tregは脂肪組織の慢性炎症を抑制し、インスリン感受性の維持に関与している。脂肪組織には他のリンパ組織と比較して多くの制御性T細胞 (Treg) が存在するが、脂肪組織Tregが維持されるメカニズムは明らかでない。本研究では脂肪組織マクロファージに注目し、脂肪組織Tregの維持への関与について解析した。In vitroでは単離した脂肪組織マクロファージとナイーブT細胞と共培養を行い、脂肪組織マクロファージが高率にTregを誘導すること、脂肪組織TregのマーカーであるPPAR γ 発現の高いTregを誘導することを見出した。In vivoでは脂肪組織マクロファージを精巣周囲脂肪組織に移植すると、脂肪組織Tregの割合、数ともに上昇し、マクロファージを除去する試薬であるクロドロネートを投与すると、脂肪組織マクロファージ、脂肪組織Treg双方減少を認めた。また、アディポネクチン欠損マウスでは野生型マウスと比較して、脂肪組織マクロファージ、脂肪組織Tregともに減少することを見出した。以上の結果より、脂肪組織内に存在するマクロファージがPPAR γ 陽性Tregの分化・増殖に重要な役割を果たすことが示された。これらの結果は肥満状態の慢性炎症の機序の解明につながるものと考えられ、学位に値すると認める。