

トピックス

脂肪細胞とケモカイン マクロファージとのリンク

ウルサン
韓国蔚山大学校 食品栄養学科/免疫制御研究センター
ユ リナ
柳 梨娜

はじめに

脂肪細胞はエネルギーを蓄えるのみでなく、アディポサイトカンと呼ばれる生理活性物質を分泌している¹⁾。アディポサイトカインは脂肪細胞に関連する糖尿病、心血管疾患のような病態過程において重要な役割を果たす。前駆脂肪細胞/脂肪細胞が、細胞遊走活性を有するサイトカイン(ケモカイン)とそのレセプターを発現することが近年の研究により明らかにされてきた。このことはケモカインが脂肪細胞の生物学に参与することを示している。本レビューでは、ケモカイン研究について簡単に紹介するとともに、脂肪細胞

の機能調節や脂肪細胞に関連する病態発症におけるケモカインの潜在的なかわりについて紹介する。

1. ケモカイン, ケモカインレセプターおよびその機能

ケモカインは構造が類似した小分子量の(多くても8~14kD)細胞遊走活性を示すサイトカインのスーパーファミリーであり、炎症性メディエーターとして知られる。ケモカインは白血球が炎症部位に集まる際や白血球活性化において重要な役割を果たす^{2,3)}。一般的には、N末側から最初の2つのcys残基の存在形式により、4種類のクラス(CC, CXC, CおよびCX3C)に分類されている(図1)。MCP-1のようなCCケモカインはN末側の2つのシステインが隣り合っており、interleukin-8(IL-8)のようなCXCケモカインはN末側の2つのシステインが1アミノ酸残基によりわけられている。Cケモカイン

(lymphotactin)は4種の保存システイン配列の中で2つのシステインを欠失しており、CX3Cケモカイン(fractalkine)はN末側の2つのシステインが3アミノ酸残基によりわけられている。これまで、ヒトにおいて約50種類のケモカインが同定された。ケモカインは標的細胞の表面に発現する7回膜貫通型Gタンパク質共役受容体のリガンドとなる⁴⁾。11CQ(CCR1-11)、6CXQ(CXCR1-6)、1XC(XCR1)および1CX3C(CX3CR1)受容体が同定されている(表1)。

ケモカインの一般的な機能は細胞遊走活性(細胞が誘引物質の濃度勾配に従い、デタラメではなく方向性をもって動くこと)である^{2,3)}。多くのケモカイン(MCP-1/CCL2, MIP-1/CCL3など)は単球/マクロファージ、血管内皮細胞および平滑筋において炎症性刺激(TNF-, IL-1など)を受けると誘導される⁵⁾。一方、SDF-1/CXCL12, MRP-2/CCL9/10, Lkn/CCL15など、ある種のケモカインはリンパ器官や他の組織で常に発現する^{6,7)}。細胞遊走活性以外にもケモカインは、接着分子の発現、血管新生調節作用など幅広い生理的な機能を有することが知られている²⁾。

2. ケモカインと脂肪細胞の機能

脂肪細胞はエネルギーの貯蔵庫とし

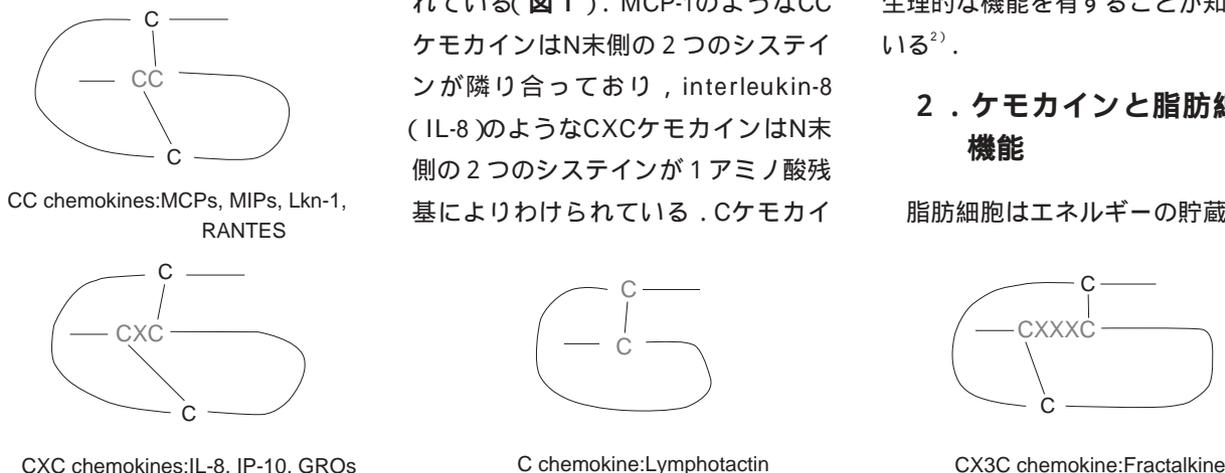


図1 Schematic view of chemokine families

MCPs : monocyte chemoattractant proteins, MIPs : macrophage inflammatory proteins, Lkn-1, leukotactin-1, RANTES : regulated on activation normal T-cell expressed and secreted, IL-8 : interleukin-8, GRO : growth-related oncogene, IP10 : -interferon-inducible protein.

表1 CC, CXC, C, and CX3C chemokines and receptors

Chemokine	Receptor	Cell source
CC chemokine		
I-309*/CCL1**	CCR8	T cell, Mast cell
MCP-1/CCL2	CCR2	Monocyte, VEndo, FB, SM, Adipo
MIP-1 /CCL3	CCR1, CCR5	Mono, Macro, T, B, Neut, Mast, Adipo
RANTES/CCL5	CCR1, CCR3, CCR5	T, Mono, Macro, FB, VEndo, Plate, Eosi
MRP2/CCL9,10	CCR1	Murine Macro, Murine Adipo
Eotaxin/CCL11	CCR3	T, Eosi, Macro
Lkn-1/CCL15	CCR1, CCR3	Mono, Macro
CXC chemokine		
GROs/CXCL1	CXCR2, CXCR1	Mono
IL-8/CXCL8	CXCR1, CXCR2	Mono, Macro, FB, VEndo, Mast, Epi, Adipo
MIG/CXCL9	CXCR3	IFN- γ -activated monocyte
IP-10/CXCL10	CXCR3	Mono, FB, VEndo
C chemokine		
Lymphotactin/XCL1	XCR1	Activated T cell, Thymus
CX3C family		
Fractalkine/CX3CL1	CX3CR1	VEndo

*Common name, **Systematic nomenclature, MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1, MIP-1: macrophage inflammatory protein-1, RANTES: regulated on activation normal T-cell expressed and secreted, MRP-2: macrophage inflammatory protein-related protein-2, Lkn-1: leukotactin-1, GRO: growth-related oncogene, MIG: monokine induced by γ -interferon, IP10: γ -interferon-inducible protein, Macro: macrophage, Mono: monocyte, VEndo, vascular endothelial cell, Epi: epithelial cell, Eosi: eosinophil, Neut: neutrophil, FB: fibroblast, SM: smooth muscle cell, Mast: mast cell.

て機能するのみでなく、多くの炎症性サイトカインを分泌する。これらの分泌物はアディポサイトカイン（例えば TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, TGF- β , PAI-1など）と呼ばれる¹⁾。これらの物質は脂肪細胞の代謝と機能を調節し、肥満に関連する病態の一因となる。脂肪組織はいくつかのケモカインの重要な分泌源であることが実証されている⁸⁻¹¹⁾。例えば、ヒト脂肪細胞は常に MCP-1, MIP-1, IL-8 などのケモカインおよびそれらの受容体を発現する⁸⁾。これらのケモカインは脂肪細胞における脂質蓄積やレプチン分泌を変化させることが知られている⁸⁾。このことはケモカインが脂肪細胞の機能を修飾することを示している。

MRP-2はCCケモカインファミリーの新しいメンバーであり、単球、リンパ球、好中球および好酸球に対する遊走活性を示す⁷⁾。最近、筆者らはMRP-2とその受容体が前駆脂肪細胞および脂肪細胞で発現していることを見出した¹¹⁾。また、MRP-2が前駆脂肪細胞に対するケモカイン作用を示し(図2)、脂肪組織におけるMRP-2の発現レベルは肥満マウス(*db/db*)において上昇することも見出した(図3)。またMRP-2はaP2やGPDHのような脂肪細胞の分化マーカー遺伝子の発現を抑制した。MRP-2は脂肪組織の発達過程において前駆脂肪細胞の集合および脂肪細胞の分化が行われる際に重要な役割を果たしているものと思われる¹¹⁾。

さらに、最近、インスリンによりMCP-1の発現および分泌が誘導されることが、TNF- α 処理によるインスリン抵抗性3T3-L1脂肪細胞およびインスリン抵抗性肥満マウスを用いた*in vitro*および*in vivo*実験により明らかにされた¹²⁾。このことはMCP-1がインスリン応答性遺伝子であることを示している。MCP-1はインスリン応答による

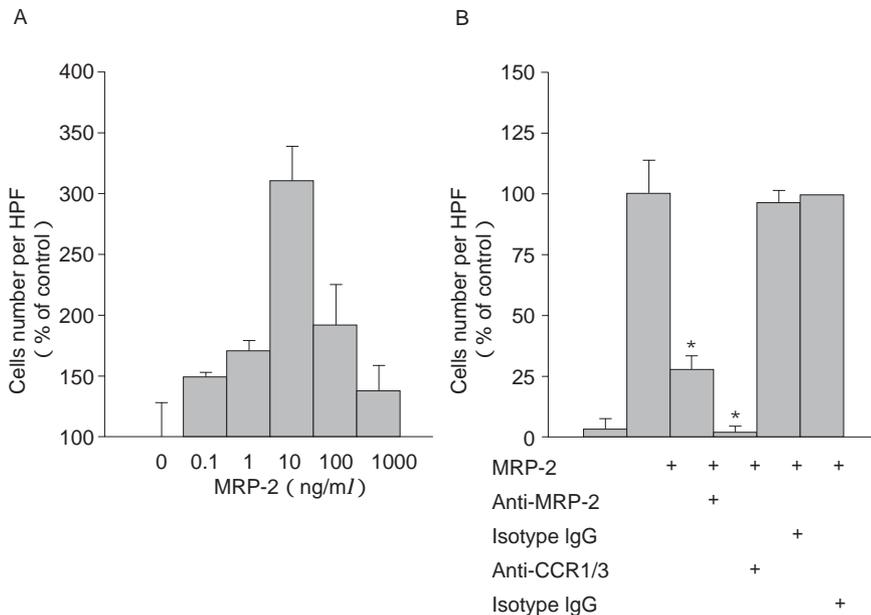


図2 Chemotaxis of 3T3-L1 preadipocytes by MRP-2 (A) 3T3-L1 preadipocytes were exposed to MRP-2(0.1~1000 ng/ml) or a vehicle for 16 hours. (B) Preincubation with a neutralizing anti-MRP-2 or anti-CCR-1/CCR-3 antibody resulted in significant inhibition of chemotaxis. Values are means \pm S.E.M. from three independent experiments. *p < 0.05, **p < 0.01, significantly different from control.

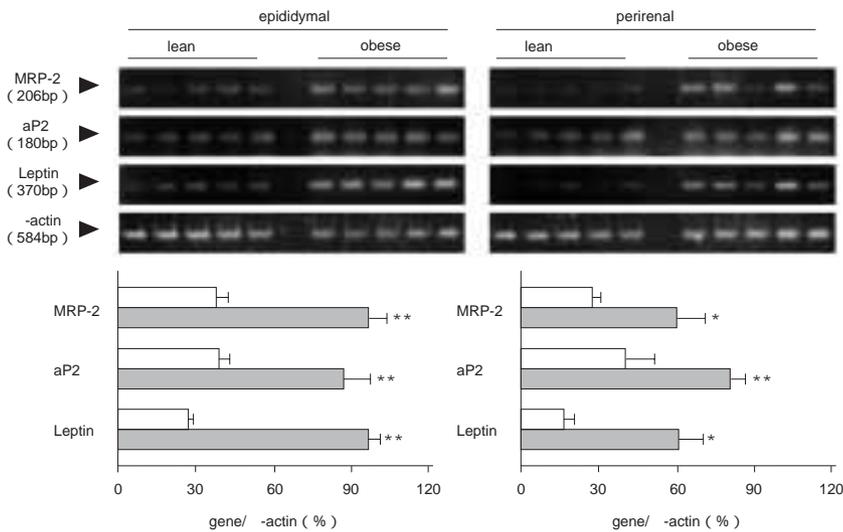


図3 Expression of MRP-2, aP2, or leptin mRNA in epididymal and perirenal adipose tissues of obese and lean mice
 The expressions of MRP-2, aP2, leptine mRNA were measured by RT-PCR analysis. Open boxes show the data for lean mice and close boxes the data for obese mice. Values are means \pm S.E.M. * $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, significantly different from control.

グルコース取り込みを減少させ、インスリン抵抗性を引き起こす可能性があること、またいくつかの脂肪細胞関連遺伝子(LPL, アディプシン, GLUT-4, aP2, β 3アドレナリン受容体, PPAR γ)の発現を減少させ、脂肪細胞の脱分化を引き起こすことも報告されている¹²⁾。これらの知見は、脂肪細胞由来のケモカインが脂肪細胞の代謝と機能を調節すること、すなわちケモカインが脂肪細胞に関連する病態の一因となる可能性を示唆している。

3. ケモカインと脂肪細胞に関連した病態

ケモカインの発現上昇はさまざまな病態生理学的条件下でよくみられる(例: 感染症, 自己免疫疾患, アレルギー, ガン, 心疾患など⁸⁾)。

肥満と密接な関係があるアテローム性動脈硬化症は、病態が進行するにともなって白血球の血管内皮下への浸潤という特徴を持つため、炎症性疾患と

認識されている。CCケモカイン(MCP-1, MIP-1, RANTESなど)やCXCケモカイン(IL-8など)の遺伝子やタンパク質が、アテローム硬化型の病巣において発現することがヒトや動物で証明されている¹³⁾。アテローム性動脈硬化症の病巣において単球/マクロファージ, 内皮細胞や平滑筋細胞より発現されるMCP-1は特にアテローム性動脈硬化症の初期の段階と関係がある^{14, 15)}。一方, MIP-1 やRANTESはヒト血小板, T細胞より発現され, 進行型のアテローム性動脈硬化症の病巣と関係がある¹⁶⁾。IL-8受容体CXCR2は、ヒトとLDLRノックアウトマウスにおいて進行型病巣の多い部位のマクロファージで検出されている¹⁷⁾。MCP-1やその受容体CCR2の遺伝子を欠失させると, LDLRノックアウトマウスやApoE欠損マウスのような高脂血症マウスにおいて病巣の大きさや病巣中マクロファージの数が著しく減少した¹⁸⁻²⁰⁾。

ケモカイン遺伝子の発現と血中を循環するケモカイン量(例えばMCP-1, IL-8)は、過度に肥満した動物やヒトで高められることが示されている。MCP-1 mRNA発現は肥満マウスで通常のマウスに比べ7.2倍増加することや、血中を循環するMCP-1タンパク質の量は体重と相関があることが示されている²¹⁾。血中でMCP-1タンパク質量が増えると、肥満マウスではCD-11b-positive単球量が増加する²¹⁾。また、高脂肪食で飼育すると他のCCケモカインであるMRP-2遺伝子の発現が高められることもマウスで示されている²²⁾。さらに、MCP-1やMRP-2の発現が肥満(*db/db*)マウスではコントロールに比べ増加する^{11, 12)}。単球/内皮細胞の活性化や脂肪細胞の機能調節におけるケモカインの作用を考えると、肥満状態での過剰な脂肪細胞によるケモカインの過剰分泌は血管疾患や2型糖尿病のような肥満に関連する病態の一因となっているかもしれない。さらに肥満状態は、炎症性分子(CRP, IL-6, TNF- α など)の血中レベルの増加をもなうため慢性炎症性状態であることが認められるようになってきている^{9, 10)}。これらの炎症性分子に加えて脂肪細胞由来のケモカインは肥満状態における慢性炎症性生体環境と直接的な関連があるものと考えられる。

4. 脂肪細胞, マクロファージ様機能と脂肪組織

さらに、前駆脂肪細胞/脂肪細胞はマクロファージのように炎症性サイトカインやケモカインを分泌し得るので、前駆脂肪細胞/脂肪細胞とマクロファージは機能的、抗原的性質を分担していると思われる。近年の研究により、前駆脂肪細胞はマクロファージのような食作用や殺菌活性を持つことが示されている²³⁻²⁵⁾。前駆脂肪細胞/脂肪細胞

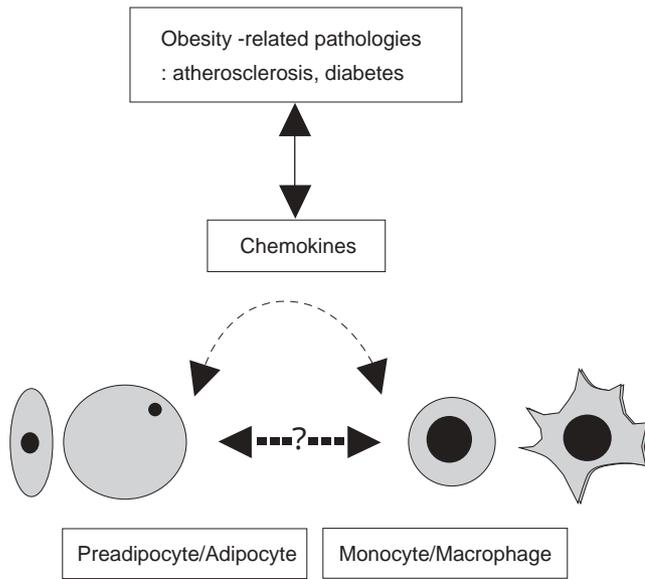


図4 A link between chemokines and obesity-related pathologies

胞とマクロファージをいくつかの面で比較すると、前駆脂肪細胞の方が脂肪細胞よりマクロファージに近い特徴を持つ²⁶⁾。3T3-L1前駆脂肪細胞あるいはマウス白色脂肪細胞より単離された間質血管系細胞をラベルしヌードマウスの腹腔に注射したところ、前駆脂肪細胞はマクロファージに転換した。それらはマクロファージ特異的なマーカー (F4/80, mac-1, CD80, CD86, CD45) にポジティブであった²⁶⁾。この前駆脂肪細胞からマクロファージへの転換の可能性は脂肪組織と先天性免疫との間につながりがある可能性を示唆している。

一方、すでに述べたように前駆脂肪細胞のマクロファージ様の機能や筆者らが見出した前駆脂肪細胞のケモカインによる遊走活性^{11, 13, 18, 26, 27)}を考えあわせると、前駆脂肪細胞は自らケモカインを分泌することによって直接的に炎症過程に関与している可能性がある。さらに、これに関連して前駆脂肪

細胞はケモカインの発現亢進をともなつて動脈硬化病巣に浸潤して動脈硬化を増悪させるかもしれない²⁷⁾。このことは、肥満者が動脈硬化を発症する率が高いことを説明する要因の一つとなり得るであろう。近年、大規模な遺伝子解析により多くの遺伝子が肥満に関係することが明らかにされ、肥満に関連する遺伝子は、ケモカインを含むマクロファージに特徴的な炎症関連遺伝子も含んでおり、肥満動物の白色脂肪組織でその発現が増加する²⁸⁾。したがって、脂肪組織中の前駆脂肪細胞/脂肪細胞、マクロファージやその他の細胞に由来するケモカインは、肥満それ自体の、また肥満に関連する病態における炎症反応系の制御に強く影響すると思われる(図4)。

結論

ケモカインは炎症過程における単球/マクロファージの遊走活性にかかわるだけでなく、種々の生理機能における

役割も果たしている。脂肪細胞に関連するケモカインは、従来から知られているアディポサイトカインのように、脂肪細胞の分化や代謝、機能調節にかかわると考えられる。ケモカインの作用メカニズムについてよりよく理解するためには、まず肥満とその関連病態の発症におけるケモカインの潜在的な役割をモデル動物によって証明されるべきである。次には、脂肪細胞の複数のケモカインとその受容体を標的とすることが、肥満あるいは肥満に関連する病態発症の過程での炎症反応系を調節できるか否かである。脂肪細胞生物学におけるアディポサイトカインの新規メンバーとしてのケモカインの役割がよりよく理解されれば、ケモカインとその受容体は抗肥満および抗肥満関連病態の治療ターゲットとして大いに役立つであろう。

謝辞

本研究は韓国蔚山(ウルサン)大学免疫制御研究センターのSRCグラントにより行われた。

文献

- 1) Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, et al.: Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: Possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996, 2(7): 800-803.
- 2) Baggiolini M: Chemokines and leukocyte traffic. *Nature* 1998, 392(6676): 565-568.
- 3) Gerard C, Rollins BJ: Chemokines and disease. *Nat Immunol* 2001, 2(2): 108-111.
- 4) Rossi D, Zlotnik A: The Biology of chemokines and their receptors. *Ann Rev Immunol* 2000, 18: 217-242.
- 5) Proudfoot AE: Chemokine receptors: Multifaceted therapeutic targets. *Nat Rev Immunol* 2002, 2(2): 106

- 115.
- 6) Mantovani A: Chemokines, introduction and overview. *Chem Immunol* 1999, 72 : 1 6.
- 7) Youn BS, Jang IK, Broxmeyer HE, et al.: A novel chemokine, macrophage inflammatory protein-related protein-2, inhibits colony formation of bone marrow myeloid progenitors. *J Immunol* 1995, 155 (5): 2661 2667.
- 8) Gerhardt CC, Romero IA, Cancellor R, et al.: Chemokines control fat accumulation and leptin secretion by cultured human adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2001, 175(1 2): 81 92.
- 9) Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al.: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003, 112(12): 1821 1830.
- 10) Wellen KE, Hotamisligil GS: Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003, 112 : 1785 1788.
- 11) Kim CS, Kawada T, Yoo H, et al.: Macrophage inflammatory protein-related protein-2, a novel CC chemokine, can regulate preadipocyte migration and adipocyte differentiation. *FEBS Lett* 2003, 548(1 3): 125 130.
- 12) Sartipy P, Loskutoff DJ: Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100(12): 7265 7270.
- 13) Reape TJ, Groot PH: Chemokines and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999, 147(2): 213 225.
- 14) Shin WS, Szuba A, Rockson SG: The role of chemokines in human cardiovascular pathology: Enhanced biological insights. *Atherosclerosis* 2002, 160(1): 91 102.
- 15) Ikeda U, Matsui K, Murakami Y, et al.: Monocyte chemoattractant protein-1 and coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2002, 25(4): 143 147.
- 16) Wilcox JN, Nelken NA, Coughlin SR, et al.: Local expression of inflammatory cytokines in human atherosclerotic plaques. *J Atheroscler Thromb* 1994, 1(Suppl 1): S10 13.
- 17) Boisvert WA, Santiago R, Curtiss LK, et al.: A leukocyte homologue of the IL-8 receptor CXCR-2 mediates the accumulation of macrophages in atherosclerotic lesions of LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 1998, 101(2): 353 363.
- 18) Kowala MC, Recce R, Beyer S, et al.: Characterization of atherosclerosis in LDL receptor knockout mice: Macrophage accumulation correlates with rapid and sustained expression of aortic MCP-1/JE. *Atherosclerosis* 2000, 149(2): 323 330.
- 19) Gosling J, Slaymaker S, Gu L, et al.: MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B. *J Clin Invest* 1999, 103(6): 773 778.
- 20) Gu L, Okada Y, Clinton SK, et al.: Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998, 2(2): 275 281.
- 21) Takahashi K, Mizurari S, Araki H, et al.: Adiposity elevates plasma MCP-1 levels leading to the increased CD11b-positive monocytes in mice. *J Biol Chem* 2003, 278(47): 46654 46660.
- 22) Yu R, Park JS, Kawada T, et al.: Alteration of a macrophage inflammatory protein-related protein-2 (MRP-2) response by high fat and cholesterol diet in mice. *Life Sci* 2002, 70(21): 2535 2545.
- 23) Cousin B, Munoz O, Andre M, et al.: A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *FASEB J* 1999, 13(2): 305 312.
- 24) Cousin B, Andre M, Casteilla L, et al.: Altered macrophage-like functions of preadipocytes in inflammation and genetic obesity. *J Cell Physiol* 2001, 186(3): 380 386.
- 25) Villena JA, Cousin B, Penicaud L, et al.: Adipose tissues display differential phagocytic and microbicidal activities depending on their localization. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001, 25(9): 1275 1280.
- 26) Charriere G, Cousin B, Arnaud E, et al.: Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem* 2003, 278(11): 9850 9855.
- 27) Yu R, Kim CS, Kawada T, et al.: The involvement of Leukotactin-1 in human atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2004, (in press)
- 28) Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al.: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003, 112 (12): 1796 1808.