

**【目的】**メタボリックシンドロームや動脈硬化の病態においては、脂肪組織や血管壁における無菌的慢性炎症が大きな役割を担うことが広く知られている。しかし、生活習慣病によってどのようにして慢性炎症が惹起されるのか十分に明らかになっていない。Toll 様受容体-9 (*TLR9*) は、本来、外来性の病原体由来の DNA 断片を認識した自然免疫受容体であるが、最近では、自己由来の遊離核酸断片 (cell free DNA, cfDNA) を認識して、自己免疫性疾患などの病態に関与していることが報告されている。そこで、生活習慣病によって慢性炎症が生じる機序について、特に cfDNA と *TLR9* の果たす役割について検討を行った。

**【方法】**(1) 野生型マウスならびに、*TLR9* 欠損に高シヨ糖高脂肪食を投与して、血中の cfDNA、脂肪組織における炎症、インスリン抵抗性を比較した。また、骨髄移植を行い、慢性炎症に関与した細胞群を同定した。また、オリゴヌクレオチドを用いて、*TLR9* をブロックしたことで、肥満による慢性炎症が制御できるかどうかを検討した。(2) *TLR9* 欠損マウスとアポリポ蛋白 E 欠損 (*ApoEKO*) マウスを交配して *TLR9/ApoE* 二重欠損マウス (*TLR9/ApoE dKO*) を作製して、Angiotensin II (Ang II) 持続投与下における動脈硬化病変ならびに慢性炎症を *ApoE* 欠損マウスと比較検討した。また、骨髄移植を行い、動脈硬化、慢性炎症に関与した細胞群を同定した。また、オリゴヌクレオチドを用いて、*TLR9* をブロックしたことで、動脈硬化を制御できるかどうかを検討した。

**【結果】**(1) 肥満に伴って脂肪組織から、cfDNA が放出された。そして、*TLR9* が cfDNA によって活性化され、脂肪組織での慢性炎症ならびにインスリン抵抗性が引き起こした。*TLR9* 欠損マウスでは、脂肪組織での炎症が減弱しており、肥満に伴うインスリン抵抗性が軽減していた。骨髄移植の実験から、骨髄細胞上の *TLR9* が重要であることが明らかになった。*TLR9* の阻害オリゴヌクレオチドは、肥満による脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性を改善した。(2) *ApoEKO* マウスに Ang II を投与したことで、血漿中の 1 本鎖 DNA などの cfDNA が増加した。また、大動脈において、cfDNA の受容体となりうる *TLR9* の発現が Ang II 投与により有意に増加し、主たる発現細胞はマクロファージであった。*ApoEKO* と *TLR9/ApoE dKO* 間で体重、血圧、血漿脂質値に差を認めなかったが、*TLR9/ApoE dKO* マウスの動脈硬化病変およびプラーク内脂質量は、*ApoEKO* マウスに比べて有意に少なかった。また、*TLR9/ApoE dKO* マウスの腹部大動脈において、MCP-1 などの炎症性物質の発現やマクロファージの浸潤が減少していた。さらに、骨髄移植実験により、血管壁より骨髄の *TLR9* が重要であることが明らかとなった。*TLR9* の阻害オリゴヌクレオチドは、血管での慢性炎症と動脈硬化を抑制した。

以上の結果より、メタボリックシンドロームや動脈硬化における慢性炎症において、cfDNA-*TLR9* 経路は重要な役割を担っており、新たな生活習慣病治療の標的になると考えられた。

cfDNA-*TLR9* 経路は、マクロファージの活性化を介して、脂肪組織の炎症や動脈硬化病変の形成に関与した

