

**【目的】** 現在社会において肥満症は健康を脅かす要因として世界的な問題となっている。肥満の基盤病態として慢性炎症が知られ、肥満の脂肪組織では組織そのものが炎症性変化を示す。肥満に伴う脂肪組織炎症にはマクロファージなど自然免疫系の細胞が重要な役割を果たすことが知られる。脂肪組織マクロファージ (ATM) には、複数の細胞集団が存在することが報告されており、個々のマクロファージ集団が異なる肥満病態に関与すると考えられている。GPR35 はキヌレン酸等などの代謝分子に結合する G 蛋白質共役型受容体 (GPCR) ファミリー分子である。GPR35 はキヌレン酸や 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) などの代謝分子に結合することが知られる。近年、GPR35 シグナルは脂肪細胞において、 $\beta$  アドレナリン受容体シグナルを促進することで、エネルギー消費を増加させることが報告された。一方で、GPR35 は白血球に高発現するが、ATM における GPR35 の生理的役割については不明な点が多いことから、本研究では ATM における GPR35 シグナルの役割および肥満時の GPR35 結合分子を解析した。

**【方法】** 野生型マウスおよび *GPR35* 欠損マウスに高脂肪食を 6 週間投与し、白色脂肪組織 (体脂肪および皮下脂肪) における ATM 集団をフローサイトメトリーにより解析した。また、このときの脂肪組織におけるサイトカイン産生を定量 PCR により評価した。食物や腸内細菌由来の成分に GPR35 反応性分子が含まれることを想定し、大腸内容物に含まれる GPR35 反応性分子を、種々のクロマトグラフィーを用いて精製した。

**【結果】** ATM は  $CD11c^-$  および  $Tim4^-$  の発現を指標に  $CD11c^+Tim4^-$  マクロファージ、 $CD11c^-Tim4^-$  マクロファージ、 $CD11c^-Tim4^+$  マクロファージに分けられる。定量 PCR の結果、これらの集団はいずれも *gpr35* 遺伝子を発現していた。野生型マウスおよび *GPR35* 欠損マウスに高脂肪食を投与した結果、高脂肪食を投与した野生型マウスでは、内臓脂肪および皮下脂肪において  $CD11c^+Tim4^-$  マクロファージが増加したが、*GPR35* 欠損マウスではこの増加は殆ど認められなかった。 $CD11c^+Tim4^-$  マクロファージは炎症性集団としての報告がある一方、抗炎症性分子を発現するという一見相反する知見も報告されている。高脂肪食を投与したマウスの脂肪組織における炎症性サイトカインの発現を評価したところ、*GPR35* 欠損マウスで *tnfa* および *il6* 遺伝子の発現上昇が認められた。したがって、GPR35 シグナルは  $CD11c^+Tim4^-$  マクロファージの動員もしくは増殖を促進し、炎症性サイトカイン産生を制御することにより、脂肪組織の炎症反応を抑制する可能性が考えられた。 $CD11c^+$  マクロファージは肥満発症後期に死んだ脂肪細胞を除去して、肥満に防御的に作用する *metabolically activated* マクロファージに近い遺伝子発現を示すことから、今後、 $CD11c^+Tim4^-$  マクロファージにおける GPR35 シグナルの役割について、更に解析を行う予定である。また、食物や腸内細菌由来の成分に GPR35 反応性分子が含まれることを想定し、大腸内容物から調製した抽出物における GPR35 反応性を検討したところ、水溶性画分に GPR35 に対する反応性が認められた。現在、この GPR35 反応性分子の精製を段階的に行っているが、現時点でこの分子は既知リガンドのキヌレン酸や 5-HIAA と異なる分子である可能性が高いと考えられた。以上の知見から、ATM における GPR35 を介したシグナルは肥満病態を抑制する可能性があり、その詳細な分子機構については今後の更なる解析が求められる。

## 作業仮説

