

## 肥満発症における腸管上皮C型レクチン

### (RegIIIファミリー)の意義と腸内細菌の関係

生命科学専攻 細胞高次機能科学分野 消化管生理学研究室 三輪 明穂

#### 1. はじめに

腸内細菌叢が肥満発症の環境要因となることが明らかにされてきた。しかしながら、腸内細菌に曝露している腸管から脂肪組織に、どのようなシグナルがどのようにして伝わっているのかは明らかになっていない。

最近、腸粘膜上皮に発現している分泌型C型レクチンであるRegIII $\beta$ が脂肪組織の肥大化を促進することが報告された (Secq *et al.* 2014 *J Cell Physiol*)。一方、RegIIIファミリーは抗菌ペプチドとしても知られている。本研究では、腸内細菌叢が肥満発症に寄与する際に腸管から脂肪組織に伝達される情報を、腸粘膜上皮に発現しているRegIIIファミリーが媒介するという仮説をたて、それを明らかにすることを目的とした。

#### 2. 方法

1) 遺伝性肥満マウスにおけるRegIIIファミリーの発現：正常体重マウス（雌性C57BL/6Jおよび雌性BALB/c）および肥満系統マウス（雌性KK, 雌性KK-A<sup>y</sup>および雌性C57BL/6J Ham Slc- Ay/+）を用いて回腸粘膜におけるRegIIIファミリー遺伝子の発現をRT-qPCRで比較した。また、雌性KK-A<sup>y</sup>マウスにアンピシリン、ネオマイシンおよびバンコマイシンの混合水溶液（各1.0, 1.0および0.5 mg/mL）を飲水として自由摂取させて、RegIIIファミリーの発現解析を行うとともに肥満への影響を解析した。

2) 食餌誘導性肥満マウスにおけるRegIIIファミリーの発現：雌性C57BL/6Jマウスに高脂肪食（60% kcal fat）および通常脂肪食（10% kcal fat）を自由摂取させ、RegIIIファミリーの回腸粘膜におけるmRNAレベルおよび血中のタンパクレベルを比較した。

3) RegIII $\beta$ およびRegIII $\gamma$ が脂肪細胞に及ぼす影響：前駆脂肪細胞株3T3-L1を用いて、増殖および分化に対するRegIII $\beta$ およびRegIII $\gamma$ の添加効果を調べた。

#### 3. 結果と考察

1) 回腸粘膜においてRegIII $\beta$ およびRegIII $\gamma$ のmRNAレベルが、正常体重系統と比較して肥満系統で高い傾向にあった。また、抗生剤投与によりKK-A<sup>y</sup>マウスの肥満の発症が抑制されるとともにRegIII $\beta$ の回腸粘膜におけるmRNAレベルおよび血中のタンパクレベルが減少した。したがって、KK-A<sup>y</sup>マウスにおいても腸内細菌叢が肥満発症に関与し、回腸粘膜におけるRegIII $\beta$ がそれを媒介していると推察した。

2) 食餌誘導性肥満マウスにおいてRegIII $\beta$ の発現はむしろ減少した。一般に高脂肪食摂取により摂食量が減少すること、過食をとまって肥満を発症するマウスではRegIII $\beta$ が高発現することを考慮すると、RegIII $\beta$ は摂食量の調節に関与しているのかもしれない。

3) RegIII $\beta$ およびRegIII $\gamma$ は前駆脂肪細胞3T3-L1細胞の増殖に影響せず、脂肪細胞に分化した3T3-L1細胞の分化誘導マーカーの発現を増加させたので、回腸粘膜で発現したRegIII $\beta$ が循環血を介して脂肪細胞に作用し、その肥大化を促進するものと推察した。RegIII $\gamma$ については、*in vivo*の結果を考慮すると、回腸粘膜における発現が脂肪細胞の肥大化に寄与する可能性は低いと考えた。

#### 4. まとめ

回腸粘膜におけるRegIII $\beta$ は、腸内細菌叢により影響を受け、摂食量の調節に関与すると同時に、脂肪細胞に直接的に作用することにより、肥満発症に関与することが示唆された。