

氏 名	藤本 絵香
学 位 の 種 類	博士（学術）
学 位 記 の 番 号	甲第 215 号
学位授与年月日	2019（平成 31）年 3 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	肥満における免疫機能および熱ショックタンパク質の解析
論 文 審 査 委 員	主査 佐藤 和人（人間発達学専攻 教授） 副査 五関 正江（人間発達学専攻 教授） 副査 太田 正人（人間発達学専攻 准教授） 副査 江石 義信（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科教授）

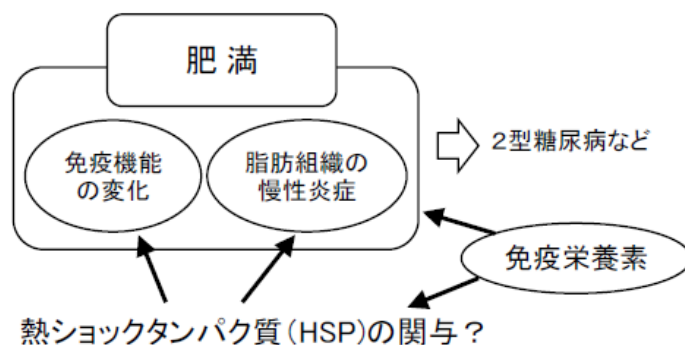
論 文 の 内 容 の 要 旨

肥満は世界的に増加しており、日本においても肥満者の割合は高い。肥満は、2 型糖尿病、動脈硬化性疾患、がん等のさまざまな疾患の重大なリスクとなる。肥満はまた、感染症、ワクチン不全、アレルギー性疾患発症等の免疫機能の変調と関連する。さらに、肥満に関連する病態には脂肪細胞から分泌される生理活性物質の分泌異常に加え、肥満脂肪組織における慢性炎症プロセスが関与することが明らかにされてきている。したがって、肥満における免疫系の変化のメカニズムを解明することが望まれる。

免疫系への関与が示されている生体因子の一つとして、熱ショックタンパク質（Heat shock protein ; HSP）が挙げられる。HSP は進化の過程で高度に保存されたタンパク質であり、熱ショックを含む様々な細胞ストレス下において変性タンパク質の構造回復や分解促進に関与することにより細胞の生命機能維持に重要な役割を果たす。分子量 70kD の HSP70 ファミリーは、ストレス負荷時に合成が顕著に誘導される HSP70（HSP72 と呼ばれる）、恒常的に発現する HSC70（heat shock cognate protein ; HSP73 と呼ばれる）などから構成される。近年、肥満および糖尿病において HSP70 の発現が種々の臓器において変化していることなど、HSP70 発現と肥満との関連が示されてきている。HSP70 は免疫系にも関与することから、肥満の免疫系の異常が HSP70 を含む HSP 発現の変化と関連する可能性がある。

近年、種々の栄養素や食品成分の免疫機能への作用ならびに免疫系を介した病態との関連について明らかにされてきている。また、免疫機能に影響を及ぼし得るアルギニン、グルタミン、n-3 系脂肪酸等を投与することにより免疫機能および炎症状態を改善する免疫栄養療法についても検討がなされてきている。しかしながら、免疫系に作用し得る栄養素（以下、免疫栄養素とする）と肥満の病態との関連についての検討はいまだ十分ではない。

本研究は3章〔研究1－4〕で構成し、肥満モデルマウスおよび2型糖尿病型モデルマウスにおいて免疫系およびHSPに着目し検討を行った。さらに、免疫栄養素が及ぼす影響について検討した。



第1章 肥満における免疫系変化のメカニズム：熱ショック応答の視点からの検討〔研究1〕

肥満は、炎症および免疫異常と関連づけられてきている。肥満における免疫系の変化として、T細胞の分化・成熟に関わる中枢リンパ組織である胸腺の萎縮が加速すること、また末梢においてはT細胞の数、サブセット分布、機能等が炎症惹起性に変化することが示されている。胸腺の加齢に伴う萎縮はナイーブT細胞の減少につながり、その結果T細胞の多様性が減少するため易感染性やがん等の増加につながる。先行研究により、この加齢による胸腺退縮が肥満によって加速すること、またこの胸腺退縮は胸腺細胞におけるアポトーシスの増加と関連することが示されている。また、肥満における末梢でのT細胞の炎症性変化は、サイトカイン等を介して全身性炎症および脂肪組織炎症に関与する。一方、熱ショック応答はHSPの誘導を特徴とする進化の過程で高度に保存されたストレス応答である。熱ショックおよびHSPは、その細胞防御作用に加え、アポトーシスおよびサイトカイン産生にも影響を及ぼし得ることが示されているが、肥満における免疫系との関連は解明されていない。

研究1では、肥満における免疫細胞の変化とHSPとの関連について検討するため、肥満モデルマウス由来の胸腺細胞および脾細胞において、*in vitro*での熱ショックが胸腺細胞のアポトーシスおよび脾細胞のサイトカイン産生に及ぼす影響を検討した。

肥満モデルマウスはC57BL/6J雄マウスにおいて高脂肪食を摂取させることにより誘導した（肥満群）。肥満を誘導しないマウスでは普通食を摂取させた（非肥満群）。なお、本法により誘導される食餌誘導性肥満モデルマウスは、インスリン抵抗性を呈するなど、ヒト肥満の特徴を多く反映することが確認されている。8週間の高脂肪食または普通食の後、各群の胸腺および脾臓のそれぞれの細胞浮遊液を調製し、42℃での培養による熱ショックを加えた後に胸腺細胞および脾細胞の解析を行った。対照として熱ショックを加えずに37℃のみで培養した群を設定した。

胸腺細胞の解析では、蛍光標識アネキシンVおよびPIを用いたフローサイトメトリー法によって細胞の死であるアポトーシスを起こした細胞を検出した。肥満群は胸腺細胞におけるアポトーシス細胞数の割合が非肥満群に比して有意に高値であった。熱ショックはアポトーシスを誘

導する一方で、抗アポトーシス作用を有する HSP を誘導する。胸腺細胞に対して熱ショックを加えた場合、アポトーシス細胞率の増加を伴った生存細胞率の低下が認められた。その熱ショックによる生存細胞率の低下は肥満群の胸腺細胞においてより顕著であったことから、肥満における胸腺細胞では抗アポトーシス作用が低下している可能性が示された。

HSP70 は抗アポトーシス作用を示す HSP の 1 つである。肥満における胸腺細胞の HSP70 レベルが低下している可能性を検討するため、胸腺細胞において HSP70 タンパク質レベルを解析した。HSP70 タンパク質レベルは、細胞をプロテアーゼインヒビターを含むバッファー中でホモジナイズし、遠心分離することにより得たホモジナイズ上清中の HSP70 濃度を総タンパク質濃度で補正した値とした。その結果、胸腺細胞において熱ショックによる HSP70 タンパク質レベルの上昇を認めた。一方で、肥満による HSP70 タンパク質レベルへの有意な影響は認められなかった。脾細胞の HSP70 タンパク質レベルの解析においても、胸腺細胞と同様に熱ショックは HSP70 タンパク質レベルを有意に高めたが、肥満による有意な影響は認めなかった。

脾細胞のサイトカイン解析は、熱ショックの後に T 細胞マイトジェン刺激下で培養した脾細胞の培養上清中サイトカイン濃度を測定することにより行った。その結果、肥満において炎症性サイトカインである IL-17 および抗炎症性サイトカインである IL-10 の上昇を認めた。また、熱ショックによる IFN- γ および IL-10 の有意な減少を認めたが、熱ショックによるサイトカイン変化に対する肥満の影響は認められなかった。

以上の結果より、熱ショックが胸腺細胞の生存に及ぼす影響が肥満によって変化したことから、肥満における胸腺細胞アポトーシスの増加が熱ショック応答と関連することが示唆された。本研究においては HSP70 タンパク質レベルと肥満との明らかな関連は認められなかったが、肥満における胸腺細胞のアポトーシスと HSP との関連についてより詳細な検討が求められる。また、熱ショックの脾細胞サイトカインへの影響の検討では、肥満ならびに熱ショックによってサイトカイン産生が多様に変化することが示された。

第 2 章 肥満の脂肪組織および免疫細胞における解析：サイトカイン、熱ショックタンパク質ならびに免疫栄養素についての検討 [研究 2 および 3]

肥満において、全身性免疫系が変化することに加え、脂肪組織における慢性炎症が病態に深く関与することが明らかとなってきた。脂肪組織は、実質細胞である脂肪細胞ならびに免疫細胞等を含む間質細胞から構成される。肥満においては、脂肪細胞から分泌される生理活性物質の分泌異常が生じることに加え、脂肪組織に存在する免疫細胞の組成および機能が変化し、脂肪組織における炎症性サイトカインの産生増加および抗炎症性サイトカインの産生低下等の炎症性変化をきたす。肥満の脂肪組織から分泌される炎症性サイトカインは、肝臓や筋肉などに作用してインスリン抵抗性を惹起させるなど、肥満に関連した病態の形成に寄与する。第 2 章では、肥満の免疫機能および熱ショックタンパク質について脂肪組織にも注目した解析を行った。さらに、免疫栄養素が肥満の免疫系に及ぼす影響を検討することを目的として、免疫機能および HSP70 発現を調節することが示されているグルタミンが肥満に及ぼす影響を検討した。研究 2 では、肥満

モデルマウスの脂肪組織および免疫細胞におけるサイトカインおよび HSP70 レベル、ならびにグルタミン摂取がそれら因子に及ぼす影響を中心に解析を行った。研究 3 では、肥満モデルマウスの脂肪組織培養において、グルタミン濃度の違いがサイトカインおよび HSP70 レベルに及ぼす影響を検討した。

〔研究 2〕 肥満モデルマウスにおける脂肪組織および免疫細胞の検討

研究 2 では、高脂肪食またはグルタミンを添加した高脂肪食を摂取させたマウスにおいて脂肪組織および脾細胞のサイトカインおよび HSP70 レベルを検討した。

C57BL/6J 雄マウスを 3 群に分け、普通食 (standard diet ; SD)、高脂肪食 (High fat diet ; HFD)、またはグルタミンを添加した高脂肪食 (High-fat diet supplemented with glutamine ; HFD-Gln) のいずれかを摂取させ、12 週間の実験食の後に解析を行った。サイトカインレベルは、脂肪組織培養上清中サイトカイン濃度および T 細胞マイトジェン刺激下での脾細胞培養上清中サイトカイン濃度により評価した。HSP70 タンパク質レベルは、プロテアーゼインヒビターを含むバッファー中でホモジナイズし、遠心分離することにより得たホモジナイズ上清中の HSP70 濃度を総タンパク質濃度で補正した値とした。脂肪組織の解析は、内臓脂肪組織である精巣上体脂肪組織を用いて行った。

肥満による変化を検討するため、HFD 群および SD 群の 2 群間比較を行った。HFD 群において体重および脂肪重量が高く、肥満が誘導された。HFD 群は脂肪組織培養上清中のレプチン濃度が高値であり、一方でアディポネクチン濃度は低値であった。また、脂肪組織および脾細胞ともに抗炎症性サイトカインである IL-10 が低値傾向であった。HFD 群の HSP70 タンパク質レベルは SD 群と比較して脂肪組織において低値傾向であり、脾細胞において低値であった。

次に、肥満におけるグルタミン摂取の影響を検討するために HFD 群および HFD-Gln 群の 2 群間比較を行った結果、HFD-Gln 群が HFD 群に比して脂肪組織 HSP70 レベルが高値であった。肥満における脂肪組織の炎症はインスリン抵抗性等の病態に関与する。また、脂肪細胞におけるタンパク質のミスフォールディング等から生じるタンパク質恒常性の低下はインスリン抵抗性と関連することが示唆されている。一方で、HSP70 は抗炎症作用を有し、さらにタンパク質恒常性の維持においても重要な役割を果たす。したがって、本研究により、グルタミン摂取により脂肪組織 HSP70 レベルが増加し、肥満における脂肪組織の炎症やインスリン抵抗性を低減し得る可能性が示唆された。しかしながら、脂肪組織培養上清中サイトカイン濃度の解析ではグルタミン摂取によるサイトカインの有意な変化は認められなかった。グルタミン摂取が脂肪組織 HSP70 レベルを高めたことによる肥満への影響についてさらなる検討が求められる。

肥満における脂肪組織炎症および脂肪組織の機能不全は非アルコール性脂肪性肝疾患にもつながる。近年の先行研究により、肥満患者において脂肪組織 HSP70 レベルの低下と非アルコール性脂肪性肝疾患の進行度とに相関があることが示されている。そこで、本研究では肝臓についても解析を行った。その結果、HFD-Gln 群は HFD 群と比較して肝臓中トリグリセリドレベルが低値傾向を示したことから、グルタミンが非アルコール性脂肪性肝疾患に対して保護的に作用

する可能性が示唆された。

〔研究 3〕 肥満モデルマウスの脂肪組織培養における検討

研究 3 では、グルタミンが肥満の脂肪組織に及ぼす影響を検討するため、脂肪組織培養においてグルタミン濃度の違いが肥満脂肪組織のサイトカインおよび HSP70 レベルに及ぼす影響を検討した。

肥満モデルマウスは C57BL/6J 雄マウスにおいて高脂肪食を摂取させることにより誘導した(肥満群)。肥満を誘導しないマウスでは普通食を摂取させた(非肥満群)。10 週間の高脂肪食または普通食の後、脂肪組織を 0.5mM または 2 mM のグルタミン濃度条件下で培養した。

脂肪組織培養上清中のサイトカイン解析の結果、肥満により炎症性に作用する TNF- α 、IL-6 およびレプチンが増加し、一方で抗炎症性のアディポネクチンは減少した。グルタミン濃度が高いほど抗炎症性サイトカインである IL-10 濃度が高値傾向であった。本研究により、グルタミンが脂肪組織における IL-10 産生を上昇し、炎症を抑制し得る可能性が示唆された。

培養した脂肪組織の HSP70 タンパク質レベルは、グルタミン濃度 2 mM では肥満群と非肥満群とに有意差を認めなかったのに対して、グルタミン濃度 0.5 mM においては肥満群で有意に低値を示した。このことから、肥満の脂肪組織における HSP70 発現はグルタミン濃度の低下の影響を受けやすいことが示唆された。

先行研究により、肥満に関連する病態において血中グルタミン濃度が変化することが報告されている。本研究の結果から、肥満においてグルタミン濃度が低下することにより脂肪組織の IL-10 レベルおよび HSP70 レベルが低下し、病態に関与する可能性が示された。一方で、グルタミン濃度を十分に維持することは脂肪組織の IL-10 レベルおよび HSP70 レベルを高め、肥満の病態を改善し得る可能性がある。

第 3 章 2 型糖尿病の免疫機能および熱ショックタンパク質における免疫栄養素の影響〔研究 4〕

2 型糖尿病はインスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす複数の遺伝因子に、過食、運動不足などの生活習慣、およびその結果としての肥満が環境因子として加わり、インスリン作用不足を生じて発症する慢性の高血糖を主徴とする代謝疾患である。2 型糖尿病は、糖尿病に特徴的な慢性合併症である網膜症、腎症、神経障害に加え、冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患のリスクとなる。動脈硬化において免疫細胞は炎症の促進等により病変形成に関与している。また、肥満により脂肪組織において免疫細胞が関与した慢性炎症性変化が生じ、全身のインスリン抵抗性に関与することが示されてきている。さらに、高血糖状態は免疫機能の低下等とも関連する。

研究 4 では、免疫系に作用し得るアミノ酸であるアルギニンおよびグリシンの摂取が、2 型糖尿病を誘導したマウスの免疫機能および HSP70 発現に及ぼす影響について検討した。

2 型糖尿病型モデルは、C57BL/6J 雄マウスにおいて 3 週間高脂肪食を摂取させた後にストレプトゾトシンを少量腹腔内投与することにより誘導した。糖尿病を誘導しないマウスに対しては普通食を摂取させ、バッファーのみを腹腔内投与した。先行研究に基づく本法により、軽度肥

満によるインスリン抵抗性、ならびに少量ストレプトゾトシンでの膵β細胞の傷害による軽度のインスリン分泌低下が生じ、インスリンの相対的な不足を特徴とする病態が誘導される。本研究においても、ストレプトゾトシン投与の4週間後での解析の結果、インスリン濃度の有意な変化は示さず高血糖を呈する2型糖尿病型モデルが誘導された。

2型糖尿病型モデルマウスを、高脂肪食のみを与えるDM群、高脂肪食+2%アルギニン添加食を与えるDM+Arg群、高脂肪食+3.4%グリシン添加食を与えるDM+Gly群の3群に分けた。糖尿病を誘導しないマウスは普通食を継続し(Non-DM群)、2週間の実験食の後に解析を行った。免疫機能の評価は、脾臓の細胞浮遊液を調製し、マイトジェンの刺激下で培養した後に脾臓リンパ球幼若化反応ならびに脾細胞(脾臓単核球)の培養上清中サイトカイン濃度を測定することにより行った。HSP70発現は、胸腺、肝臓および腎臓の各臓器を、プロテアーゼインヒビターを含むバッファー中でホモジナイズし、遠心分離することにより得たホモジナイズ上清中のHSP70濃度を総タンパク質濃度で補正した値をHSP70タンパク質レベルとして比較した。

免疫機能の評価の結果、DM群はNon-DM群と比較して、T細胞マイトゲン刺激下での脾細胞培養上清中のIFN-γ濃度が高値であり、IL-4濃度は低値を示した。このことから、本研究により誘導した2型糖尿病型モデルマウスはIFN-γ産生能の増強およびIL-4産生能の低下というサイトカイン産生バランスの異常を有することが示された。DM群に対してDM+Arg群およびDM+Gly群をそれぞれ比較した結果、アルギニン摂取による有意な変化は認められなかった。一方で、グリシン添加食による窒素量摂取はアルギニン添加食による窒素量摂取とほぼ同量であったにもかかわらず、グリシン摂取は2型糖尿病誘導によって低下するIL-4産生能を有意に増強させた。このことから、2型糖尿病においてグリシンがサイトカインバランスを調整することにより免疫機能および炎症状態を改善し得る可能性が示された。

HSP70タンパク質レベルにおいては、DM群とNon-DM群との比較により2型糖尿病誘導による肝臓HSP70の有意な低下が認められたが、DM群に対するDM+Arg群およびDM+Gly群のそれぞれとの比較においては統計学的な有意差は認められなかった。

以上の結果から、高脂肪食およびストレプトゾトシン投与により誘導した2型糖尿病型モデルマウスにおいて、グリシンによるIL-4産生の上昇、すなわちサイトカインバランスへの影響が認められ、免疫調節作用を有するアミノ酸が免疫機能および炎症の視点から2型糖尿病の病態を調節し得る可能性が示された。HSP70発現への有意な影響は明らかではなかったが、長期間投与による検討等が求められる。

総括では、第1章から第3章までに得られた知見をまとめ、研究全体の総括を行った。第1章では、肥満により免疫細胞、特に胸腺細胞の熱ショック応答が変化し、熱ショック応答に関連した影響を受けることを示した。第2章では、肥満において脂肪組織および免疫細胞の熱ショックタンパク質(HSP)およびサイトカインを解析し、グルタミンが脂肪組織の熱ショックタンパク質およびサイトカインに作用し、肥満に関連した病態に影響を及ぼし得ることを示した。第3章では、2型糖尿病において免疫栄養素がサイトカインバランスに影響することにより病態を調

節する可能性を示した。

以上のことから、肥満における免疫機能の変化や炎症に関連する免疫細胞および脂肪組織において熱ショックタンパク質が変化することが肥満の病態形成のメカニズムの1つであると考えられる。また、免疫栄養素が肥満に関連した病態においてサイトカインおよび熱ショックタンパク質に影響することにより肥満に関連した病態を調節し得ることが示された。これらの知見は、肥満における免疫機能変化や炎症病態のメカニズム解明、さらに免疫・炎症の視点からの栄養管理および免疫栄養療法開発につながると考えられる。

<主な参考文献>

- 1) Henstridge DC, et al.: Chaperoning to the metabolic party: The emerging therapeutic role of heat-shock proteins in obesity and type 2 diabetes, *Mol Metab*, 3:781-793 (2014)
- 2) Kanneganti TD, et al.: Immunological complications of obesity, *Nat Immunol*, 13:707-712 (2012)
- 3) Li P, et al.: Amino acids and immune function, *Br J Nutr*, 98:237-252 (2007)
- 4) Menge BA, et al.: Selective amino acid deficiency in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes, *Regul Pept*, 160:75-80 (2010)
- 5) Wischmeyer PE: Glutamine and heat shock protein expression, *Nutrition*, 18:225-228 (2002)
- 6) Yang H, et al.: Obesity accelerates thymic aging, *Blood*, 114:3803-3812 (2009)

論文審査結果の要旨

肥満は世界的に増加しており、2型糖尿病、動脈硬化性疾患、がん等のさまざまな疾患の重大なリスク因子となる。肥満はまた、感染症、ワクチン不全、アレルギー性疾患発症等の免疫機能の変調と関連している。さらに肥満に関連する病態には脂肪細胞から分泌される生理活性物質の分泌異常に加え、肥満脂肪組織における慢性炎症プロセスが関与することが明らかにされてきている。したがって、肥満の病態を明らかにするためには、肥満における免疫系の変化のメカニズムを解明することが必要である。

免疫系への関与が示されている生体因子の一つとして、熱ショックタンパク質 (Heat shock protein ; HSP) が挙げられる。HSP は進化の過程で高度に保存されたタンパク質であり、熱ショックを含む様々な細胞ストレス下において変性タンパク質の構造回復や分解促進に関与することにより細胞の生命機能維持に重要な役割を果たす。分子量 70kD の HSP70 ファミリーは、ストレス負荷時に合成が顕著に誘導される HSP70、恒常的に発現する HSC70 (heat shock cognate

protein) などから構成されている。HSP70 は免疫系にも関与することから、肥満の免疫系の異常が HSP70 を含む HSP 発現の変化と関連する可能性があることに本研究では注目している。

一方、種々の栄養素や食品成分の免疫機能への作用ならびに免疫系を介した病態との関連について明らかにされてきているが、免疫系に作用し得る栄養素と肥満の病態との関連についての検討はいまだ十分ではない。

そこで本論文では肥満に関連する病態の免疫変化についてそのメカニズムを検討することを目的として、肥満モデルマウスおよび2型糖尿病型モデルマウスにおいて免疫系および HSP に着目し解析を行い、さらに、免疫栄養素が及ぼす影響について検討している。

本論文は3章[研究1－4]で構成されている。

第1章 肥満における免疫系変化のメカニズム：熱ショック応答の観点からの検討[研究1]

第2章 肥満の脂肪組織および免疫細胞における解析：サイトカインおよび熱ショックタンパク質ならびに免疫栄養素についての検討[研究2および3]

[研究2] 肥満モデルマウスにおける脂肪組織および免疫細胞の検討

[研究3] 肥満モデルマウスの脂肪組織培養における免疫栄養素の検討

第3章 免疫栄養素が2型糖尿病の病態に及ぼす影響[研究4]

第1章[研究1]においては、肥満における免疫細胞の変化と HSP との関連について検討するため、肥満モデルマウス由来の胸腺細胞および脾細胞において *in vitro* での熱ショックが胸腺細胞のアポトーシスおよび脾細胞のサイトカイン産生に及ぼす影響を解析している。

胸腺細胞に対して熱ショックを加えた場合にアポトーシス細胞比率の増加を伴った生存細胞比率の低下が認められ、その熱ショックによる生存細胞比率の低下は肥満群の胸腺細胞においてより顕著であったことから、肥満における胸腺細胞アポトーシスの増加が熱ショック応答の変化と関連することが示唆された。また、脾細胞サイトカインの解析では、肥満ならびに熱ショックによってサイトカイン産生が多様に変化することを示した。

第2章[研究2および3]においては、肥満の免疫機能および HSP について脂肪組織に注目した解析を行っている。サイトカイン産生やタンパク質恒常性等に関与する HSP ファミリーの1つである HSP70 について解析した結果、肥満モデルマウス由来の脾細胞において HSP70 タンパク質レベルが低下することを示した。また、免疫系や HSP70 発現に関与するアミノ酸であるグルタミンが及ぼす影響について解析した結果、グルタミンを添加した高脂肪食を摂取したマウスでは、グルタミンを添加しない高脂肪食を摂取したマウスに対して脂肪組織の HSP70 タンパク質レベルが高値であること、さらに脂肪組織を低濃度グルタミン培地下においた場合に肥満モデルマウス由来の脂肪組織では非肥満マウス由来の脂肪組織と比較して HSP70 タンパク質レベルが低値であることを示した。

以上の結果から、肥満において免疫細胞や脂肪組織において HSP70 が変化し、肥満の病態形成に関与することを示した。また、体内のグルタミン動態が HSP70 発現を介して肥満の病態に影響

を及ぼす可能性があることから、肥満においてグルタミンを含む免疫系や HSP 発現に作用し得る栄養素に関する栄養管理および栄養療法の検討が今後望まれる。

第3章〔研究4〕においては、免疫系に作用し得るアミノ酸であるアルギニンおよびグリシンの摂取が2型糖尿病を誘導したマウスの免疫機能および HSP70 発現に及ぼす影響について検討している。アルギニンおよびグリシン摂取による HSP70 発現への有意な影響は明らかではなかったが、グリシンによるサイトカインバランスへの影響が認められ、免疫機能および炎症の観点から2型糖尿病の病態を調節し得る可能性が示された。

以上3つの章からなる研究により、肥満における免疫変化や炎症に関連する免疫細胞および脂肪組織において熱ショックタンパク質が変化することが肥満の病態形成のメカニズムの一つであることを示している。また、免疫・炎症の観点から栄養素が肥満においてサイトカインおよび熱ショックタンパク質に影響することにより肥満に関連した病態を調節し得ることを示唆している。これらの知見は、肥満における免疫機能変化や炎症病態のメカニズム解明を通して、免疫・炎症の観点からの栄養管理および免疫栄養療法開発の一助となることが期待できる。

以上より、審査委員会は、研究課題の重要性、研究手法の妥当性、研究成果の分析ならびに考察の適切性、研究の発展性などを審査した結果、本論文はいずれも高く評価でき、博士（学術）授与に十分値すると全員一致で判断した。