

令和 6 年 4 月 24 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03388

研究課題名（和文）免疫系を介した脂肪分解制御機構の解明

研究課題名（英文）Investigate the potential involvement of the immune system in the regulation of lipolysis

研究代表者

三澤 拓馬（Misawa, Takuma）

国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・研究員

研究者番号：20880694

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：脂肪分解制御における免疫系の役割に着目し研究を進めたが、脂肪組織の種類に応じて表現系が異なり統一した見解が得られなかった。ケトン体とは絶食時に糖質の代替エネルギーとして合成される代謝産物である。その後行った解析を通じて、免疫系の中でも自然リンパ球と呼ばれる免疫細胞の一群がケトン体の合成制御に密接に関与することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当初の予定にはなかった方向に研究が進展したものの、免疫系がケトン体の合成制御において重要な役割を担うことが明らかとなった。これは代謝系と免疫系の関係に新たな視点をもたらす重要な発見だと言える。ケトン体は糖質の代替エネルギーとして機能するだけでなく、感染防御応答の活性化や高次脳機能の向上など人体にとって有益な生理機能を数多く発揮するため、今後の研究により得られる知見は幅広い分野への応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：We initially aimed to investigate the potential involvement of immune system in the regulation of lipolysis. However, we were not able to make any conclusion as phenotype of lipolysis differed between adipose tissues. Ketone bodies are metabolites synthesized in the liver as an alternative energy to glucose during fasting. Further analysis revealed that immune cells so called innate lymphoid cells are closely involved in the regulation of ketogenesis.

研究分野：免疫代謝学

キーワード：自然リンパ球（ILC） 絶食 脂肪酸 ケトン体

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒトを含む多くの生物にとって、脂質代謝は生体の恒常性を維持する上で必要不可欠なシステムである。そのため栄養素の不均衡化によって脂質代謝が正常に機能しなくなると、様々な不具合が生じる。例えば、栄養過多によって脂肪の蓄積と分解のバランスが蓄積側に偏ると、脂肪組織量が過剰となった肥満に至る。肥満は我々の健康だけでなく、経済や教育など社会全体の生産性にも多大な影響を与えるため、効果的な抗肥満対策を確立することには極めて重要な課題だと言える。

近年の研究から、免疫系と脂質代謝の関わりが徐々に明らかになってきた。肥満を抑制するには脂肪の蓄積を抑えるだけでなく、脂肪の分解を促すことも重要である。興味深いことにエイズウィルスの感染によって免疫不全に陥った場合、脂肪分解酵素の発現量が著しく低下するとの報告がある。これは脂肪の分解制御に対する免疫系の関与を強く示唆しており、仮にその詳細が明らかとなれば免疫系を介した脂質代謝の新たな制御方法の開発が期待できる。

2. 研究の目的

脂肪分解を客観的に評価する上で絶食試験は有効である。野生型マウスを24時間絶食させると脂肪の分解が亢進し、内臓脂肪の一種であるepididymal white adipose tissue (eWAT)の重量が著しく低下した。一方で、T細胞やB細胞といった免疫細胞を欠損したRag2^{-/-}マウスのeWAT重量は絶食前後でほとんど変化しなかった(図1a,b)。同様の現象はT細胞のみを欠損したCD3^{-/-}マウスでも観察されたことから、免疫系の中でもT細胞が脂肪分解制御に関与する可能性が示唆された。本研究ではその詳細な分子メカニズムの解明を目指した。

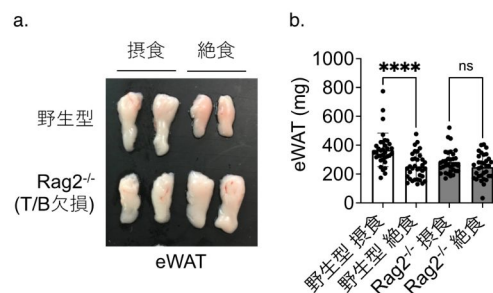


図1.絶食に起因したeWATの重量変化と免疫系の関わり

3. 研究の方法

T細胞の有無が脂肪分解に関わる各種酵素群の発現や活性化に及ぼす影響を検証した。また、eWATで見られた表現系が他の脂肪組織にも当てはまるかを検証した。

4. 研究成果

Hormone sensitive lipase (HSL)は代表的な脂肪分解酵素である。野生型マウスとRag2^{-/-}マウスのeWATを用いHSLの発現・活性レベルを絶食前後で解析した結果、意外にも両者に顕著な差は認められなかった(図2a)。また、皮下脂肪の一種であるinguinal white adipose tissue (iWAT)の重量はT細胞の有無に依らず絶食によって有意に低下した(図2b)。これらの解析結果は脂肪組織重量の変化と脂肪分解の程度に相関がない、つまりT細胞の欠損が必ずしも脂肪分解能の低下に寄与するわけではないことを示唆した。そこで絶食時の代謝制御と免疫系の関わりをより広い視点から捉え、新たな問いを設定し直すことにした。

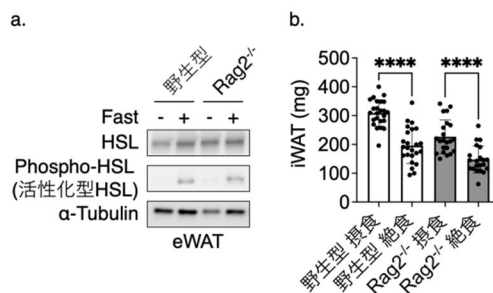


図2.脂肪分解酵素やiWAT重量の変化に免疫系が及ぼす影響

解析を進める過程で、絶食した野生型マウスの肝臓が真っ白に変色することに気がついた。これは飢餓性脂肪肝と呼ばれ、ヒトでも低栄養時にしばしば観察される。特定の免疫細胞を欠損した複数の遺伝子改変マウスをスクリーニングした結果、自然リンパ球(Innate lymphoid cell; ILC)と呼ばれる免疫細胞の一群を欠損したマウスは飢餓性脂肪肝の程度が野生型マウスに比べて有意に低いことが明らかとなった(図3a)。では飢餓性脂肪肝の生理学的な意義とは一体何か?通常多くの生物は糖質を主なエネルギー源として利用しているが、絶食によって糖質が枯渇すると肝臓は脂肪酸を基質に「ケトン体」と呼ばれる代謝産物を合成し、糖質の代替エネルギー源として末梢組織に分配する。つまり、低栄養時には肝臓に積極的に脂肪酸を供給する必要がある。飢餓性脂肪肝はその結果として生じた生理現象なのではないかと考えた。実際、飢餓性脂肪肝の程度と一致して、ILC欠損マウスのケトン体合成量は野生型マウスに

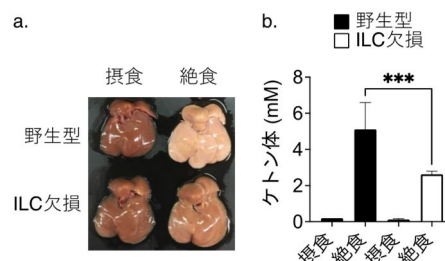


図3.絶食に応じたケトン体合成とILCの関係

比べて顕著に減弱していた（図 3b）。以上のことから、免疫系の中でも ILC が低栄養時の代謝制御、特にケトン体の合成制御に密接に関わることが明らかとなった。

ILC は近年新たに発見された組織常在型のリンパ球であり、その機能や遺伝子発現の違いから ILC1、ILC2、ILC3 の 3 種類に分類される。ILC は T 細胞や B 細胞などのリンパ球とは異なり抗原受容体を発現しておらず、代わりにサイトカイン、脂質、ホルモン、あるいは神経ペプチドなど多様な液性因子に対する受容体を高発現しており、体内の環境変化に即座に反応し活性化する。ケトン体合成における免疫系の関与を示唆した報告はほとんどないため、今後は「ILC を介したケトン体合成機構の解明」を新たな研究テーマとし、解析を進める予定である。糖質の過剰摂取は肥満の原因となるため、その代替エネルギー源として機能するケトン体はダイエットの観点から多くの注目を集めている。その他、ケトン体は感染防御応答の活性化や高次脳機能の向上など人体にとって有益な生理機能を数多く発揮するため、今後の解析を通じて得られる知見は代謝系のみならず幅広い分野への応用が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsui Yudai, Takemura Naoki, Shirasaki Yoshitaka, Takahama Michihiro, Noguchi Yoshihiko, Ikoma Kenta, Pan Yixi, Nishida Shuhei, Taura Manabu, Nakayama Akiyoshi, Funatsu Takashi, Misawa Takuma, Harada Yoshie, Sunazuka Toshiaki, Saitoh Tatsuya	4. 巻 34
2. 論文標題 Nanaomycin E inhibits NLRP3 inflammasome activation by preventing mitochondrial dysfunction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 505-518
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/intimm/dxac028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takuma Misawa, Marek Wagner, Shigeo Koyasu	4. 巻 13
2. 論文標題 ILC2s and adipose tissue homeostasis: Progress to date and the road ahead.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 876029
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2022.876029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 三澤拓馬、小安重夫	4. 巻 94
2. 論文標題 免疫システム	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 875-879
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三澤拓馬、小安重夫	4. 巻 288
2. 論文標題 ILC2と肥満	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 61-65
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三澤拓馬、小安重夫
2. 発表標題 低栄養時に誘導される代謝応答と免疫系の関わりを明らかにする
3. 学会等名 Kyoto T Cell Conference
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takuma Misawa
2. 発表標題 Mutual inhibition between Prkd2 and Bcl6 controls T follicular helper cell differentiation.
3. 学会等名 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三澤拓馬、小安重夫
2. 発表標題 飢餓性脂肪肝を誘導する腸管免疫ネットワーク制御機構の解明
3. 学会等名 Kyoto T Cell Conference
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takuma Misawa, Shigeo Koyasu
2. 発表標題 Gut-resident innate lymphoid cells regulate lipid metabolism in response to malnutrition.
3. 学会等名 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三澤拓馬
2. 発表標題 代謝応答に影響を及ぼす免疫ネットワーク制御機構の解明
3. 学会等名 Cross-disciplinary Conference (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三澤拓馬、小安重夫
2. 発表標題 飢餓性脂肪肝の生理学的意義に関する考察と解析
3. 学会等名 Kyoto T Cell Conference
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takuma Misawa, Shigeo Koyasu
2. 発表標題 Involvement of innate lymphoid cells in the starvation-induced ketogenesis.
3. 学会等名 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------