

## 報告

# 脂肪組織に存在する免疫細胞と慢性炎症

酒井 徹<sup>†</sup>, 首藤恵泉, 中本真理子

徳島大学大学院 医歯薬学研究部 実践栄養学分野, 770-8503 徳島市蔵本町3-18-15

受付: 2015年2月19日, 受理: 2015年5月1日

---

## Immune cells in the abdominal fat tissue regulate chronic inflammation

Tohru SAKAI,<sup>†</sup> Emi SHUTO, and Mariko NAKAMOTO

*Department of Public Health and Applied Nutrition, Institute of Biomedical Science, Tokushima University Graduate School, Kuramoto-cho 3-18-15, Tokushima 770-8503, Japan*

Received 19 February 2015; accepted 1 May 2015

---

**Key words:** helper T cell (ヘルパー T 細胞); CD8<sup>+</sup> T cell (CD8<sup>+</sup> T 細胞); eosinophil (好塩基球); metabolic syndrome (メタボリックシンドローム); ribonucleic acid (リボ核酸)

---

### 1 はじめに

メタボリックシンドローム (内臓脂肪症候群) とは, 肥満, 特に内臓脂肪の蓄積を基に, 高血圧, 糖脂質異常など複数の動脈硬化性疾患の危険因子を合併した病態である。これにより冠動脈疾患や脳血管障害などの動脈硬化性疾患の相対危険度が増加することが示されている。内臓脂肪が蓄積することにより脂肪細胞由来のサイトカインの異常が起こり, 全身性の慢性炎症状態の助長, アディポネクチン産生減少, 過剰の遊離脂肪酸の産生などが引き起こされ, 糖脂質代謝異常, インスリン抵抗性および動脈硬化が進展する。

### 2 T 細胞の種類と機能

T 細胞は, 骨髄由来の前駆細胞が胸腺内で機能的分化をとげたものであり, 胸腺 (Thymus) 由来のため T 細胞と名付けられている。T 細胞は, 自分以外の抗原 (非自己抗原) を見分けるための受容体, T 細胞レセプター (TCR) を発現している。T 細胞を大きく分類すると細胞表面に CD4 分子を発現し, 抗原提示細胞上の主要組織適合性抗原複合体クラス 2 (MHC class II) 分子上に提示された抗

原を認識する CD4 陽性 T 細胞 (CD4<sup>+</sup> 細胞) と細胞表面に CD8 分子を発現し, 抗原提示細胞上の MHC class I 分子上に提示された抗原を認識する CD8 陽性 T 細胞 (CD8<sup>+</sup> 細胞) に分けられる。CD4<sup>+</sup> 細胞は, 機能的にいくつかの細胞に分類され, どのような細胞に分化するかは抗原提示を受けた際のサイトカイン環境に依存している。抗原提示時に IL-12 や IFN- $\gamma$  が存在すると転写因子である T-bet が誘導され 1 型ヘルパー T 細胞 (Th1), IL-4 が存在すると転写因子である GATA-3 が誘導され Th2, IL-6 および TGF- $\beta$  が存在すると転写因子である ROR- $\gamma$ t が誘導され Th17, TGF- $\beta$  が存在すると転写因子である Foxp3 が誘導され調節性 T 細胞 (Treg) へと分化する。Th1 細胞は細胞内病原体の排除や自己免疫疾患, Th2 細胞は細胞外病原体の排除やアレルギー, Th17 細胞は細胞外病原体の排除や自己免疫疾患, Treg 細胞は免疫抑制や免疫寛容に関わっている (Fig. 1)。一方, CD8<sup>+</sup> 細胞は腫瘍やウイルス感染細胞を傷害する機能を有している。

### 3 内臓脂肪組織におけるリンパ球の機能

内臓脂肪から産生される炎症性サイトカインは, 肝臓や筋肉における糖脂質代謝を変調させ全身の代謝障害を引き起こす。従来は, 内臓脂肪組織に血中の単球が浸潤しマクロファージとなり炎症性サイトカインを産生し, 脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンの減少等が全身の代謝異

---

<sup>†</sup>連絡著者 E-mail: sakai@tokushima-u.ac.jp

編集部注: 本稿は, 編集部の依頼により, 2014年10月21日におこなわれた特別講演の内容を基に執筆されたものである。

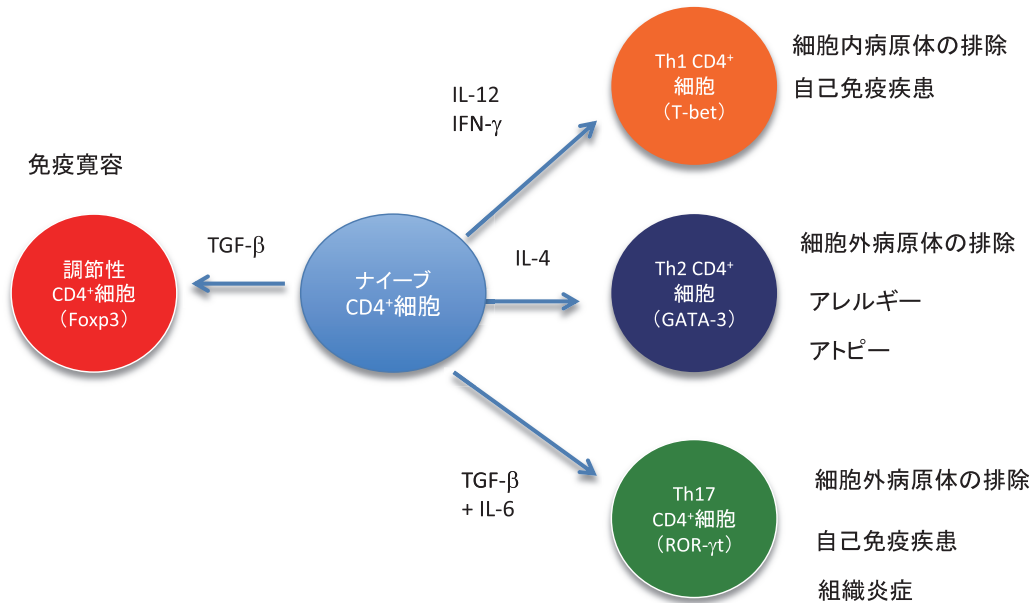


Fig. 1 CD4<sup>+</sup>細胞の種類と機能

常のメカニズムと考えられていた。しかしながら、2009年、新たなメカニズムを提唱する論文が3報同時に Nature Medicine 誌に発表された。それらはいずれも内臓脂肪に存在する T細胞がマクロファージの炎症状態を決定することを明らかにしたものであった。一つ目は、CD8<sup>+</sup>細胞が重要であることを証明した論文である<sup>1</sup>。マウスに高脂肪を与えると週齢と共に体重が増加していく。内臓脂肪組織におけるマクロファージの割合も週齢と共に増加していくが、同じように CD8<sup>+</sup>細胞の増加が認められた。高脂肪食飼育マウスに抗 CD8 抗体を投与することにより生体内の CD8<sup>+</sup>細胞を消失させると、内臓脂肪における炎症性サイトカインの発現が低下し、また経口グルコース負荷による血糖値上昇が抑えられ、インスリンに対する応答性も亢進した。二つ目は、Th2細胞の重要性を証明したものである<sup>2</sup>。高脂肪食を与えた Tおよび B細胞が欠損したマウスは、正常マウスに比べ、経口グルコース負荷による血糖値上昇が亢進していた。Tおよび B細胞が欠損したマウスに CD8<sup>+</sup>細胞を移入したマウスには変化がなかったが、CD4<sup>+</sup>細胞を移入したマウスでは血糖値上昇の抑制が認められた。次に、どのような種類の CD4<sup>+</sup>細胞が血糖値上昇抑制作用を有するのか調べるために特定の遺伝子が欠損した CD4<sup>+</sup>細胞を Tおよび B細胞欠損マウスに移入して血糖値の観察を行った。すると Treg細胞の分化に関わる Foxp3 や抑制性のサイトカインである IL-10 を欠損した CD4<sup>+</sup>細胞を移入しても変化がないが、STAT-6 を欠損した CD4<sup>+</sup>細胞を移入すると血糖値上昇の抑制作用が消失した。STAT-6 は、IL-4 レセプターからのシグナル伝達に関わる

分子なので Th2細胞の関与が推定される。脂肪組織における Th2細胞の分化に関わる転写因子である GATA-3 陽性細胞の割合を調べると、普通食に比べ高脂肪食で飼育すると割合が減少することが示された。三つ目は Treg細胞の重要性を示したものである<sup>3</sup>。正常マウスにおいては週齢と共に内臓脂肪組織に存在する Treg細胞の割合は増加していくが、脾臓や皮下脂肪ではこの増加は認められない。肥満モデルであるレプチン欠損マウスでは、内臓脂肪における Treg細胞の割合は減少していた。Treg細胞を *in vivo* で消失させると内臓脂肪および肝臓におけるインスリンシグナルが減弱していた。また、単球の遊走に関わる RANTES の発現亢進が認められた。以上は、内臓脂肪組織における CD4<sup>+</sup>細胞の機能を明らかにしたものであるが、抗体産生細胞である B細胞の関与を示した報告もある。Winerらは、B細胞に対する抗体を高脂肪食飼育マウスに投与することにより B細胞を消失させると、糖負荷による血中グルコースの上昇が抑制され、またインスリンによる血糖低下作用が亢進することを示した。そのメカニズムは、T細胞を介した自己成分に対する抗体産生の関与を示唆している<sup>4</sup>。さらに DeFuriaらは、肥満マウスの B細胞は炎症性のサイトカイン産生が亢進し T細胞機能の変調をもたらすメカニズムを明らかにした<sup>5</sup>。

#### 4 内臓脂肪における好塩基球の機能

内臓脂肪による炎症反応にリンパ球以外の免疫細胞が関与していることを示唆する報告がある。炎症性の観点からマクロファージは、炎症に関わる M1マクロファージと抗

炎症に関わる M2 マクロファージに分類される。内臓脂肪におけるマクロファージが M1 優位になれば全身の炎症状態が増し、M2 優位になれば全身の炎症状態が軽減する。IL-4 や IL-13 は、M2 マクロファージの分化を促進するサイトカインである。内臓脂肪において IL-4 を強く発現している細胞は、炎症を抑制する M2 マクロファージの分化を促進し抗炎症に関わると考えられる。Wu らは、IL-4 を発現している細胞を明らかにするために、IL-4 のプロモーター制御により GFP 遺伝子が発現する遺伝子導入マウスを作製した<sup>6</sup>。このマウスでは、IL-4 を発現する細胞が緑の蛍光を発する。観察の結果、内臓脂肪において IL-4 を発現している細胞の約 90% は好塩基球であった。好塩基球は、肥満の程度に依存して減少した。IL-5 は好塩基球の誘導に関わるサイトカインであり、IL-5 遺伝子導入動物では好塩基球が増加し、糖負荷による血中グルコースの上昇が抑制された。また、好塩基球欠損マウスでは、逆に糖負荷による血中グルコースの上昇が亢進した。薬理的な好塩基球消失マウスでも同様の結果が得られている<sup>7</sup>。

## 5 内臓脂肪における免疫細胞はインスリン抵抗性改善薬の標的となる

インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体であるピオグリタゾンやロシグリタゾンは転写因子である peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) に結合し活性化する。PPAR- $\gamma$  は脂肪に存在しているので、本剤の標的は脂肪細胞であるとされている。内臓脂肪における Treg 細胞が炎症反応に関わることは前述した。内臓

脂肪に存在する Treg 細胞の特徴を明らかにするために、リンパ節に存在する Treg 細胞との遺伝子発現パターンをマイクロアレイで解析したところ、発現の差が大きい遺伝子の一つとして PPAR- $\gamma$  が明らかにされた<sup>8</sup>。脂肪組織特異的に Treg 細胞を欠損したマウスを作製し解析をすると内臓脂肪における炎症性マクロファージの割合が増加していた。興味深いことに、正常の肥満マウスでは、インスリン抵抗性改善薬の投与により、糖負荷による血糖値の上昇が改善するのに対して、脂肪組織特異的に Treg 細胞を欠損したマウスは改善作用が認められなかった。すなわちインスリン抵抗性改善薬の標的は脂肪細胞のみならず、免疫細胞も関与していることを示唆している。

## 6 核酸成分は免疫細胞機能を介して糖代謝を調節する

核酸は、免疫栄養素と呼ばれ免疫機能との関連が深い。臨床的には食事性 RNA は小児におけるポリオウイルスの中和抗体価を上昇させたり<sup>9</sup>、アルギニンおよび魚油と共に使用することで入院患者の感染症を防ぎ、入院日数を短縮させることが報告されている<sup>10</sup>。動物実験では Th1 応答の亢進作用が知られている<sup>11,12</sup>。我々は、高分子の食事性 DNA が Th2 分化誘導を亢進し、またそれは Toll 様受容体 9 を介したものであることを明らかにしてきた<sup>13</sup>。高脂肪食飼育マウスに食事性 RNA を与えたマウスに糖負荷試験を行い経時的に血中グルコース濃度を測定すると、コントロール群に比べ低値を示した<sup>14</sup>。また、T および B 細胞が欠損したマウス (RAG-1 KO) で同様の実験を行ったが、血糖上昇の抑制効果は認められなかった (Fig. 2)。すなわ

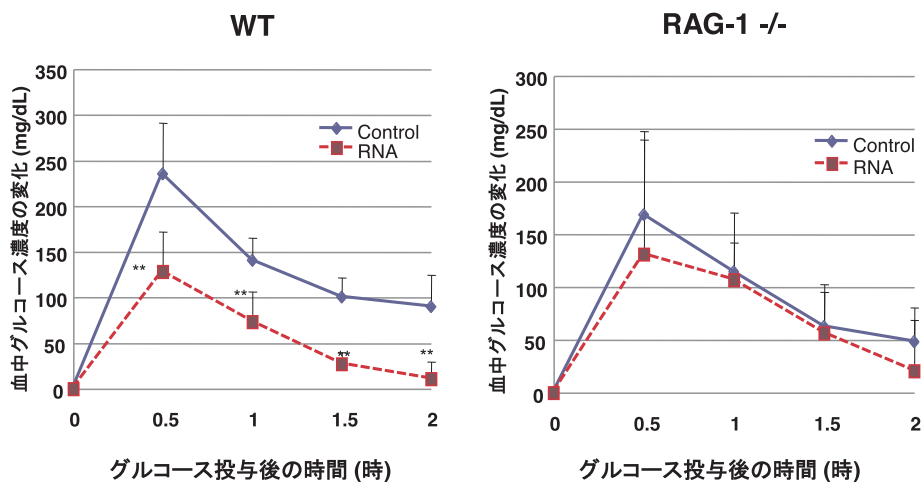


Fig. 2 野生型で認められたリボ核酸の血糖値改善作用は T および B 細胞がない RAG 遺伝子欠損マウスでは認められない

高脂肪食で飼育したマウスに体重 1kg 当たり 1.5g のグルコースを経口的に投与し、経時的に血中グルコース濃度を測定した。野生型マウス (WT) では RNA 食群で経口グルコース負荷による血糖上昇が抑制されたが (左)、RAG-1 欠損マウスではコントロールとの差を認めなかった (右)。

\*\* P<0.01.

ち食事性 RNA の作用は T および / または B 細胞が関わっていることを示している。

## 7 おわりに

メタボリックシンドロームは全身の代謝異常を引き起こし、その原因の一つは内臓脂肪内の炎症である。従来は炎症には脂肪細胞とマクロファージが関与していると考えられていたが、マクロファージを炎症または抗炎症に決定づける細胞群が存在することが明らかになり注目を集めている。将来的にはこれら細胞群の制御を標的とした栄養素や薬剤があれば新規な栄養療法または治療法につながる可能性がある。

## 謝辞

寄稿の機会を頂きました大阪府立大学総合リハビリテーション学部の邨次誠教授に感謝申し上げます。

## 文献

- Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. (2009) CD8<sup>+</sup> effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nature Med*, 15:914-921.
- Winer S, Chan Y, Paltser G, et al. (2009) Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat Med*, 15:921-929.
- Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, et al. (2009) Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med*, 15:930-940.
- Winer D, Winer S, Shen L, et al. (2011) B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat Med*, 17:610-618.
- Defuria J, Belkina AC, Jagannathan-Bogdan M, et al. (2013) B cells promote inflammation in obesity and type 2 diabetes through regulation of T-cell function and an inflammatory cytokine profile. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110:5133-5138.
- Wu D, Molofsky AB, Liang HE, et al. (2011) Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science*, 332:243-247.
- Liu J, Divoux A, Sun J, et al. (2009) Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nat Med*, 15:940-946.
- Cipolletta D, Feuerer M, Li A, et al. (2012) PPAR- $\gamma$  is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue Treg cells. *Nature*, 486:549-553.
- Pickering LK, Granoff DM, Erickson JR, et al. (1998) Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics*, 101:242-249.
- Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, et al. (1995) Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med*, 23:436-449.
- Jyonouchi H, Sun S, Abiru T, et al. (2000) Dietary nucleotides modulate antigen-specific type 1 and type 2 T-cell responses in young C57BL/6 mice. *Nutrition*, 16:442-446.
- Nagafuchi S, Hachimura S, Totsuka M, et al. (2000) Dietary nucleotides can up-regulate antigen-specific Th1 immune responses and suppress antigen-specific IgE responses in mice. *Int Arch Allergy Immunol*, 122:33-41.
- Nakamoto M, Shuto E, Hosaka T, et al. (2011) Dietary nucleic acid induces type 2 T-helper immune response through toll-like receptor 9 in mice. *Eur J Nutr*, 50:421-426.
- Sakai T, Taki T, Nakamoto A, et al. (2015) Dietary ribonucleic acid suppresses inflammation of adipose tissue and improves glucose intolerance that is mediated by immune cells in C57BL/6 mice fed a high-fat diet. *J Nutr Sci Vitaminol*, 61:73-78.