

自然リンパ球が肥満を誘導することを発見 ー肥満症治療に向けた新しいターゲットとなる可能性ー

理化学研究所（理研）の研究グループは、食事による肥満の誘導に自然リンパ球という免疫細胞が関与することを発見しました。本研究成果は、今後さらに研究が進むことにより、肥満の改善を目的とした新しい治療法開発のきっかけになると期待できます。

肥満の誘導や悪化にはさまざまな要因が複合的に関与しており、食事や生活習慣のみならず、免疫系や腸内細菌なども関与することが知られています。リンパ球は免疫系の中でも中心的な役割を果たす免疫細胞ですが、肥満の誘導における役割については分かっていませんでした。

今回、研究グループは、食餌誘導性肥満におけるリンパ球の関与について調べた結果、自然リンパ球が肥満の誘導に関与することを突き止めました。自然リンパ球は近年新しく発見されたリンパ球であり、これまでによく知られていた T 細胞や B 細胞のように外界から侵入した抗原を特異的に認識して活性化するのではなく、周囲の環境から産生されるサイトカインによって活性化されます。自然リンパ球の中でも、小腸の 2 型自然リンパ球という細胞が肥満の誘導に働くことが明らかになりました。

研究グループはまず、リンパ球が肥満の誘導に関与するかを明らかにするために、獲得免疫系のリンパ球（T 細胞、B 細胞、NKT 細胞）を欠損した **Rag2**^{-/-}マウスと、自然リンパ球（ILCs）を含め、全てのリンパ球を欠損した **Il2rg**^{-/-}**Rag2**^{-/-}マウスに高脂肪食を与えました。その結果、**Rag2**^{-/-}マウスでは野生型マウスと同様に肥満が誘導されたのに対し、**Il2rg**^{-/-}**Rag2**^{-/-}マウスは肥満になりにくいことが分かりました（図 1a,b）。このことは、獲得免疫系のリンパ球ではなく、自然免疫系のリンパ球が肥満の誘導に関与していることを意味しています。

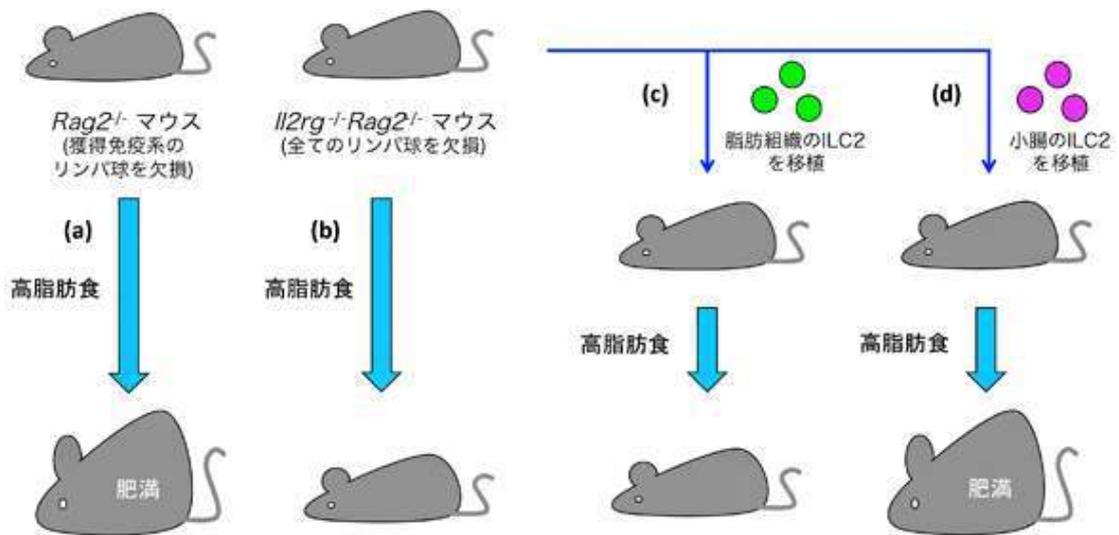


図1 小腸の ILC2 が肥満の誘導に関与する

そこで、どの自然リンパ球が肥満の誘導に関与しているのかを調べるために、1型自然リンパ球 (ILC1)、2型自然リンパ球 (ILC2)、3型自然リンパ球 (ILC3) をそれぞれ欠損したマウスに肥満を誘導したところ、ILC2 を欠損したマウスと ILC3 を欠損したマウスが肥満になりにくいことが分かりました。特に、ILC2 欠損マウスの方が肥満になりにくかったことから、ILC2 が肥満の誘導に重要な役割を持つことが分かりました。

これまでの研究で、脂肪組織の ILC2 が脂肪細胞などから産生されるインターロイキン 33 (IL-33) と呼ばれるサイトカインによって活性化すると、肥満を抑制することが報告されてきました。そこで、野生型マウスから脂肪組織の ILC2 を採取し、*Il2rg*^{-/-}*Rag2*^{-/-}マウスに移植して高脂肪食を摂食させたところ、たしかに肥満は誘導されませんでした (図 1c)。ところが、栄養を吸収する臓器である小腸に存在する ILC2 を野生型マウスから採取し、*Il2rg*^{-/-}*Rag2*^{-/-}マウスに移植して高脂肪食を与えた結果、肥満が誘導されるようになりました (図 1d)。この結果は、脂肪組織の ILC2 ではなく、小腸の ILC2 が肥満の誘導に関与することを意味しています。

(日文新聞发布全文 http://www.riken.jp/pr/press/2019/20190703_1/)