

2016年11月8日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部  
科学技術振興機構 (JST)

## 食べ過ぎが見ただけでなく内臓の老化を加速させるメカニズムをマウスに おいて解明

### —内臓脂肪型肥満による免疫老化の怖さ—

慶應義塾大学医学部内科学教室（循環器）の佐野元昭准教授、白川公亮助教らは、お腹がぽっこりと出る内臓脂肪型肥満が、免疫老化を加速させることで、さまざまな疾患を引き起こす原因となること、すなわち、内臓脂肪型肥満による生活習慣病と免疫機能低下の発症基盤に、免疫細胞（とくにTリンパ球）の老化が深く関与していることを初めて明らかにしました。

内臓脂肪型肥満は、若齢時から糖尿病や心血管疾患の発症のリスクを高めることが知られていますが、詳細なメカニズムは不明でした。そこで、研究グループは内臓脂肪型肥満と免疫老化の関連について検討することになりました。その結果、高脂肪食をたくさん食べさせて太らせた若齢マウスの内臓脂肪において、健康な若齢マウスにはない老化したTリンパ球集団が短期間で大量に出現することを発見しました。

今後、老化したTリンパ球集団を標的とした免疫機能の回復により、内臓脂肪型肥満に関係する生活習慣病の発症予防をめざす治療法の開発につながることを期待されます。内臓脂肪型肥満患者の生活習慣病の発症予防という観点からも、アンチ・エイジング医学という観点からも、大きな成果であると考えます。

本研究成果は、2016年11月8日、米国の権威ある医学研究専門誌「The Journal of Clinical Investigation」に掲載されました。

#### 1. 研究の背景

運動不足、飽食によって腹腔内の内臓のまわりに脂肪がつくと内臓脂肪型肥満となります。内臓脂肪型肥満では、お腹がぽっこりと出てくるなど見た目の老化が進むだけでなく、糖尿病や脂質異常、高血圧が進行して、心筋梗塞、脳卒中、心不全、死亡の危険性が数倍高まり平均余命も短くなることから、内臓の老化が加速していると捉えられます。

内臓脂肪の蓄積が心臓や血管、腎臓、肝臓、骨格筋などの全身の臓器にまで影響を及ぼすのは、内臓脂肪組織の中での活発な免疫応答が過剰な炎症反応を引き起こし、その影響が全身に波及するためであることが分かってきました。しかし、どの細胞が、どのような炎症性サイトカイン（注1）を出して、内臓脂肪および全身で過剰な炎症反応を引き起こしている

のか、そのメカニズムはこれまで分かっていませんでした。

一般的に、個体の老化には免疫老化が深く関与しているといわれています。免疫老化とは、加齢に伴う免疫細胞（とくにTリンパ球）の機能異常のことで、高齢者にみられる、感染に対する抵抗力の低下や、過剰な炎症反応、糖尿病や心血管疾患（脳卒中、心筋梗塞）の発症頻度の増加の原因となっています。

これまで、京都大学医学部免疫細胞生物学講座の湊長博教授は、免疫老化がTリンパ球全体の機能劣化ではなく、若齢マウスにはほとんど存在しない抗原特異的な免疫応答ができない老化したT細胞が、老齢マウスでは主要なTリンパ球集団となることによって、引き起こされることを明らかにしました（Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(37):15807-12）。

一方で、老化したT細胞が、糖尿病や心血管疾患の発症にどのように関与するのかは新たな研究課題となっていました。

## 2. 研究の概要

研究グループは内臓脂肪型肥満と免疫老化の関連について検討しました。まず、高脂肪食を食べさせて太らせた若齢マウスの内臓脂肪のTリンパ球の解析から、痩せたマウスの内臓脂肪にはほとんど存在しない細胞表面にCD153とPD-1（注2）を発現するTリンパ球（CD153陽性PD-1陽性Tリンパ球）が現れて、わずか3-4ヶ月足らずの短い間に著しく増加することを発見しました。

CD153陽性PD-1陽性Tリンパ球は、正常なTリンパ球の持つ獲得免疫応答能（注3）を失い、代わりに、細胞老化（注4）の特徴を兼ね備え、オステオポンチンという強力な炎症性サイトカインを大量に産生する特有な性質を持っており、もとの正常なTリンパ球とは、機能的にも大きく変化していました。

肥満した内臓脂肪組織内で新たに同定された老化したTリンパ球集団は、健康な若齢マウスには存在せず、加齢に伴ってリンパ組織中に出現し、高齢マウスの免疫老化の原因となるTリンパ球と非常に良く似た性質を持っていました。

PD-1は、正常なTリンパ球では、Tリンパ球の活性化に従って一過性に発現して、免疫のブレーキとして働く受容体として知られています。CD153陽性PD-1陽性Tリンパ球では、恒常的に高いレベルのPD-1の発現が認められますが、オステオポンチンの分泌は、PD-1刺激によるブレーキが全くかからないことも分かりました。

CD153陽性PD-1陽性Tリンパ球を、通常食を食べ痩せている健康な若齢マウスの内臓脂肪に細胞移植すると、高脂肪食を食べ過ぎて太ったマウスに見られる内臓脂肪の過剰な炎症、インスリン抵抗性、血液中オステオポンチン濃度の上昇が、再現されることが分かりました。

オステオポンチンは、Tリンパ球からの炎症性サイトカインの分泌を促進し、また、Bリンパ球の抗体産生能を高めるだけでなく、マクロファージの機能も活性化することから、オステオポンチンを大量に分泌するCD153陽性PD-1陽性Tリンパ球の蓄積は、脂肪組織内の免疫系全体にわたって悪影響を及ぼし、過剰な炎症を引き起こすことが予想されました。

実際、オステオポンチンが欠損したマウスに高脂肪食を食べさせて太らせたマウスから採取したCD153陽性PD-1陽性Tリンパ球を細胞移植しても、内臓脂肪の過剰な炎症、インスリン抵抗性は生じなかったことから、CD153陽性PD-1陽性Tリンパ球から分泌されるオステオポンチンが、内臓脂肪の過剰な炎症、インスリン抵抗性を誘導していることが証明されました。

また、CD153 陽性 PD-1 陽性 T リンパ球が増加するメカニズムに、B リンパ球が関与することも分かりました。B リンパ球を欠損するマウスに高脂肪食を食べさせると、B リンパ球が正常に存在するマウスと同じ程度の内臓脂肪型肥満になりますが、内臓脂肪組織中に CD153 陽性 PD-1 陽性 T リンパ球は現れず、糖尿病も発症しませんでした。この結果は、内臓脂肪組織内での B リンパ球から T リンパ球への何らかの抗原提示が T リンパ球の細胞老化に関与している可能性を示唆しており、また、CD153 陽性 PD-1 陽性 T リンパ球の出現 (=免疫老化) が、内臓脂肪の過剰な炎症や糖尿病の発症において重要な役割を果たしていることを示しています。

### 3. 研究の成果の意義と今後の展開

飽食と運動不足の時代を反映して、最近では肥満の割合が増加しています。内臓脂肪型肥満は、糖尿病、心筋梗塞、脳卒中、心不全の発症だけでなく、感染症に罹りやすく、がん、自己免疫疾患の発症などとも密接に関係しているため、健康長寿を阻む大きな要因となっています。その対策は予防医学上重要な課題です。

研究グループは、内臓脂肪型肥満による生活習慣病と免疫機能低下の発症基盤に、免疫細胞（とくに T リンパ球）の老化が深く関与していることを明らかにしました。

本研究成果は、CD153 陽性 PD-1 陽性 T リンパ球を標的とした免疫機能の回復により、内臓脂肪型肥満に関係する生活習慣病の発症予防をめざす治療法の開発の可能性を示唆します。CD153 陽性 PD-1 陽性 T リンパ球を選択的に取り除く、CD153 陽性 PD-1 陽性 T リンパ球からのオステオポンチンの産生を抑制する、あるいは、CD153 陽性 PD-1 陽性 T リンパ球を増加させない手段が考えられます。研究グループでは、食生活の改善によって内臓脂肪を減らせた場合に、ひとたび出現した老化した T 細胞集団がどのような挙動を示すのかにも興味を持っており、現在、さらなる研究を進めています。

### 4. 用語解説

(注 1) サイトカイン：細胞から分泌されるタンパク質の一種で他の細胞に情報を伝える役割を持つ生理活性物質。

(注 2) PD-1 (Programmed cell death 1)：免疫のブレーキとして働き免疫応答を収束させる働きを持つ分子。最近では、その機能を抑えてしまう薬（抗 PD-1 抗体）を投与し、ブレーキを外し、T 細胞を活性化し、がんを殺してしまおうという方法が臨床応用されています。

(注 3) 獲得免疫応答能：正常な T 細胞は、病原体などの外来抗原に反応して増殖し、リンフォカインと呼ばれる多様な生理活性因子を産生して、抗体産生、キラー細胞誘導、炎症反応などの免疫反応を起こします。

(注 4) 細胞老化：細胞には細胞分裂の回数に限界があり、加齢とともに細胞は老化することが知られています。ヒトの正常な体細胞が示すこの分裂回数の限界（分裂寿命）は“細胞老化”と呼ばれ、細胞が過度に増殖してがん化することを防いでいるものと考えられています。一方で、分裂寿命に達する以前の細胞も発がんの危険性のあるストレス（DNA の損傷、テロメアの短小化、がん遺伝子の活性化など）に曝露された場合に、すみやかに細胞老化と同様の不可逆的な分裂停止を起こすことが明らかになってきています。最近では、細胞が老化すると周囲の組織に炎症反応を誘導するさまざまなタンパク質が老化細胞から分泌される SASP (senescence-associated secretory phenotype) と呼ばれる現象に注目が集まっています。

す。

## 5. 特記事項

本研究は下記の支援によって行われました。

JST 戦略的創造研究推進事業 個人型研究（さきがけ）（2012-2017）（佐野元昭），  
JSPS KAKENHI Grant Number JP15H04825, JSPS KAKENHI Grant Number JP15H01160,  
JSPS KAKENHI Grant Number JP22590814, 公益財団法人車両競技公益資金記念財団，  
公益財団法人武田科学振興財団, 公益財団法人長寿科学振興財団, NPO 法人日本抗加齢協会  
研究助成

## 6. 論文

タイトル：Obesity accelerates T-cell senescence in visceral adipose tissue

和文タイトル：肥満によって内臓脂肪内でTリンパ球老化が加速する

著者名：白川公亮、Yan Xiaoxiang、新村健、遠藤仁、片岡雅晴、勝俣良紀、山本恒久、  
安西淳、磯部更紗、吉田尚弘、伊藤裕、真鍋一郎、瀬海美穂、濱崎洋子、福田恵一、  
湊長博、佐野元昭

掲載誌：The Journal of Clinical Investigation

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しています。

---

### 【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部内科学教室（循環器）

准教授 佐野 元昭（さの もとあき）

TEL 03-5843-6702 FAX 03-5363-3875

E-mail: msano@a8.keio.jp

### 【JST の事業に関するお問い合わせ先】

科学技術振興機構 戦略研究推進部

ライフイノベーショングループ

川口 哲（かわぐち てつ）

〒102-0076 東京都千代田区五番町 7K's 五番町

TEL 03-3512-3525 FAX 03-3222-2064

E-mail: presto@jst.go.jp

### 【本リリースの発信元】

慶應義塾大学

信濃町キャンパス総務課：鈴木・吉岡

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612

E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。

科学技術振興機構 広報課

〒102-8666 東京都千代田区四番町 5 番地 3

TEL 03-5214-8404 FAX 03-5214-8432

E-mail: jstkoho@jst.go.jp