

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	白 川 公 亮
主 論 文 題 名				
Obesity accelerates T cell senescence in murine visceral adipose tissue (肥満は内臓脂肪のT細胞老化を加速する)				
(内容の要旨)				
<p>内臓脂肪型肥満は、糖尿病、心疾患、脳卒中の発症だけでなく、易感染、癌、自己免疫疾患の発症とも密接に関係し、健康長寿を阻む大きな要因となっている。内臓脂肪組織の過剰な炎症が全身の臓器に波及することがこれらの病態の一因となるが、どの細胞もしくはどの炎症性サイトカインに起因するかは明確ではなかった。マウスでは、加齢に伴い免疫老化の形質を持ったCD4 T細胞がSenescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) (オステオポンチン OPNの大量分泌) を獲得し、過剰な炎症を惹起することが全身性の慢性炎症を惹起することが報告されている。本研究では、肥満が内臓脂肪組織CD4 T細胞の形質に及ぼす影響を明らかにすると共に、肥満と老化に共通する病態を免疫学的に明らかにすることを目的とした。</p> <p>肥満マウスモデルには、オスのC57/6JBマウスに4週齢から60 kcal%の高脂肪食を14週間負荷し、コントロールとして6kcal%の通常食を負荷した。フローサイトメトリーを用いた解析では、肥満に伴い内臓脂肪のCD4 T細胞は著明に増加し、細胞表面にPD-1かつCD153を発現する特殊なサブセットが出現することが明らかになった。内臓脂肪のPD-1⁺CD153⁺CD4 T細胞は、DNAダメージ (γH2AX) や老化 (SA-β-gal) のマーカーが強陽性であり、<i>Cdkn1a</i> (<i>Clp</i>) や<i>Cdkn2b</i> (<i>Ink4b</i>) の発現も有意に高かった。OPNをコードする遺伝子である<i>Spp1</i>のEGFP KI reporterマウスを用いた解析では、肥満に伴う<i>Spp1</i>遺伝子活性は内臓脂肪のCD4 T細胞に特異的であり、特にPD-1⁺CD153⁺の分画で顕著であった。以上の性質は加齢マウスのリンパ組織で出現する老化CD4 T細胞と酷似していた。また、PD-1はT細胞の抑制性受容体であり、そのリガンドであるPD-Ligandの発現も肥満に伴い内臓脂肪組織で有意に増加していたが、<i>in vitro</i>の実験ではPD-1⁺CD153⁺CD4 T細胞がPD-1 / PD-ligandシグナルによる抑制を受けずにOPNを強力に分泌することが明らかとなった。PD-1⁺CD153⁺CD4 T細胞を18週齢の通常食マウスの内臓脂肪に細胞移植すると、肥満マウスの内臓脂肪組織で見られる過剰な炎症が惹起され、インスリン抵抗性及び耐糖能の悪化を認めた。この機序としてPD-1⁺CD153⁺CD4 T細胞の分泌するOPNが、T細胞からの炎症性サイトカインの分泌や、Bリンパ球の抗体産生能、マクロファージの活性化を介して炎症を惹起していると考えられた。実際に、<i>Spp1</i> KOマウスから採取したPD-1⁺CD153⁺CD4 T細胞は内臓脂肪の炎症を惹起しなかった。さらに、成熟B細胞が形成されないmuMt-マウスを高脂肪食負荷にすると、Wild typeと同様の内臓脂肪型肥満を呈したが、内臓脂肪にPD-1⁺CD153⁺CD4 T細胞は出現せず、インスリン抵抗性や耐糖能の悪化も軽減された。これより、B細胞がCD4 T細胞の免疫老化に関与していることが示唆された。</p> <p>以上の研究により肥満に伴い内臓脂肪のCD4 T細胞が免疫老化の形質を獲得し、OPNを介して内臓脂肪の慢性炎症を惹起することが明らかとなった。また、肥満と老化に共通した病態に免疫老化が関与していることを明らかにした。今後、PD-1⁺CD153⁺CD4 T細胞を標的とした免疫機能の回復により、生理的老化および内臓脂肪型肥満を基盤に発症する心血管疾患の治療、予防に繋がる可能性が期待される。</p>				