



# NewsLetter

自治医科大学地域医療オープン・ラボ

2014  
May  
特別号

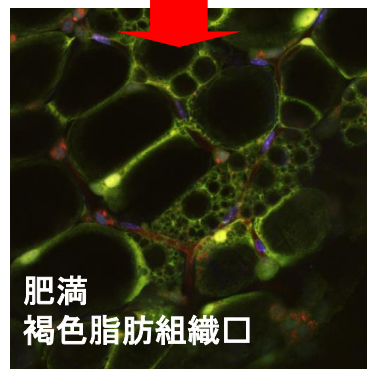
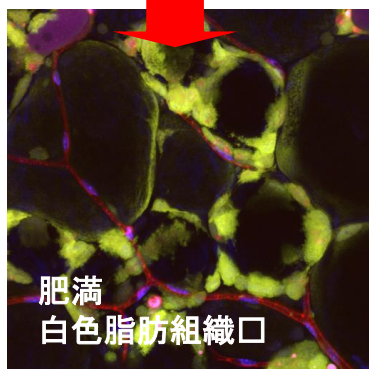
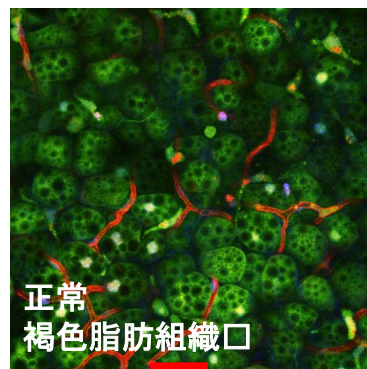
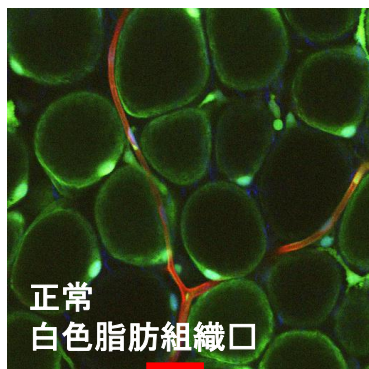
## 脂肪組織の炎症を制御する B 細胞を発見

論文名「脂肪組織の制御性 B 細胞は肥満に伴う脂肪組織を負に制御する」  
Adipose Natural Regulatory B Cells Negatively Control Adipose Tissue Inflammation.  
Cell Metabolism 18:759-766. 2013.

分子病態治療研究センター 分子病態研究部の西村 智教授らは、脂肪組織の炎症を制御する B 細胞を発見しました。今回その成果が Cell Metabolism 誌に発表されましたので、西村教授に研究の意義について伺いました。

### Q1. なぜ内臓肥満が悪いの？ 脂肪組織は肥満するの？

近年、心臓病や脳血管障害の危険因子として内臓肥満によるメタボリックシンドロームが注目されています。メタボリックシンドロームでは、慢性炎症を基盤とした脂肪組織の機能異常が引き起こされ、脂肪組織の再構築がおきます。最近では生体内の脂肪組織をそのまま顕微鏡で観察することが可能になっています。肥満した脂肪組織では、免疫細胞の複雑な相互作用が生じて、脂肪組織の炎症、ひいては、全身の炎症や糖尿病状態が引き起こされると考えられています。本論文では、肥満動物モデル（高脂肪食負荷マウス）とこれらのイメージングデバイス、さらに、従来の分子生物学的手法を組み合わせることでその詳細な過程を検討しました。



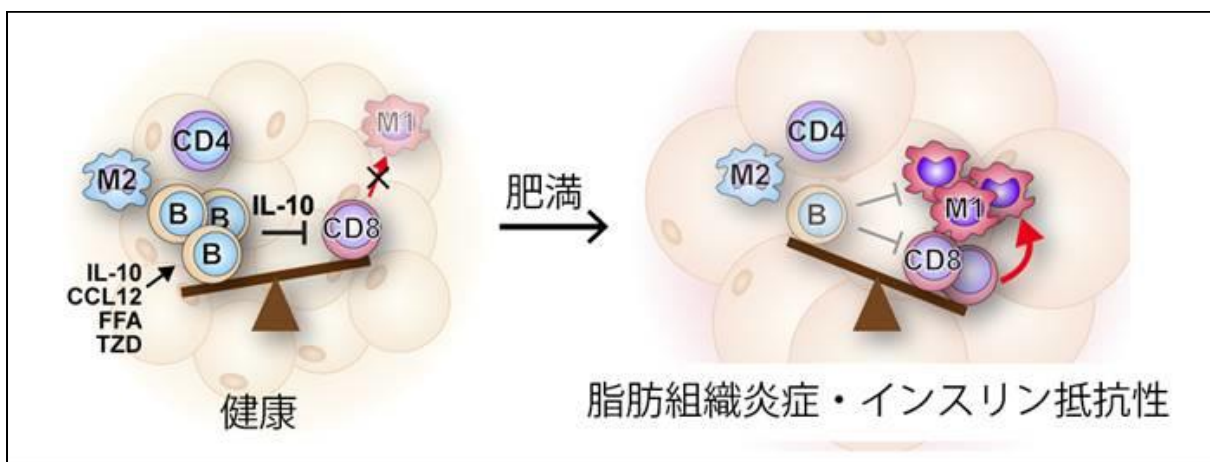
GFP  
ヘキスト  
レクチン □

肥満による脂肪組織の形態変化  
(生体分子イメージングによる可視化) □

## Q2. 肥満した脂肪組織では何がおきるの？

近年、肥満すると脂肪組織に慢性の炎症機転が生じ、M1（炎症性）マクロファージが浸潤するだけでなく、最近では、CD8 陽性 T 細胞が浸潤し脂肪組織の炎症を正に制御していることが明らかになっています。さらに、本論文では、脂肪組織の間質をマルチカラーのフローサイトメトリーで解析したところ、多数の B 細胞が脂肪組織に存在し、この脂肪組織 B 細胞は IL-10（インターロイキン 10）を多量に発現・分泌していました。IL-10 は炎症を抑える物質として有名ですが、脂肪組織の B 細胞も炎症を抑えていました。

脂肪組織 B 細胞の産生する IL-10 の意義を明らかにするために、B 細胞特異的に IL-10 を欠損しているキメラマウスを作成したところ、欠損マウスでは脂肪組織の炎症が増悪している他、M1 マクロファージの集積が認められました。さらに、全身のインスリン抵抗性（糖尿病状態）も増悪していました。さらに、脂肪組織および全身に B 細胞を移植する実験でも同様の抗炎症作用が確認されました。以上より、脂肪組織 B 細胞由来の IL-10 が炎症を規定していることが明らかになりました。



### 免疫細胞により制御される脂肪組織炎症口

## Q3. 肥満すると B 細胞はどうなるの？

高脂肪食負荷による肥満マウスでは脂肪組織間質の B 細胞数は週令とともに数・機能ともに、減弱していました。肥満脂肪組織の B 細胞は IL-10 の発現が低下するほか、アポトーシスに陥った B 細胞が増加し、一方、脂肪組織への B 細胞のリクルートは低下していました。

さらに、ヒト皮下脂肪における肥満度（body mass index BMI）と遺伝子発現を検討したところ、既報の通り、EMR1（マクロファージ）、TNF（炎症性サイトカイン）は BMI と正の相関を示しました。一方 CD19（B 細胞のマーカー）、IL-10 は負の相関を示し、ヒト皮下脂肪 B 細胞も肥満により減少することが明らかになりました。

## Q4. この B 細胞は何にやくにたつ？

この研究で、脂肪組織に IL-10 を恒常性に発現している制御性 B 細胞が存在することを示し、この B 細胞は肥満に伴う脂肪組織炎症を負に制御していることが明らかになりました。B 細胞を外部から刺激すると、インスリン抵抗性が改善したことから、メタボリックシンドロームへの治療の新たな標的となると考えられました。