

基礎 2

Basic

NK細胞は脂肪組織マクロファージを介して肥満におけるインスリン抵抗性の制御に重要な役割を果たす

Adipose natural killer cells regulate adipose tissue macrophages to promote insulin resistance in obesity.

Lee BC, et al. *Cell Metab.* 2016; 23: 685-98.

広島赤十字・原爆病院 内分泌・代謝内科 部長

亀井 望

Nozomu Kamei

はじめに

肥満はインスリン抵抗性や2型糖尿病の主な増悪因子であるが、その根底には炎症が存在する。肥満による脂肪組織の炎症は主に免疫細胞により伝えられ、その40~60%を占める脂肪組織マクロファージ(adiposetissue macrophage; ATM)は肥満によるインスリン抵抗性を悪化させる因子と考えられている。肥満に伴いATMは増加し、抗炎症の性質のM2マクロファージが、CD11c陽性に代表される炎症惹起性のM1マクロファージに置き換わる。また、肥満がATMに作用する過程におけるCD8 T細胞や制御性T細胞(Treg)の役割がこれまでに明らかになっている。

ナチュラルキラー(natural killer; NK)細胞はTNF α やIFN γ などの炎症惹起性サイトカインを分泌し、マクロファージを炎症性であるM1の性質に向かわせる。また、TNF α はそれ自体がインスリン抵抗性を引き起こすことが報告されている。著者らの検討により、精巢上体脂肪のNK細胞がなくなると肥満によるインスリン抵抗性が改善し、NK細胞を増やすとインスリン抵抗性の悪化を認めた。この変化は、ATMの性質の変化と炎症を伴っていた。これらの検討から、NK細胞は局所のATMと脂肪組織の炎症の調節を介して、肥満におけるインスリン抵抗性の制御に重要な役割を果たしていることを見出した。

肥満により精巢上体脂肪におけるNK細胞の数が増加し、活性化する

C57BL/6マウスを12週間高脂肪食で飼育すると、通常食のマウスに比べて肥満となりインスリン抵抗性を示す。

この高脂肪食マウスでは、精巢上体脂肪のNK細胞の数が通常食マウスに比べて約2.5倍に増加したが、皮下脂肪や脾臓では変化を認めなかった。また、IL-6、IFN γ 、TNF α を産生するNK細胞が高脂肪食マウスの精巢上体脂肪で増加していたが、特にTNF α 産生NK細胞数は通常食マウスでは約10%のところ、高脂肪食マウスでは約60%へと著明に増加しており、個々のNK細胞におけるTNF α 発現も通常食マウスに比べて約6倍へと増加していた。また、高脂肪食マウスの精巢上体脂肪とATMでは、NK細胞の増殖と活性化に関わるIL-15の発現が増加していた。

NK細胞がなくなると高脂肪食による脂肪組織の炎症と全身のインスリン抵抗性が改善する

8週間の通常食または高脂肪食飼育の後に、抗アシアロGM1抗体(GM1抗体)を4週間投与すると全身のNK細胞が80%以上減少する(CD8 T細胞も減少した)。NK細胞減少マウスの代謝パラメーターは通常食ではコントロールと差がないが、高脂肪食ではGM1抗体投与で有意にインスリン感受性が改善していた。また、高脂肪食下において、NK細胞減少マウスでは精巢上体脂肪における①マクロファージ遊走因子 *Ccl2*(MCP-1)、②マクロファージマーカー *Adgre1*(F4/80)と*Cd68*、③ATMのM1マーカー *Itgax*(CD11c)、④炎症性サイトカイン *Tnf*と*Il6*の遺伝子発現が低下していた。

NK細胞減少マウスにおいてGM1抗体を2週間中止するとNK細胞数は回復するが、CD8 T細胞数は回復しない。高脂肪食下において、このNK細胞回復マウスでは、NK細胞減少マウスで改善していたインスリン感受性の悪化を認め、減少していたATM総数とCD11c陽性