

2025年3月27日

報道機関 各位

肥満の過程で脂肪組織は大きく構造変化する ～細胞種間の相互作用により脂肪組織機能を制御する分子を発見～

【本研究のポイント】

- ・最新の1細胞解析技術^{注1)}を用いて、過栄養が肥満をもたらす過程で脂肪組織を構成する細胞の種類がダイナミックに変化することを見出した。
- ・コラーゲンが過剰に蓄積(線維化)する進行した肥満では、免疫細胞と線維芽細胞が特徴的なシグナルで相互作用していることを明らかにした。
- ・特に、線維化の起点となる特徴的なマクロファージ^{注2)}亜集団がコラーゲンの量や質を変化させて脂肪組織全体の機能を制御するという新たな分子機序を見出した。

【研究概要】

名古屋大学環境医学研究所/大学院医学系研究科の神田 容 博士後期課程学生、田中 都 講師、菅波 孝祥 教授を中心とする研究グループは、最新の1細胞解析技術を駆使して脂肪組織に存在するマクロファージと線維芽細胞の相互作用を解析し、両者の間で肥満に伴って変化する特徴的なシグナルを見出しました。

過栄養や運動不足は肥満(=余剰エネルギーを蓄積する体脂肪量が増加した状態)をもたらす、さまざまな生活習慣病の発症原因となります。この時、脂肪細胞のサイズの増大(肥大化)や細胞数の増加に加えて、免疫細胞や線維芽細胞など多彩な細胞種の変化が報告されていましたが、これらがどのように相互作用して脂肪組織全体の機能を制御するかは不明でした。

今回、研究グループは、シングルセル RNA シーケンス解析^{注3)}および空間トランスクリプトーム解析^{注4)}という最新の1細胞解析技術を駆使して、肥満の過程で脂肪組織を構成する細胞がどのように変化するかを時間軸に沿って解析しました。その結果、コラーゲンが過剰に蓄積(線維化)する進行した肥満では、免疫細胞と線維芽細胞が特徴的なシグナルで相互作用していることを明らかにしました。特に、線維化の起点となる特徴的なマクロファージ亜集団がコラーゲンの量や質を変化させて脂肪組織全体の機能を制御するという新たな分子機序を見出しました。

本研究成果は、2025年3月11日付で米国科学雑誌『Diabetes』のオンライン版に掲載されました。

背景

肥満(=余剰エネルギーを蓄積する体脂肪量が過栄養や運動不足で増加した状態)は、糖尿病や高血圧などの生活習慣病につながることから世界的に大きな問題となっています。脂肪組織には、余剰エネルギーを中性脂肪として蓄える成熟脂肪細胞の他に、マクロファージやリンパ球などの免疫細胞、血管内皮細胞(血管の内側を覆う細胞)、線維芽細胞などの多彩な細胞が存在し、それらが協調して脂肪組織として機能し、全身のエネルギーバランスを保つために重要な役割を担っています。肥満では、脂肪細胞のサイズの増大(肥大化)や細胞数の増加に加えて、免疫細胞の増加や線維芽細胞の活性化が生じ、その結果、脂肪組織の構造が大きく変化します(図1)。しかし、多彩な細胞種がどのようなシグナルを発生して相互作用するかは不明でした。

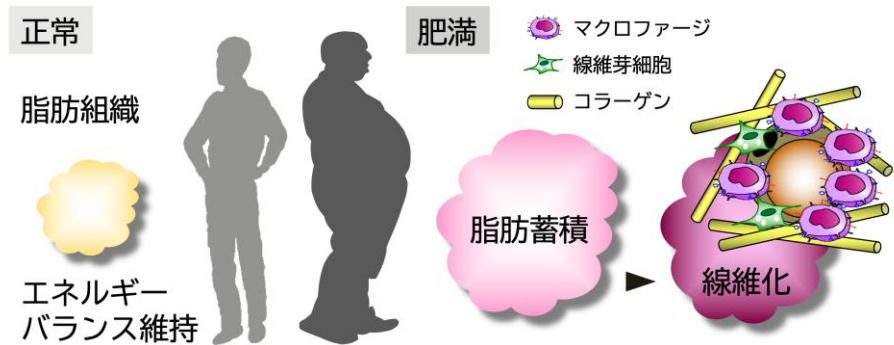


図1. 肥満に伴う脂肪組織の構造変化

1. 研究成果

■肥満の過程で変化する細胞間シグナルの変化を可視化

高脂肪食を与えて肥満を誘導したマウスの脂肪組織から、マクロファージや線維芽細胞を含む細胞集団に対して、シングルセル RNA シーケンス解析を行い、細胞間相互作用シグナルの解析を行いました。その結果、肥満が進行するにつれて、マクロファージと線維芽細胞をつなぐシグナルが増強し、より複雑に相互作用することが明らかになりました(図2)。

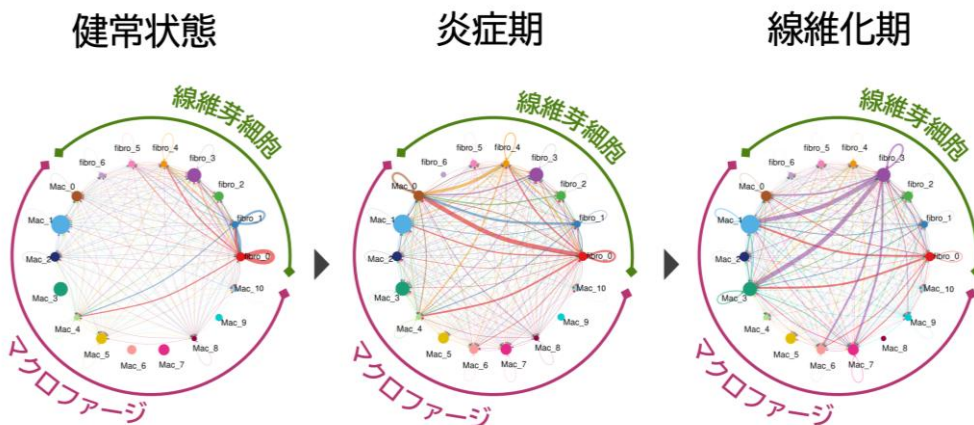


図2. 肥満に伴うマクロファージ・線維芽細胞間相互作用の変化

■肥満に特徴的な線維化が強いエリアに存在するマクロファージ集団を同定

肥満の脂肪組織には、Crown-Like Structure (CLS)^{注5)}と称される特徴的な組織像の形成が知られており、研究グループはこれまでに、CLS を起点として線維化が生じることを明らかにしています。今回、空間トランスクリプトーム解析により、CLS を構成するマクロファージ特異的に自然免疫センサーの Macrophage-inducible C-type lectin (Mincle) という分子が高発現することを見出しました(図3)。

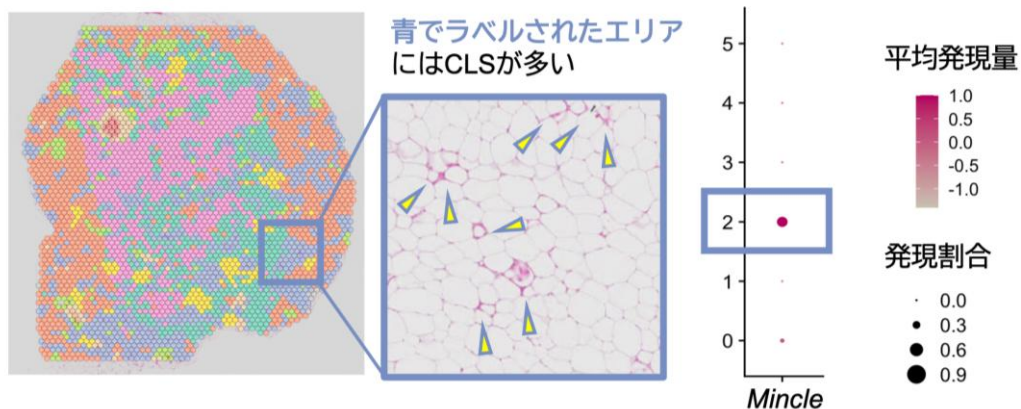


図3. Crown-Like Structure では自然免疫センサーMincle が高発現する

■コラーゲンの量と質をコントロールするマクロファージ・線維芽細胞間の相互作用メカニズムの解明

そこで、Mincle が脂肪組織線維化をどのようにコントロールするかを検討しました。そこで、Mincle を高発現するマクロファージから線維芽細胞へ向かうシグナルに注目して改めて細胞間相互作用を解析した結果、オンコスタチン M (Osm)シグナルの関与を見出しました。実際、マウスやヒトにおいて Osm 発現は肥満で増加し、Mincle 発現と正の相関を示しました(図4A, B)。さらに Osm シグナルを活性化させると、脂肪組織由来線維芽細胞のコラーゲン発現は低下し、コラーゲンの強度(架橋構造)を規定する遺伝子の発現も低下することから、Osm は線維化を抑制する方向に働くシグナルであることが示されました(図4C)。

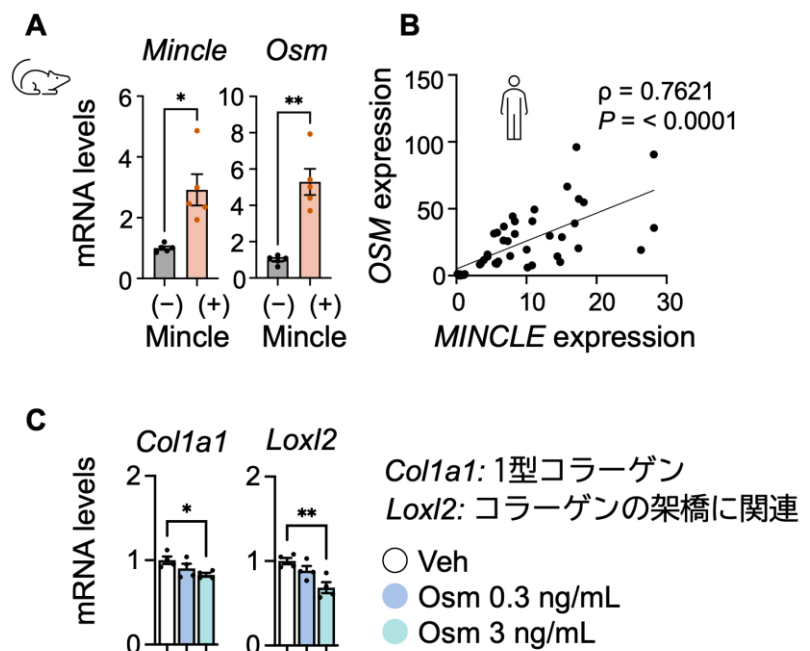


図4. Osm 発現は Mincle 発現と正相関し、コラーゲンの量と質を制御する

2. 今後の展開

最近、遺伝子発現プロフィールを個々の細胞レベルで解析する 1 細胞解析技術が大きく進歩しています。本研究により、脂肪組織にコラーゲンが過剰蓄積し、硬くなって機能を損なう「線維化」という状態が、これまで考えられていたよりもはるかに複雑な細胞間の相互作用によって引き起こされることがわかりました。今後の研究では、線維芽細胞がマクロファージに送るシグナルの仕組みや、血管内皮細胞やリンパ球との関係にも注目する予定です。これにより、脂肪組織の線維化の仕組みをより深く理解し、将来的には生活習慣病の予防につながる新たな手がかりにつながることを期待されます。

3. 支援・謝辞

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構・革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST)「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」(研究代表者:京都大学医学研究科 柳田 素子 教授)、肝炎等克服緊急対策研究事業(研究代表者:国際医療研究センター 由雄 祥代 部長)、日本学術振興会・科学研究費助成事業、ならびに公益財団法人住友電工グループ社会貢献基金等の支援を受けて行われたものです。筆頭著者は、名古屋大学 CIBoG 卓越大学院プログラム(文部科学省補助事業)の支援を受けています。

【用語説明】

注 1)1 細胞解析技術:

従来、数多くの細胞をまとめて処理し、平均的な遺伝子発現変化を解析していたが、1 細胞解析では、1つ1つの細胞ごとに遺伝子発現の変化を測定し、多数の細胞における遺伝子発現変化を俯瞰的に解析する。代表的な手法として、シングルセル RNA シーケンス解析と空間トランスクリプトーム解析がある。

注 2)マクロファージ:

白血球の一種で、体内に侵入した病原体や異物を貪食・処理することで、我々の身体を感染や外傷から守る役割を担う。また、死んだ細胞やその破片などを処理することで、身体の状態(恒常性)を維持する働きもある。

注 3)シングルセル RNA シーケンス解析:

1 細胞ごとに区別をつけた状態で RNA を網羅的に読み取り、細胞ごとの遺伝子発現プロフィールを詳細に調べる解析手法。

注 4)空間トランスクリプトーム解析:

組織内のどこでどの遺伝子が働いているかを、その空間的な配置を保ったまま網羅的に詳しく調べる解析手法。

注 5)Crown-Like Structure(CLS, 王冠様構造):

肥満に伴って、過剰に脂肪を蓄えた細胞が細胞死に陥り、この周りを取り囲むようにマクロファージが集積する特徴的な組織像。王冠のように見えることから、Crown-Like Structure と命名された。CLS 周囲には活性化線維芽細胞も局在してコラーゲンを過剰産生するため、CLS を起点として脂肪組織の線維化が進行する。

【論文情報】

雑誌名:Diabetes

論文タイトル:Novel cell-to-cell communications between macrophages and fibroblasts regulate obesity-induced adipose tissue fibrosis

著者:Hiro Kohda^{1,2}, Miyako Tanaka^{1-3*}, Shigeyuki Shichino⁴, Satoko Arakawa⁵, Tadasuke Komori⁶, Ayaka Ito^{1,2,7}, Eri Wada^{1,2}, Kozue Ochi^{1,2}, Xunmei Yuan^{1,2}, Takehiko Takeda^{1,8}, Atsuhito Saiki⁹, Ichiro Tatsuno¹⁰, Kenji Ikeda¹¹, Yuki Miyai¹², Atsushi Enomoto¹², Yoshihiro Morikawa⁶, Shigeomi Shimizu¹³, Satoshi Ueha⁴, Kouji Matsushima⁴, Yoshihiro Ogawa^{1,14}, Takayoshi Suganami^{1-3,15*}

¹ Department of Molecular Medicine and Metabolism, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan.

² Department of Immunometabolism, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

³ Institute of Nano-Life-Systems, Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University, Nagoya, Japan.

⁴ Division of Molecular Regulation of Inflammatory and Immune Diseases, Research Institute of Biomedical Sciences, Tokyo University of Science, Noda, Japan.

⁵ Research Core, Institute of Research, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Tokyo, Japan.

⁶ Department of Anatomy & Neurobiology, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan.

⁷ Institute for Advanced Research, Nagoya University, Nagoya, Japan.

⁸ Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

⁹ Center of Diabetes, Endocrine and Metabolism, Toho University Sakura Medical Center, Sakura, Japan.

¹⁰ Chiba Prefectural University of Health Sciences, Chiba, Japan.

¹¹ Department of Molecular Endocrinology and Metabolism, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Tokyo, Japan.

¹² Department of Pathology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

¹³ Department of Pathological Cell Biology, TMDU Advanced Research Institute, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Tokyo, Japan.

¹⁴ Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

¹⁵ Center for One Medicine Innovative Translational Research (COMIT), Nagoya University, Nagoya, Japan.

DOI: 10.2337/db24-0762

URL:

<https://diabetesjournals.org/diabetes/article/doi/10.2337/db24-0762/157972/Novel-cell-to-cell-communications-between>



東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。
国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。

東海国立大学機構 HP <https://www.thers.ac.jp/>

