

制御性 T 細胞の IL-7 受容体は 2 型糖尿病抑制に必要である

—内臓脂肪における制御性 T 細胞の維持機構を解明—

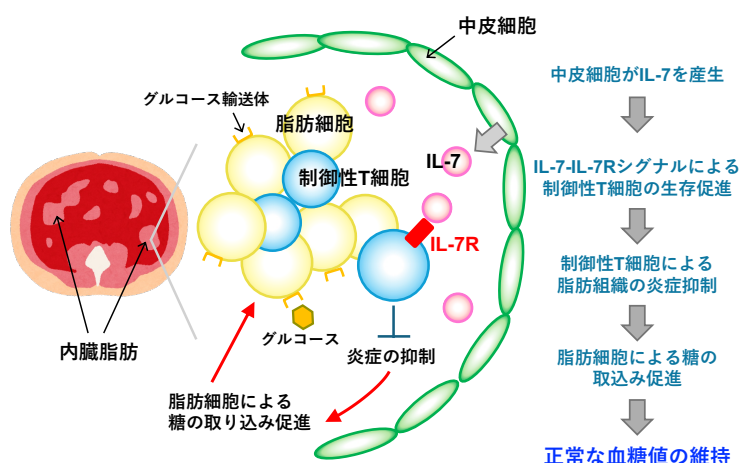
概要

京都大学医学研究科 生田宏一 特任教授（兼：医生物学研究所 連携教授）と医学研究科 谷一靖江 特定講師（研究当時）らの研究グループは、内臓脂肪に存在する制御性 T 細胞（Treg）の生存維持にサイトカイン^{※1}IL-7^{※2}の受容体（IL-7 receptor : IL-7R）が必要であり、内臓脂肪で産生される IL-7 が 2 型糖尿病^{※3}を抑制するために重要であることを発見しました。

Treg は過剰な免疫反応を抑制することで自己免疫疾患などを抑制する T 細胞の一種です。Treg 以外の T 細胞は IL-7R を高レベルに発現しており、末梢組織で生存するためには IL-7 を受け取る必要があります。一方、リンパ組織の Treg は IL-7R の発現が低く、その生存が IL-7 に依存しないことが示唆されていました。近年、Treg は非リンパ組織にも多く存在しており、免疫抑制以外にも傷ついた組織の修復などの機能を持つことが報告されています。なかでも内臓脂肪に存在する Treg は脂肪組織内の炎症を防ぐことで 2 型糖尿病の発症を抑制するという重要な役割を担っていますが^{※4}、内臓脂肪をはじめ、非リンパ組織に存在する Treg に IL-7 が与える影響は未解明でした。

本研究では、遺伝子欠損マウスを用いて、内臓脂肪に存在する Treg の生存維持に IL-7R シグナルが必要であり、Treg における IL-7R の欠如は血糖値の上昇を誘発することを発見しました。また、TSLP^{※5}という IL-7R に結合するもう一つのサイトカインは、内臓脂肪の Treg の細胞数には大きな影響を与えませんが、内臓脂肪に存在する好酸球の細胞数維持に必要であり、TSLP も内臓脂肪の好酸球の維持を介して血糖値の制御に関与している^{※6}可能性があることを明らかにしました。さらに、網羅的遺伝子発現のデータベース解析を行い、内臓脂肪において、IL-7 は中皮細胞^{※7}から、TSLP は脂肪由来幹細胞とマクロファージから産生されていることを見出しました。本研究成果は、将来、2 型糖尿病の治療薬開発につながることを期待されます。

本成果は、2025 年 3 月 19 日（現地時刻）に、国際学術誌「*The Journal of Immunology*」にオンライン掲載されました。



図：内臓脂肪で産生される IL-7 は制御性 T 細胞の生存をサポートすることで正常な血糖値を維持する

1. 背景

制御性 T 細胞 (Treg) は過剰な免疫反応を抑制することで自己免疫疾患などを抑制する T 細胞の一種です。Treg 以外の T 細胞はサイトカイン IL-7 の受容体 (IL-7R) を高レベルに発現しており、IL-7 依存性に末梢組織で生存しています。一方、リンパ組織の Treg は IL-7R の発現が低く、IL-7 がなくても生存できることが知られていました。近年、Treg は非リンパ組織にも多く存在していることが報告されており、特に内臓脂肪に存在する Treg は 2 型糖尿病の抑制に重要な役割を担っていることが知られていますが、内臓脂肪をはじめとする非リンパ組織の Treg に IL-7 が与える影響は未解明でした。

2. 研究手法・成果

本研究では、IL-7R を Treg 特異的に欠損するマウス (IL-7R^{ΔTreg} マウス) を作成して、様々な組織の Treg の細胞数を解析しました。その結果、IL-7R^{ΔTreg} マウスでは胸腺やリンパ組織、腸管や肺の Treg の細胞数は野生型マウスと差がないにもかかわらず、内臓脂肪の Treg のみが野生型マウスに比べて半数以下まで減少していることを発見しました。また、IL-7R^{ΔTreg} マウスの内臓脂肪の Treg では細胞死を防ぐタンパク質 Bcl-2 の発現が低下していることがわかりました。さらに、IL-7R^{ΔTreg} マウスの血糖値を測定すると、野生型に比べて高血糖となっており、インスリンが効きにくい 2 型糖尿病を発症していることがわかりました。

IL-7R は IL-7 以外にも TSLP と呼ばれるサイトカインと結合します。そこで、TSLP 欠損マウスを作製し、内臓脂肪の Treg や血糖値に与える影響を解析しました。TSLP 欠損マウスの内臓脂肪において、Treg の細胞数はわずかに減少していたものの、その減少は IL-7R^{ΔTreg} マウスの内臓脂肪に比べて軽微なものでした。それに関わらず、TSLP 欠損マウスは野生型マウスに比べて高血糖を示したことから、TSLP 欠損マウスの内臓脂肪の免疫細胞を詳細に解析したところ、好酸球が有意に減少していました。

最後に、公共のシングルセル RNA シーケンスデータベースの遺伝子発現解析を行い、内臓脂肪で IL-7 と TSLP を産生している細胞を探索しました。その結果、IL-7 は中皮細胞から、TSLP は脂肪幹細胞とマクロファージから主に産生されていることを明らかにしました。

以上の結果から、内臓脂肪の Treg の維持には IL-7R シグナルが必要であること、TSLP は内臓脂肪の好酸球の維持にとって重要であることを発見し、内臓脂肪で産生される IL-7 と TSLP は、それぞれ Treg と好酸球を介して 2 型糖尿病の発症を抑制していることが明らかになりました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究により、サイトカイン IL-7 と TSLP には、内臓脂肪に存在する Treg と好酸球を介して全身の血糖値をコントロールしているというこれまで知られていなかった新たな役割があることがわかりました。マウスの実験では、わずか 1 回の IL-7 投与により、長期間にわたって高血糖が抑制できることがすでに報告されています。今後、IL-7 や TSLP の投与という患者さんの負担が少ない新たな 2 型糖尿病の免疫学的治療法の開発が期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費助成事業 (19K08999「サイトカイン IL-7 によるインスリン抵抗性改善の可能性の検討」、23K06595「骨格筋内 Treg における IL-7 の機能解明とサルコペニア治療への応用」、20H03501「自然免疫系リンパ球を支える IL-15 産生性微小環境の同定と病態における役割」)、23K27426 新規 IL-15 依存性自然免疫系リンパ球による免疫応答と組織恒常性の制御機構)、清水免疫学・神経科学振興

財団、京都大学ウイルス・再生医科学研究所（現：医生物学研究所）ウイルス感染症・生命科学先端融合的共同研究拠点の支援を受け、実施しました。

<用語解説>

※1 **サイトカイン**：細胞から分泌される可溶性タンパク質で、細胞間の情報伝達の役割を担っています。

※2 **IL-7**：主に骨髄、胸腺、リンパ節、脾臓などのリンパ組織に存在するストローマ細胞から分泌されるタンパク質であり、リンパ球（T細胞、B細胞、自然リンパ球）の分化や生存維持に必要なことが知られています。

※3 **2型糖尿病**：糖尿病は1型と2型の2種類に分類されます。1型糖尿病は膵臓のβ細胞が自己免疫疾患などの原因により破壊されてインスリン（血糖値を下げるホルモン）が分泌されなくなり、高血糖状態になる疾患です。2型糖尿病は遺伝的要因に生活習慣（過食、運動不足、肥満など）が加わることで発症すると考えられており、インスリンが分泌されにくくなる、あるいはインスリンが分泌されているにもかかわらず効きにくくなることで高血糖状態になる疾患です。日本人の糖尿病の約95%は2型糖尿病です。近年、2型糖尿病は内臓脂肪で起こる炎症が原因であることが分かってきています。

※4 肥満などを起因として内臓脂肪で炎症が起ると、脂肪組織中のマクロファージから炎症性サイトカインTNF-αが産生されます。TNF-αは脂肪細胞のグルコース（糖）輸送体の発現を低下させ、脂肪細胞による糖の取り込みを障害します。脂肪細胞による糖の取り込み能力の低下は血中グルコース濃度の上昇を引き起こし、2型糖尿病の発症につながります。Tregは免疫反応を抑制するリンパ球ですが、内臓脂肪にはTregが多く存在しており、脂肪組織で起こる炎症を抑制することで脂肪細胞の糖の取り込みを促進し、2型糖尿病を抑制していることが知られています。

※5 **TSLP**：thymic stromal lymphopoietin。肺や皮膚の上皮などで比較的高い産生がみとめられるサイトカインです。IL-7RとTSLP receptor (TSLPR) からなる二量体に結合します。喘息やアトピーなどの患者さんではTSLPの発現が高く、アレルギー疾患と強い関連があることが知られています。

※6 内臓脂肪には2型自然リンパ球（ILC2）と好酸球も多く存在しています。内臓脂肪において、ILC2はサイトカインIL-5を産生することで、好酸球の生存維持や活性化をサポートします。IL-5を受け取った好酸球はサイトカインIL-4を産生することで、内臓脂肪に存在するマクロファージを炎症抑制型マクロファージ（M2マクロファージと呼ばれます）に分化させます。M2マクロファージが炎症性サイトカインTNF-αの産生を抑制する結果、脂肪細胞による糖の取り込みが促進され、2型糖尿病の発症が抑制されます。

※7 **中皮細胞**：単層の上皮シートを形成して腹腔や胸腔を覆っている扁平上皮細胞。内臓脂肪組織の表面も中皮細胞で覆われています。一方、皮下脂肪組織の表面にはmesothelial cellsは存在しないことが知られています。

<研究者のコメント>

「本研究では、これまでTregにとって不要だと考えられていたサイトカインIL-7が、内臓脂肪のTregの生存維持にとっては必須であり、正常な血糖コントロールには内臓脂肪で産生されるIL-7が重要であることを示すことができました。また、TSLPには、内臓脂肪の好酸球を維持することで血糖値上昇を抑制しているという新たな役割があることを提示することができました。今後、IL-7やTSLPの投与でTregや好酸球の数を回復させるという新たな2型糖尿病の治療薬開発に貢献することが期待されます。」（谷一靖江）

<論文タイトルと著者>

タイトル：IL-7R α signaling in regulatory T cells of adipose tissue is essential for systemic glucose homeostasis. (脂肪組織の制御性 T 細胞における IL-7R α シグナルは全身の血糖コントロールに必須である)

著 者：Shizue Tani-ichi, Shinya Abe, Hitoshi Miyachi, Satsuki Kitano, Akihiro Shimba, Aki Ejima, Takahiro Hara, Guangwei Cui, Tomonobu Kado, Shohei Hori, Kazuyuki Tobe, and Koichi Ikuta

掲 載 誌： *The Journal of Immunology*

DOI：10.1093/jimmun/vkae064