

## 肥満は痩せても記憶されている

—一度太ると神経炎症増悪のリスクは継続—

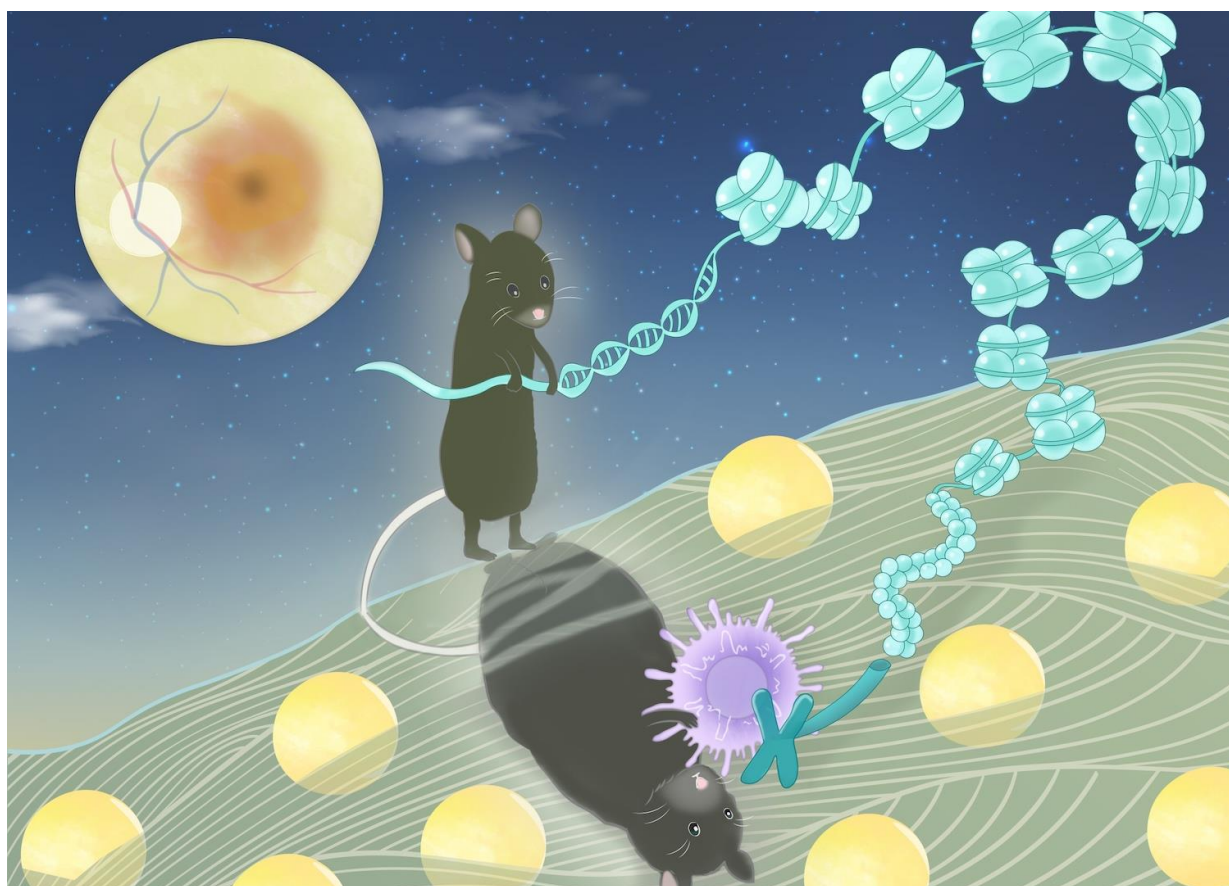
### 概要

加齢黄斑変性（AMD）は、最も頻度の高い神経炎症性疾患の一つであり、世界の失明原因の上位を占めています。その発症メカニズムは未だ不明な点が多いのですが、自然免疫を中心とした慢性炎症の関与が重要であることが分かっており、免疫関連遺伝子の変異による要因に加えて、喫煙や肥満などの炎症を惹起するような環境的要因の蓄積によって引き起こされると考えられています。中でも、肥満は喫煙に次ぐ重要な環境因子であり、肥満が引き起こす慢性的な全身性炎症がAMD発症に関与していると考えられています。

京都大学医学部附属病院眼科 畑匡侑 特定講師（研究当時、モントリオール大学ポスドク）、モントリオール大学 Przemyslaw Sapielha 教授らの研究グループは、**肥満を改善させることでAMD発症が抑えられるかを検討したところ、予想に反して、過去の肥満が自然免疫系に長期間記憶されており、晩年の神経炎症やAMDに悪影響を与えることを発見し、そのメカニズムを突き止めました。**

本研究は、網膜疾患や神経炎症性疾患における免疫記憶の役割という新たなリンクを明らかにするとともに、免疫記憶への介入が新たな治療戦略となりうる、ということを示唆しています。

本成果は、2023年1月6日に米国の国際学術誌「*Science*」に掲載されました。



@平田明子/畑匡侑

## 1. 背景

加齢黄斑変性 (AMD)は、最も頻度の高い神経炎症性疾患の一つであり、世界の失明原因の上位を占めています。また、患者数は急増しており、2040年までに世界で2.88億人が罹患すると想定されています。AMDの発症メカニズムは未だ不明な点が多いですが、自然免疫を中心とした慢性炎症の関与が最も重要な要素の一つであることが分かっています。AMD発症の危険因子としては、免疫関連遺伝子の変異による遺伝的要因に加えて、喫煙や肥満などの炎症を惹起するような環境的要因の蓄積によって引き起こされると考えられています。中でも、肥満は喫煙に次ぐAMD発症の重要な環境因子であり、高度な肥満患者ではAMDを発症しやすいことが知られています。肥満が引き起こす慢性的な全身性炎症がAMD発症に関与していると考えられている一方で、一度太った状態を改善させることで、慢性炎症ひいてはAMD発症を抑える効果があるかは、よく分かっていませんでした。

## 2. 研究手法・成果

今回我々は、高脂肪食により肥満となったマウスに対して、食餌を通常食へと切り替えることで体重を正常化させた肥満既往マウスを作成しました。この肥満既往マウスを用いて、レーザーにより脈絡膜新生血管を誘導した滲出型加齢黄斑変性モデルと、青色LEDで網膜萎縮を起こした萎縮型加齢黄斑変性モデルを作成しました。これらのマウスでは、体重が正常化すると、耐糖能異常など全身の代謝状態も改善し正常化したにも関わらず、加齢黄斑変性はやせた後も増悪したままであることが分かりました。そこで、マウスの身体のどこに加齢黄斑変性を増悪させる“記憶”が保持されているかを検索すると、腹腔内脂肪組織に含まれる自然免疫細胞（腹腔内マクロファージ）に、その記憶が保持されていることが分かりました。つまり、腹腔内マクロファージが、肥満からやせた後も、炎症性サイトカインや血管新生因子を分泌しやすい状態で保持されていることが分かりました。

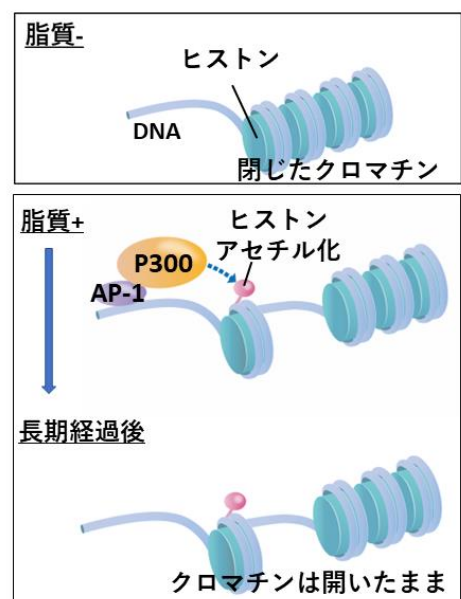
更に、どのように“記憶”が免疫細胞内に刻まれているかを調べたところ、高脂肪食に含まれている脂質がToll様受容体4 (TLR4) を介して転写因子AP-1の発現を上昇させ、AP-1がDNAに結合することで、ヒストンアセチル化酵素P300を動員し、ヒストン蛋白がアセチル化することで、クロマチン構造が緩み、遺伝子発現が促進されやすくなることを発見しました (図)。つまり、脂質により、炎症や血管新生に関わる遺伝子のクロマチン構造が再構成され、過去の肥満としてそのまま自然免疫系に記憶されることにより、晩年の神経炎症や加齢黄斑変性に悪影響を与えることが明らかになりました。

## 3. 波及効果、今後の予定

本研究は、網膜疾患や神経炎症性疾患の発症に、自然免疫系に刻まれた“過去の記憶”が影響を与えうることを明らかにしました。今後は、免疫記憶に介入することで、難治性疾患の新たな治療法の開発につなげていきたいと考えています。

## 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、Canadian Institutes of Health Research (foundation grant 353770)、Alcon Research Institute Senior Investigator Award、Diabetes Canada (grant DI-3-18-5444-PS)、The Heart and Stroke Foundation of



Canada (grant G-16-00014658)、Fonds de Recherche en Ophtalmologie de l'Université de Montréal (FROUM)、Réseau en Recherche en Santé de la Visionより資金的支援を受けて実施されました。

#### <用語解説>

**加齢黄斑変性：**加齢に伴い、眼の中の網膜の中央部(黄斑部)に出血や浮腫をきたし、視力が低下する病気です。放置すると進行して、視力の回復が不能になってしまいます。現在、日本人の視覚障害の原因疾患の4位で、近年、高齢化社会になるにつれ、その増加が問題になってきています。網膜の外側には、脈絡膜という、血管に富んだ膜があります。一般に加齢黄斑変性は黄斑部の後ろの脈絡膜に、新生血管という異常血管が発生し、黄斑部を障害する病気です。

**自然免疫：**病原菌やウイルスが私たちのからだの中に入ってくると、免疫細胞が反応し、まずは自然免疫、次いで獲得免疫という二段階で働くことで病原微生物をやっつけます。自然免疫は原始的な生物にも存在するしくみで、好中球や単球、マクロファージといった食細胞などで構成され非特異的に働くのに対し、獲得免疫ではT細胞やB細胞などの免疫細胞が特異性をもって異物や感染細胞を排除します。自然免疫を担う細胞は、微生物にあって私たちの細胞には無いさまざまな分子を認識する受容体（その代表がToll様受容体）をもっており、これによって微生物に速やかに反応してやっつけようとしています。

#### <研究者のコメント>

当初の仮説とは異なる結果が得られたところから本プロジェクトは始まり、新たな知見を得るにいたりました。本研究はマウスを使った実験結果ですが、実際の患者さんでも同様のことがおこっているかを検証しているところです。今後も、難治性疾患の様々な病態について、動物実験に加え患者さんデータを用いて検証を重ね、疾患をより深く理解し治療応用へとつなげることを目指しています。

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：**Past history of obesity triggers persistent epigenetic changes in innate immunity and neuroinflammation**（昔の肥満はエピジネティック変化として自然免疫細胞に記憶され、晩年に神経炎症を引き起こす）

著者：**Masayuki Hata, Elisabeth MMA Andriessen, Maki Hata, Roberto Diaz-Marín, Frédéric Fournier, Sergio Crespo-García, Guillaume Blot, Rachel Juneau, Frédérique Pilon, Agnieszka Dejda, Vera Guber, Emilie Heckel, Caroline Daneault, Virginie Calderon, Christine Des Rosiers, Heather J. Melichar, Thomas Langmann, Jean-Sébastien Joyal, Ariel M Wilson, Przemyslaw Sapieha**

掲載誌：*Science* DOI：10.1126/science.abj8894