

2025 年 10 月 25 日

“LDL 受容体及び MD-1 分子二重欠失マウスにおける
高脂血症と肝臓リンパ球浸潤に関する研究成果について”
～高脂血症での免疫異常解明への可能性～

愛知医科大学医学部感染・免疫学講座の Mrityunjay Biswas 博士、高村祥子教授、および同大学病理学講座の笠井謙次教授らの研究グループは、高脂肪食負荷後の LDL 受容体^{※1} および MD-1 分子二重欠失マウス (LDLr^{-/-}/MD-1^{-/-}) の肝臓でのリンパ球浸潤が MD-1 ヘテロマウス (LDLr^{-/-}/MD-1^{+/-}) より増強していることを見出し、このリンパ球浸潤領域の面積と高脂血症による肝臓への脂肪蓄積領域の面積との相関を示しました。このマウスでは T_H2 抗体産生シフトなどの免疫異常も認めたことから、本研究は高脂血症での免疫異常の解明につながる可能性があります。本研究成果は、2025 年 10 月 23 日科学誌 『Scientific Reports』 でオンライン公開されました。

【本研究成果のポイント】

- LDL 受容体欠失マウスにおいて、MD-1 欠失により高脂血症が増強した。
- LDL 受容体欠失マウスにおいて、MD-1 欠失により末梢血 B 細胞の割合増加や T_H2 シフトの抗体産生などの免疫異常が認められた。
- LDL 受容体欠失マウスにおいて、MD-1 欠失により肝臓でのリンパ球浸潤が増強しており、この浸潤面積と肝臓での脂肪蓄積面積との相関も認められた。
- 本研究は高脂血症での免疫異常の解明につながる可能性がある。

1. 研究の背景

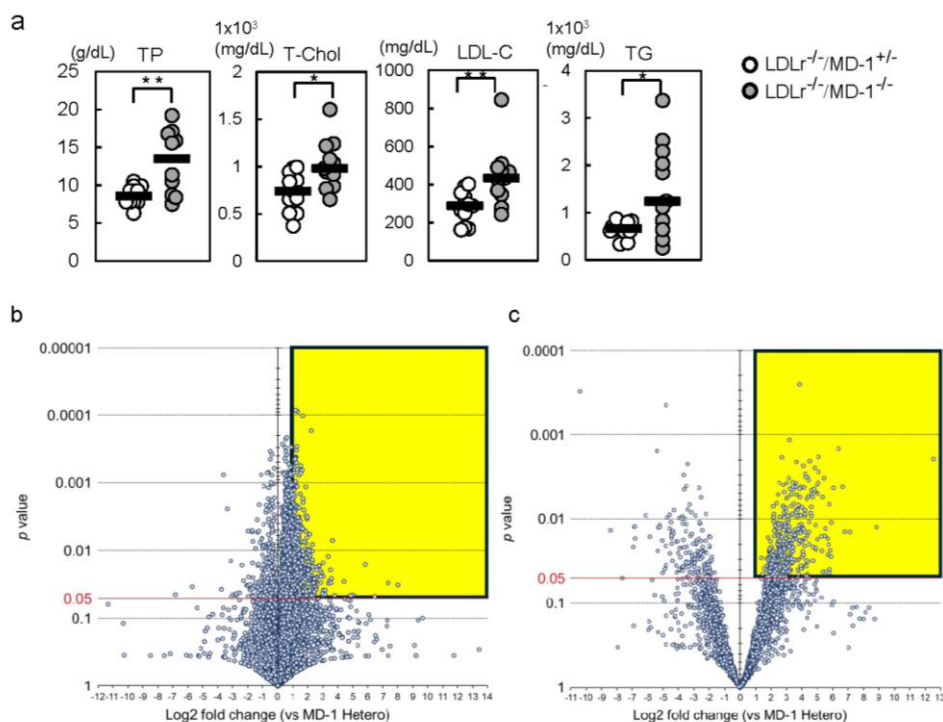
高脂血症では、自然免疫細胞の代表であるマクロファージの活性化などの免疫異常が認められることが明らかになってきています。一方、獲得免疫細胞であるリンパ球の異常に関する報告はまだ十分示されていません。

MD-1 (Iy86) は RP105 という TLR4^{※2} と類似した構造を持つ膜貫通分子と複合体を形成し、炎症や肥満、インスリン抵抗性等に関与する糖タンパク質です。MD-1 欠失マウスにおいて、圧負荷による心臓リモデリングや高脂肪食誘発性の炎症性心房線維症を含む心臓病変の悪化がこれまで示されています。さらに MD-1 発現が動脈硬化症で上昇していることが DEG 解析 (発

PRESS RELEASE

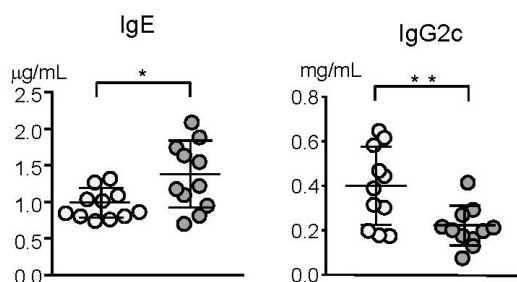
現変動遺伝子解析) ※³で示され、ヒトの動脈硬化プラークに MD-1 が存在することも明らかにされています。しかし MD-1 が動脈硬化へどのような影響を及ぼすかはわかっていません。そこで今回われわれは、高脂肪食負荷での動脈硬化発症モデルによく使用される LDL 受容体の欠失マウスと MD-1 欠失マウスとを掛け合わせて得られたオス兄弟同士の MD-1 ヘテロマウス (LDLr^{-/-}/MD-1^{+/-}マウス) と二重欠失マウス (LDLr^{-/-}/MD-1^{-/-}マウス) とにおいて、24 週間の高脂肪食負荷による動脈硬化の発症状態や血清生化学、脂質、免疫細胞の割合などを調べました。

II. 研究内容



(図 1) (a) 血清生化学検査および (b) (c) LC/MS による脂溶性化合物の測定結果 (b; positive mode での正イオン検出、c; negative mode での負イオン検出の場合)

○ LDLr^{-/-}/MD-1^{+/-}
● LDLr^{-/-}/MD-1^{-/-}



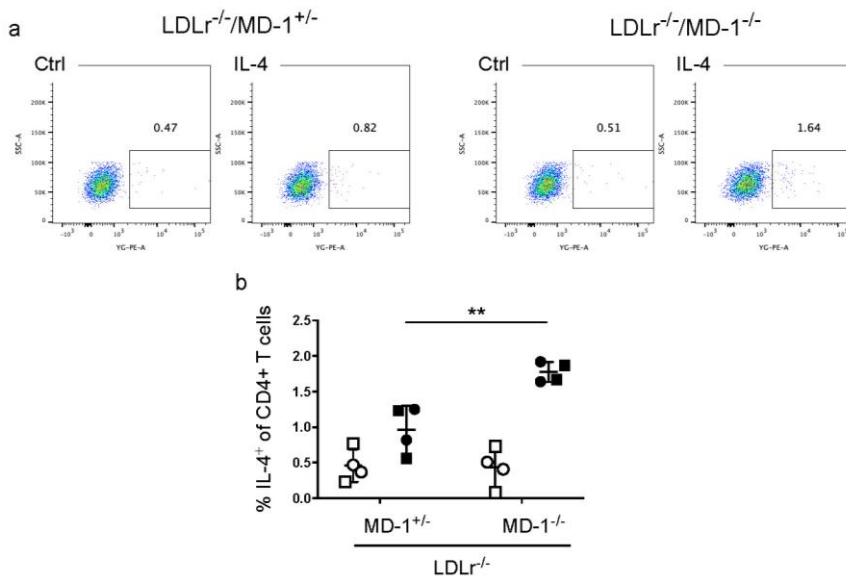
(図 2) ELISA 測定による血清抗体価

MD-1 欠失による明らかな動脈硬化発症への影響は見られませんが、LDLr^{-/-}/MD-1^{-/-}マウスでは LDLr^{-/-}/MD-1^{+/-}マウスに比べて、著しく血清の総タンパク質、中性脂肪、コレステロール、及び LC/MS で検出された脂溶性化合物が増加していたことが認められました (図 1)。また末梢血の B 細胞の割合の上昇や (B220⁺CD3⁻細胞

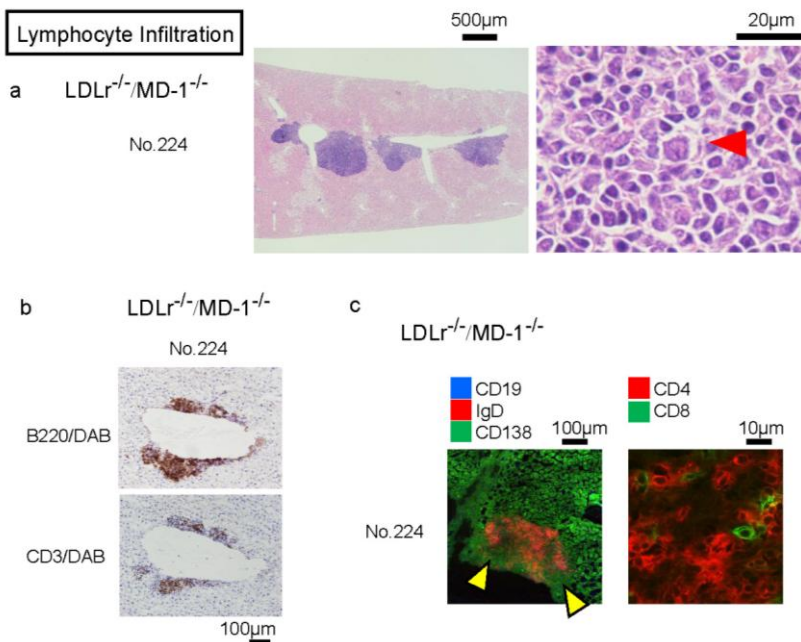
の割合の中央値 : LDLr^{-/-}/MD-1^{+/-}マウス :

47.05%、LDLr^{-/-}/MD-1^{-/-}マウス : 51.25%)、血清抗体価における IgE 抗体産生誘導に傾く T_H2 シフト※⁴などの免疫異常も有意に認められました (図 2)。さらにそれぞれのマウスから採取した脾臓細胞を PMA および ionomycin※⁵で活性化刺

PRESS RELEASE



(図3)フローサイトメトリーによる (a) ドットプロット結果および (b): (a)を基にした平均蛍光強度グラフ



(図4)二重欠失マウスの肝臓組織切片での (a) HE染色 (b) 抗体染色および(c) 蛍光抗体染色結果 (赤矢印: 形質細胞様細胞、黄矢印: CD138陽性形質細胞)

激すると、IL-4 を産生する T 細胞が LDLr^{-/-}/MD-1^{-/-} マウスでは LDLr^{-/-}/MD-1^{+/-} マウスに比べてより多く認められ、細胞レベルでも T_H2 シフトを示すこともわかりました (図 3)。

また一方で、大部分の末梢 B 細胞を占める B2 細胞や、ヘルパー T 細胞に属する CD4T 細胞主体の肝臓へのリンパ球浸潤が、無作為に切断して作製

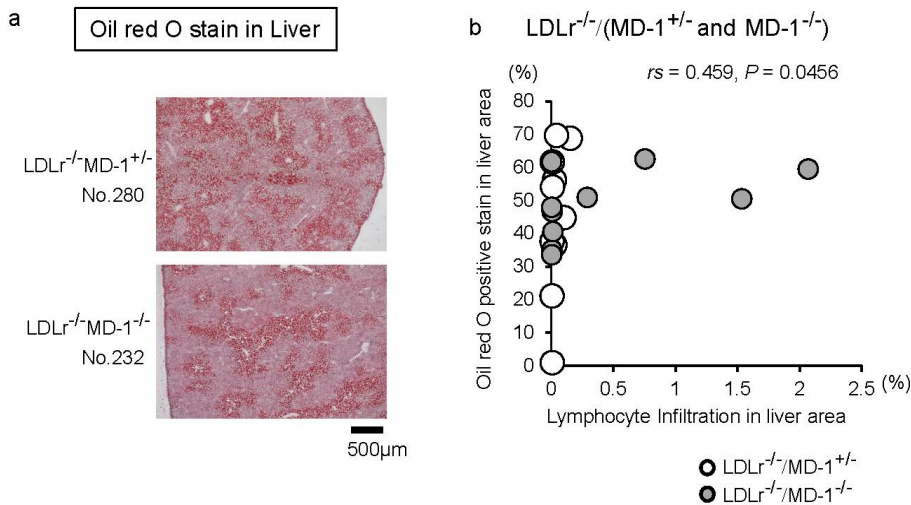
した切片上でより多く LDLr^{-/-}/MD-1^{-/-} マウスで認められました (図 4)。この肝臓でのリンパ球浸潤の面積割合と、肝臓での脂質蓄積の面積割合とが LDL 受容体欠失マウス全体で相関を示したことから (図 5)、高脂血症を介した肝臓への脂質蓄積により、リンパ球浸潤が増強した可能性が示唆されました。以上より LDL 受容体欠失マウスでは、MD-1 欠失により高脂血症の増悪や、T_H2 シフトなどの免疫異

常、さらには肝臓リンパ球浸潤の増強などが見られることが分かりました。

Ⅲ. 今後の展開

MD-1 はヒトの血清中にも存在し脂質を挟み込むポケットを持つ構造をしており、リン脂質はじめ様々な脂質と結合することが構造解析でも明らかになっていますが、生体での機能はまだ

PRESS RELEASE



(図5) 肝臓凍結切片での (a) 脂肪染色画像および (b) 肝臓での脂肪沈着面積割合とリンパ球浸潤面積割合との相関グラフ

よくわかっていません。MD-1 が肥満に関与することを示唆する報告はこれまでにもありましたが、MD-1 欠失により高脂血症を介した肝臓へのリンパ球浸潤が増強したり、免疫異常が認められたりす

ることは、今回初めて明らかになりました。脂肪肝モデルマウスでは、B2 細胞の形質細胞^{※6}への成熟や IgG レベルの上昇が特徴的であり、B2 細胞から産生された抗体 (IgG2c 抗体など) が M1 マクロファージ細胞^{※7} や T_H1 細胞の集積を誘導することが示されてきています^{※8}。今回の LDLr^{-/-}/MD-1^{-/-}マウスで認められた T_H2 抗体産生シフト (IgG2c 低下、IgE 上昇) により、脂肪肝による肝臓傷害や T_H1 細胞および M1 マクロファージ細胞活性化を伴う動脈硬化発症が、高脂血症状態にしてはある程度制御されていた可能性も考えられます。このように今回の結果から、MD-1 を基軸とした解析は、肥満と免疫異常および疾患発症との関連を探るのに今後も有用になる可能性があります。

IV. 用語説明

※1 LDL 受容体: 動脈硬化を促進する低比重リポタンパク質 (LDL) コレステロールに結合して細胞内に取り込むタンパク質であり、血液中の LDL コレステロールの量を調節してコレステロールの蓄積を防いでいる。高脂肪食負荷での動脈硬化誘発率を上げる目的で、LDL 受容体欠失マウスはよく用いられる。

※2 Toll-like receptor (TLR) 4: TLR は細菌やウイルスなどの特徴的な構造 (分子パターン) を見分けるセンサー (受容体) で、主にマクロファージや樹状細胞などの自然免疫系の細胞が発現している。ヒトでは現在までに 10 種類の TLR (TLR1~10) の存在が確認されており、中でも TLR4 は、MD-2 という MD-1 類似の糖タンパク質と会合して、大腸菌などのグラム陰性菌の細胞膜に局在する LPS (リポ多糖) の活性中心・LipidA (リピド A) の認識受容体として機能し、免疫応答を起こす。

※3 DEG 解析: 発現変動遺伝子解析のことで、異なる条件やグループ間で発現量が大きく上昇または減少した遺伝子を抽出する解析手法。

PRESS RELEASE

※4 T_H2 シフト: T 細胞は細胞表面に CD8 を発現する群 ($CD8^+T$ 細胞: 細胞傷害性 T 細胞へ分化していく) と、CD4 を発現する群 ($CD4^+T$ 細胞: T_H1 , T_H2 , T_H17 , T_{FH} , T_{reg} 細胞などの様々な細胞 (T_H サブセット) へ分化していく) の 2 つに分かれる。中でも T_H1 細胞は $IFN-\gamma$ というサイトカインを産生し、マクロファージを活性化して微生物の破壊を促進する。一方 T_H2 細胞は IL-4, IL-5 などのサイトカインを産生して肥満細胞や好塩基球細胞をさらに活性化したり、B 細胞の IgE 産生を促したり、寄生虫排除にはたらく。病原体の種類に応じた T_H サブセットのうちのひとつが優勢になると、ほかの T_H サブセットの分化は抑制される仕組みになっており、 T_H2 が優勢になると (T_H2 シフト)、ほかの T_H サブセットは抑制される。

※5 PMA および ionomycin: 免疫細胞、特に T 細胞を活性化する際に使われる試薬の組み合わせ。PMA はプロテインキナーゼ C という酵素を活性化し、ionomycin は細胞内のカルシウム濃度を上昇させる。

※6 形質細胞: 活性化 B 細胞の最終的な分化形で、主な抗体分泌細胞である。

※7 M1 マクロファージ細胞: マクロファージは機能的に M1 型と M2 型との 2 種類に分別される。M1 マクロファージは病原体の感染時に $IFN-\gamma$ などにより活性化され、炎症性サイトカインを産生する。一方 M2 マクロファージは T_H2 分化同様に IL-4 刺激などで誘導され、炎症反応の抑制や組織再構築と修復を促す。

※8 引用文献: DOI:10.1002/hep.32428 (*Hepatology*, 2022;76:1135-1149)

V. 研究成果の公表

本研究成果は、2025 年 10 月 23 日 (英国時間), Scientific Reports 誌オンライン版として掲載されました。

論文題名:

Enhanced lymphocyte infiltration in the liver of LDL receptor and Myeloid Differentiation 1 double knockout mice on high fat diet (LDL 受容体および MD-1 分子二重欠失マウスにおける高脂肪食負荷での肝臓へのリンパ球浸潤促進作用)

Mrityunjay Biswas¹, 伴野勸 (Susumu Tomono)¹, 笠井謙次 (Kenji Kasai)², 高木秀和 (Hidekazu Takagi)¹, 乾匡範 (Masanori Inui)¹, Bristy Basak¹, 長岡史晃 (Fumiaki Nagaoka)¹, 山崎達也 (Tatsuya Yamazaki)¹, 森田奈央子 (Naoko Morita)¹, 奥村彰規 (Akinori Okumura)¹, 高村 (赤司) 祥子 (Sachiko Akashi-Takamura)¹

¹ 愛知医科大学 医学部 感染・免疫学講座

² 愛知医科大学 医学部 病理学講座

PRESS RELEASE

本研究は日本学術振興会科学研究費助成事業（JSPS; 19K08500, 24K11179）、テルモ生命科学振興財団研究助成、東京大学医科学研究所共同研究事業、上原記念生命科学財団来日研究生助成（Mrityunjoy Biswas）、文部科学省奨学金（Bristy Basak）の支援を受けて行われました。

本件に関するお問い合わせ先（研究内容）

愛知医科大学医学部 感染・免疫学講座 教授 高村 祥子
TEL：0561-62-3311 (内線 12366)
FAX：0561-63-3645
e-mail: sachiko@aichi-med-u.ac.jp

（報道に関すること）

愛知医科大学 庶務課
Tel: 0561-61-5396, Fax: 0561-62-6690
e-mail: syomu@aichi-med-u.ac.jp
