

【目的】我々はこれまでに、近年新しく発見されたリンパ球「自然リンパ球 (Innate lymphoid cells : ILCs)」が高脂肪食による肥満の誘導に関与することを見出した。しかし、小腸の自然リンパ球がどのように肥満を誘導するのか、その機構は不明である。これに対し近年、肥満の誘導やインスリン抵抗性の発症には腸内細菌が関与することが知られるようになったが、腸内細菌による肥満の制御機構についても不明である。そこで本研究では、自然リンパ球による肥満の誘導における腸内細菌の関与について検証し、関与する菌の同定を目指すことにした。

【方法】自然リンパ球による肥満、インスリン抵抗性の誘導に腸内細菌が関与するか調べるため、自然リンパ球欠損マウス ($\Pi2rg^{-/-}Rag2^{-/-}$ マウス) を野生型マウスと同じケージ内で飼育して高脂肪食負荷を行い、体重を測定した。高脂肪食負荷マウスに対し、インスリンを投与して血糖値の測定を行う (インスリン感受性試験) ことによってインスリン抵抗性を評価した。これらのマウスの糞便と小腸内容物から DNA を抽出して 16SrRNA 遺伝子可変領域のシーケンシングによる菌叢解析を行い、マウスの表現型に関連する腸内細菌を探索した。

【結果】自然リンパ球欠損マウスと共に飼育した野生型マウスでは、単独で飼育した野生型マウスと比較して高脂肪食による体重増加が改善され、脂肪組織重量の減少が見られた。インスリン抵抗性試験でも有意な血糖値減少が見られたとともに、肝臓の組織標本では脂肪滴蓄積の減少が観察された。したがって、自然リンパ球欠損マウスの腸内細菌は、肥満とそれに伴うインスリン抵抗性を改善することが分かった。これらのマウス糞便を採取して菌叢解析を行った結果、自然リンパ球欠損マウスと共に飼育した野生型マウスの糞便において *Bifidobacterium* 属の細菌が増加していることがわかった。以上から、自然リンパ球は *Bifidobacterium* 属の細菌の排除に働き、これが肥満の誘導やインスリン抵抗性の悪化に関与する可能性が考えられた。今後は自然リンパ球がどのように *Bifidobacterium* の定着や排除の制御に関わるのかについて検証を行っていく予定である。

自然リンパ球欠損マウスの腸内細菌は肥満抑制効果を示す

