

【目的】 飢餓時における代謝系と免疫系の関係を体系的に捉えた研究はほとんど存在しない。したがってこの部分に焦点を当て研究を展開することで、代謝系を適切に制御する上での新たな視点が得られるのではないかと考えた。飢餓状態を実験的に再現する上で絶食試験は有効である。絶食によって体内の糖質レベルが低下すると、肝臓は脂肪酸を基質にケトン体と呼ばれる代謝産物を合成し、末梢のエネルギー源として分配する。予備検討の結果、小腸常在型の免疫細胞である3型自然リンパ球 (ILC3) を欠損したマウスはケトン体の合成能が低く、絶食時の活動量も野生型マウスに比べて有意に少ないことが明らかとなった。そこで本研究はILC3を介したケトン体合成制御機構の全容解明を目指した。

【方法】 絶食前後で C57BL/6N 雄マウスから血液や小腸の細胞を調製し、リポドミクス解析や single cell RNA-sequence 解析を実施することでケトン体合成系における ILC3 の作用点を特定した。

【結果】 絶食時、脂肪組織では lipolysis (脂肪分解) が誘導され、多量の脂肪酸が血流を介して肝臓に輸送される。このことからケトン体の合成は脂肪分解の程度に強く依存すると考えられてきたが、その過程に ILC3 の関与は見出せなかった。小腸で吸収された脂肪酸の一部は門脈を通じて肝臓に直接輸送される。検討の結果、ILC3 はこの経路に作用しケトン体の合成を促進することが明らかとなった。具体的なメカニズムとしては、まず飢餓に応じて活性化された ILC3 が血管透過性促進因子である Vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) を産生する。通常、小腸で吸収された脂肪酸の多くはリンパ管を経由して末梢に運ばれるが、VEGF-A の働きにより小腸の血管透過性が高まると、脂肪酸がリンパ管だけでなく門脈にも流れ込みやすい状況が生まれる。その結果、門脈を通じて脂肪酸が肝臓に活発に輸送され、ケトン体の基質として利用される (下図)。つまり飢餓時には、あらかじめ体内に蓄えていた脂肪酸 (脂肪組織由来の脂肪酸) だけでなく、ILC3 の補助の下、体外から摂取した脂肪酸 (小腸で吸収した脂肪酸) も余すことなくかき集めてケトン体の合成に利用している。絶食に起因したエネルギー不足に速やかに適応するためには、これら二つの経路が同時に機能することが重要だと考えられる。

ILC3 を介した新規ケトン体合成制御機構の概略図

