

令和7年11月18日

報道機関 各位

内臓脂肪と肝臓の新規臓器連関の発見： 未病因子 CD52 が肥満による肝疾患と糖尿病を防御する

■ ポイント

- ・肥満マウスにおいて内臓脂肪の T リンパ球から CD52^{※1} が放出され、肝臓の慢性炎症を抑制することで肥満による肝疾患を防止する新機構を明らかにしました。
- ・CD52 欠損マウスではこの防御機構が存在しないため、肥満に伴う肝疾患と糖尿病の病態悪化を示しました。
- ・CD52 は未病因子として見出されたことから、これらの成果は肥満による肝疾患と糖尿病の新たな予防と治療戦略につながるだけでなく、未病創薬への展開が期待されます。

■ 概要

国立大学法人富山大学学術研究部 薬学・和漢系の和田努（わだ つとむ）講師、宮澤佑一朗（みやざわ ゆういちろう）大学院生、岩佐雄一（いわさ ゆういち）大学院生、笹岡利安（ささおか としやす）教授らは、未病因子である CD52 を欠損するマウスに高脂肪食を給餌して肥満を誘導した際に、正常マウスと比較して肥満の程度は変わらないにもかかわらず、肝臓の慢性炎症の増悪により糖尿病の病態が悪化することを見出しました。その機序として、肥満病態では内臓脂肪組織の T リンパ球活性化に伴い CD52 が可溶化して放出され、血流を介して肝臓に至る臓器間の連携による新たな慢性炎症の防御機構が明らかになりました。本知見は肝疾患の新たな予防と治療戦略の開発への貢献が期待されるだけでなく、未病創薬の可能性を示す研究成果と考えられます。

本研究成果は、医学・生物学専門誌「Molecular Metabolism」に2025年11月15日（土）（日本時間）に掲載されました。

下線は用語の説明参照

■ 研究の背景

富山大学では疾患の発症以前にその予兆を“未病”として捉え、予防戦略を確立する研究を実施しています。CD52 は肥満マウスの内臓脂肪組織の網羅的な遺伝子発現（量）の数理的解析により、肥満病態の未病因子として見出されました。その意義を検証するために、CD52 欠損マウスに肥満を誘導して研究を行いました。

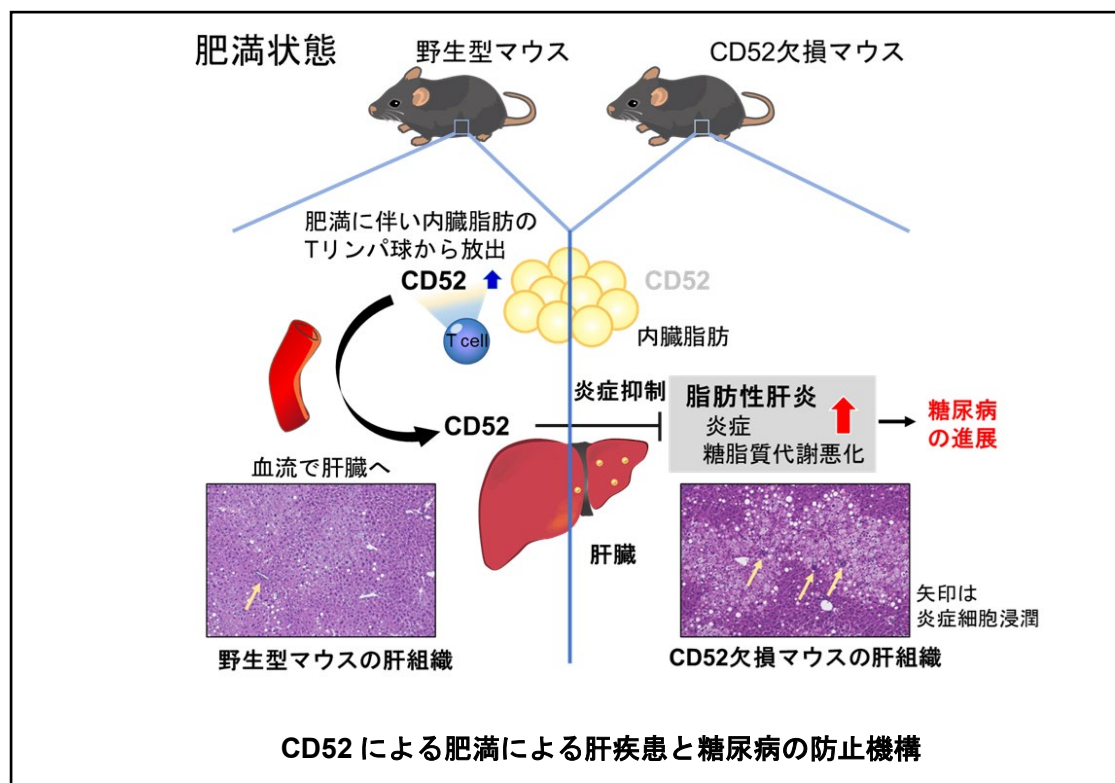
■ 研究の内容・成果

全身で CD52 を欠損する CD52 欠損マウスと遺伝子欠損がない対照の野生型マウスに対して、3 か月間の高脂肪食給餌を行いました。両群間で体重や脂肪組織重量、エネルギー消費量には影響がありませんでした。しかし、CD52 欠損マウスでは糖負荷試験およびインスリン負荷試験^{※2}において血糖値の上昇が認められ、糖代謝の悪化が確認されました。内臓脂肪組織と肝臓の網羅的な遺伝子発現を解析したところ、CD52 欠損マウスの肝臓では炎症が亢進し、糖新生や脂質合成に関わる遺伝子の発現量が増加していました。また、組織学的解析においても肝臓の脂肪の浸潤や炎症細胞の増加が認められ、脂肪性肝疾患の増悪が確認されました。

次に、野生型マウスを用いて肥満に伴う CD52 の変化を探索したところ、CD52 は内臓脂肪組織で、やせ型マウスと比べて約 130 倍に増加しました。また、肥満マウスの内臓脂肪組織を培養すると、可溶化した CD52 が大量に放出されました。実際に、肥満マウスの血中 CD52 レベルはやせ型マウスよりも高値でした。興味深いことに、シングルセル RNASeq^{※3}において肝臓では CD52 は免疫細胞に限って発現しますが、脂肪組織では脂肪細胞を含む多くの細胞種で発現していることがわかりました。また、脂肪細胞自体の CD52 は肥満時に顕著に増加しますが、可溶化して放出されないことも判明し、肥満の脂肪組織で CD52 が顕著に増加する理由が明らかになりました。さらに、T 細胞を刺激して放出される CD52 を培養条件で収集して精製した CD52 は、マクロファージの炎症活性を強力に阻害しました。これら一連の成果から、肥満マウスの内臓脂肪で活性化した T 細胞は CD52 を放出し、それが血流を介して肝臓に到達することで炎症を抑制すると結論付けられました。

■ 今後の展開

本研究により肥満病態下の内臓脂肪組織と肝臓の新たな臓器間の連携機構として、CD52 による脂肪性肝疾患と糖尿病の病態に対する防御メカニズムが明らかになりました。CD52 は肥満病態や脂肪性肝疾患に加え、慢性炎症に伴う疾患に対する臨床応用の可能性を有しています。今後これらの疾患の予防と治療に対する貢献が期待されます。



【用語解説】

※ 1) CD52

免疫細胞の細胞表面に発現する糖タンパク。CD52 に対する抗体のアレムツマブは、慢性リンパ性白血病に対して治療薬として使用されている。また基礎研究において、CD52 は自己免疫応答の制御により 1 型糖尿病の発症に重要な膵臓の炎症（自己免疫性膵島炎）の抑制に関連することが報告されている。

※ 2) 糖負荷試験およびインスリン負荷試験

マウスにブドウ糖またはインスリンを投与し、経時的な血糖値変化を解析することで耐糖能とインスリン感受性を評価し、糖代謝機能を明らかにする方法。

※ 3) シングルセル RNASeq

個々の細胞から抽出した mRNA を網羅的に解析することで、細胞ごとの遺伝子発現プロファイルを取得する技術。組織内の細胞多様性や希少細胞の同定、細胞状態の遷移、分化経路などの解析に有用であり、従来の組織を一塊とした（バルク）解析では捉えきれなかった細胞レベルの動態を高解像度で明らかにする技術。

【論文詳細】

論文名：

Protective role of soluble CD52 in obesity-associated steatotic liver disease and glucose dysregulation in mice.

著者：

Yuichiro Miyazawa[§], Tsutomu Wada^{§*}, Yuichi Iwasa[§], Kento Fuse, Hisafumi Shioneri, Yasuhiro Onogi, Azusa Sameshima, Tomoyuki Yoshida, Ichiro Takasaki, Hisashi Mori, Keiichi Koizumi, Hiroshi Tsuneki, Shigeru Saito, Toshiyasu Sasaoka^{*}

[§] 共同第一著者、^{*} 責任著者

掲載誌：

Molecular Metabolism

DOI：

<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2025.102279>

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学学術研究部 薬学・和漢系 病態制御薬理学 講師 和田 努

TEL : 076-434-7550 Email : twada@pha.u-toyama.ac.jp