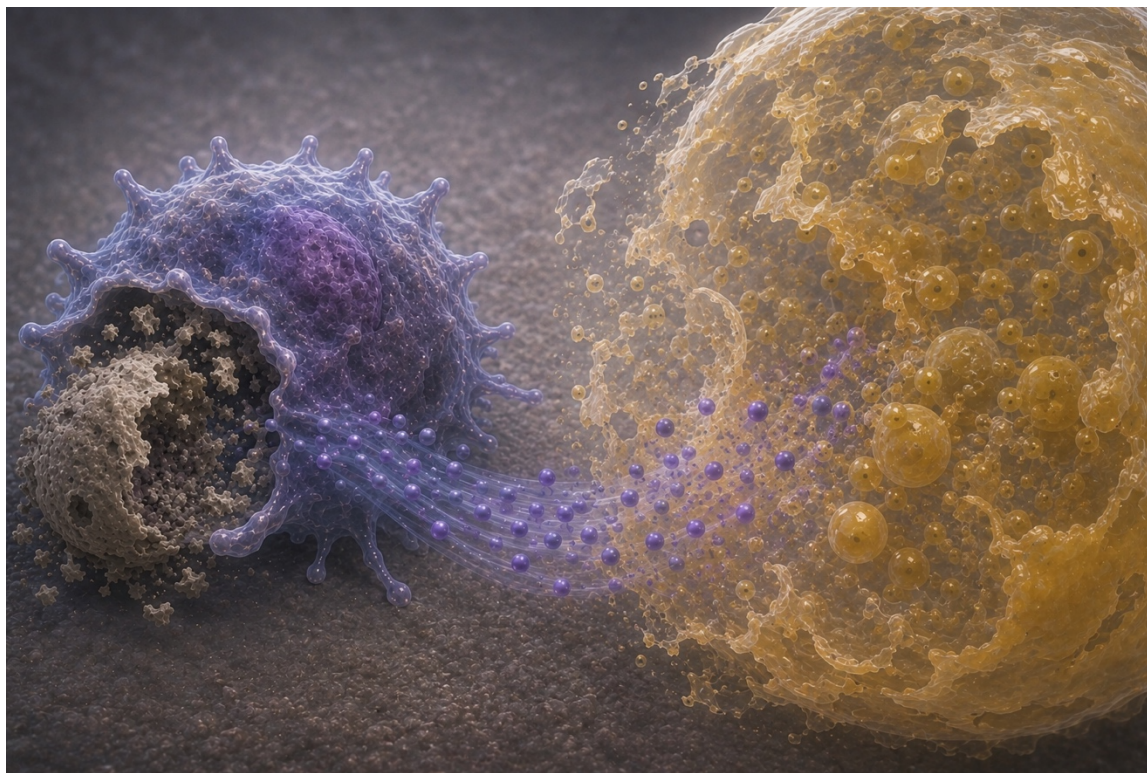


2026 年 8 月 27 日
昭和医科大学

肥満は脂肪組織のマクロファージに「記憶」される — RNA スプライシング異常が、痩せにくさの原因に —

発表のポイント

- ・ 肥満により生じるスプライシング（mRNA から必要な情報を取り出す仕組み）の異常が、「肥満の記憶」として脂肪組織の免疫細胞であるマクロファージに残ることで痩せにくくなる。
- ・ 肥満により生じたスプライシングの異常は、カロリー制限による減量後も長期間持続する。
- ・ この変化によって、マクロファージが死細胞を取り除く働きが低下し、死細胞に含まれる脂肪分解を 促す物質を十分に回収できなくなる。
- ・ スプライシング異常により生じる特殊な mRNA を除去することで、痩せにくさが解消できる。
- ・ 「やせにくい」体質を事前に見極める診断法の開発や、脂肪組織のマクロファージを標的とした新しい肥満治療法の開発につながる事が期待される。



マクロファージが死細胞から取り出した物質を使って、脂肪を分解するイメージ

概要

肥満は世界的に急増しており、寿命の短縮や医療費の増大など深刻な社会問題となっています。食事療法や運動、GLP-1 受容体作動薬などの薬物療法などにより一時的に体重を減らせても、その後リバウンドしたり、それ以上やせにくくなったりすることが知られています。これまでの研究から、

肥満を経験した細胞には、その「記憶」がエピジェネティックな変化として刻まれ、体重が減った後も体質に影響を与え続けることが示唆されてきました。

昭和医科大学を中心とした研究チームは、肥満によって生じた変化が、減量後も脂肪組織の免疫細胞に「記憶」として残ることを明らかにしました。その中心となる仕組みとして、遺伝情報を適切に利用するために必要なスプライシング（RNA を加工して必要な情報を取り出す仕組み）の異常を発見しました。研究チームは、肥満により免疫細胞であるマクロファージにおいて生じたスプライシング制御異常が体重減少後も長期間持続することを示しました。この「肥満の記憶」によって、マクロファージが死細胞から脂肪分解を促す物質を回収して脂肪細胞に届ける働きが低下し、減量後も痩せにくい状態が維持されることが明らかになりました。今回の成果は、「一度太ると痩せにくい」という現象を、細胞に残るスプライシング変化として説明する新しい概念を提示するものです。

本研究成果は、肥満後にやせにくくなる原因の一端を分子レベルで説明するものであり、今後、どのような人が肥満後に「やせにくい」体質になりやすいかを事前に見極める診断法の開発や、脂肪組織のマクロファージを標的とした新しい肥満治療法の開発につながることで期待されます。

本研究成果は、2026 年 8 月 27 日（日本時間）付で国際学術雑誌 Science Translational Medicine にオンライン掲載され、本研究で撮影した画像が同誌第 18 巻第 864 号の表紙を飾りました。

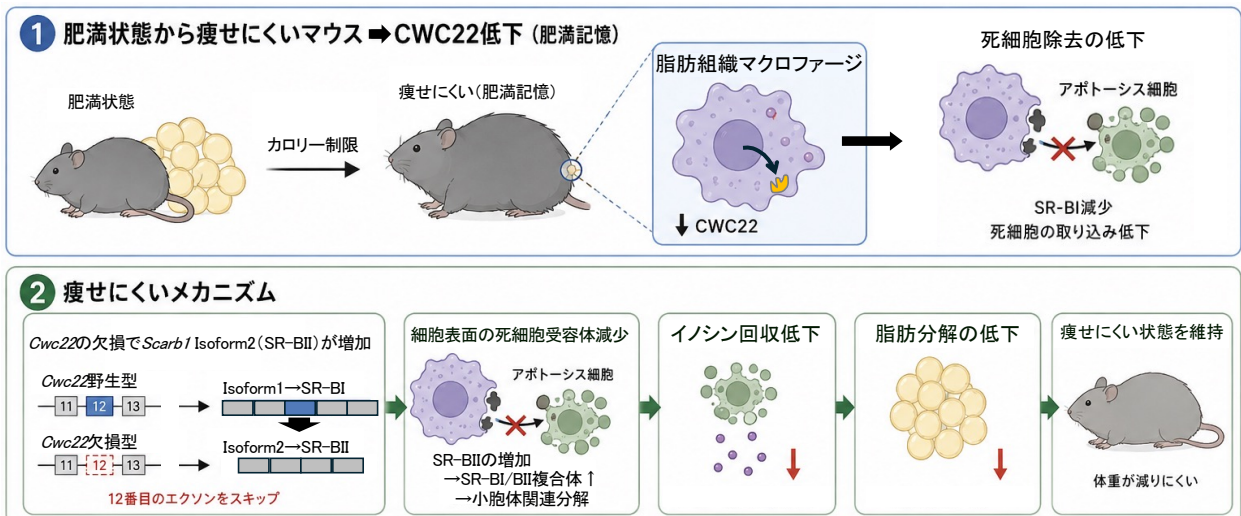
研究の背景

肥満は生活習慣病の代表的な危険因子であり、糖尿病や心血管疾患のリスクを高めることが知られています。食事制限や運動によって一時的に体重を減らすことはできても、その効果を維持することは難しく、多くの人がりバウンドを経験します。近年の研究により、いったん肥満になった体の細胞には、その状態が一種の「記憶」として刻まれ、やせた後も完全には元に戻らないことが分かってきました。例えば、脂肪細胞やマクロファージには、肥満時の炎症性の性質が記憶として残ることが報告されています。

脂肪組織には多数のマクロファージが存在し、脂肪組織の健康と病気の両方に深く関わっています。肥満になると、血液中を流れる単球という細胞が脂肪組織に集まり、マクロファージへと変化します。これらのマクロファージには、炎症を引き起こすタイプと、組織の修復を助けるタイプなど、複数の種類が存在することが知られています。修復を助けるタイプのマクロファージは、老化したり死んだりした細胞を取り込んで除去する「エフェロサイトーシス」という働きを担っており、組織の健全な入れ替わりに重要です。しかし、肥満とその後の体重減少の過程で、この働きにどのような変化が起きるのかは、これまで十分に分かっていませんでした。一方、遺伝子からタンパク質が作られる過程では、「スプライシング」と呼ばれる、遺伝子情報の不要な部分を取り除いて必要な部分をつなぎ合わせる編集作業が行われます。この編集の仕方（選択的スプライシング）によって、同じ遺伝子から異なる性質を持つタンパク質（アイソフォーム）が作られることがあります。研究グループはこれまでに、動脈硬化病変において、CWC22 というタンパク質がマクロファージのスプライシングを制御し、脂質の取り扱いに影響を与えることを報告してきました（Miyazaki T et al., J Clin Invest. 2016; doi: 10.1172/JCI85880.）。この仕組みが肥満とその後の体重減少にも関わっているのではないかと考え、今回詳細な検討を行いました。

研究内容と成果

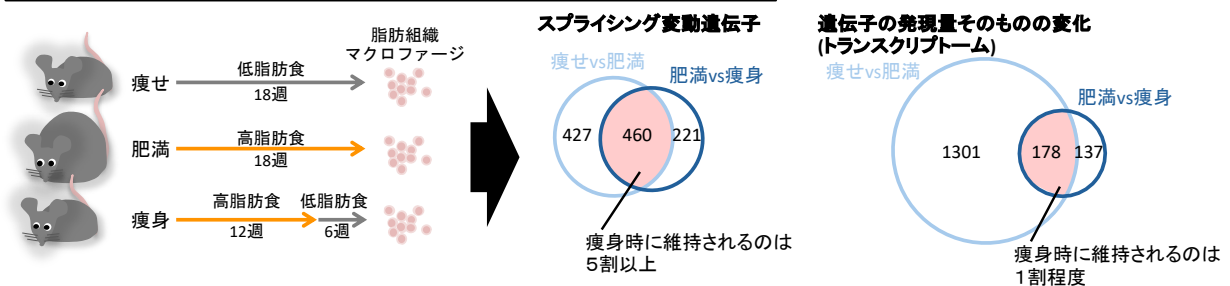
肥満により引き起こされるマクロファージのスプライシング変化 研究グループは、マウスに高脂肪食を与えて肥満にさせた後、低脂肪食に切り替えて体重を減らす実験を行いました。体重の減り方には個体差があり、脂肪組織のマクロファージにおける CWC22 の働き(核内への移行)が低い個体は



ど、体重が減りにくい傾向が見られました (図①参照)。マクロファージの *Cwc22* 遺伝子を欠損させたマウスを作製したところ、肥満になる過程には影響がない一方で、その後の体重減少が遅れ、脂肪組織の重量が増加しました。これらのマウスの脂肪組織では、死んだ細胞やその塊(王冠様構造)が通常より多く残っており、マクロファージによる死細胞の除去(エフェロサイトーシス)が低下していることが分かりました。

次に、マクロファージの中で何が起きているか遺伝子を網羅的に解析したところ、*Cwc22* の欠損によって、選択的スプライシングの再構成が生じていることが分かりました。興味深いことに、肥満時に生じたスプライシング変動遺伝子のうち、約半数が体重減少後も持続していました。これは、遺伝子の発現量そのものの変化(トランスクリプトーム)よりも安定して保持される、新しいタイプの「肥満の記憶」であると考えられます [下図参照]。

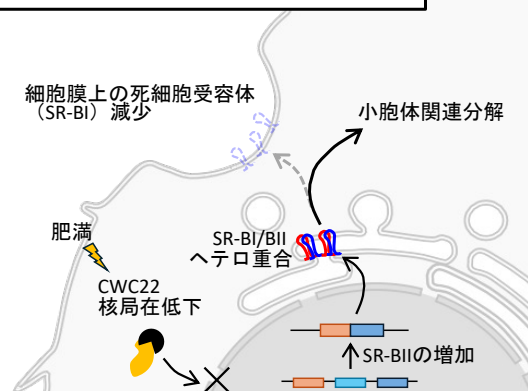
肥満により生じるスプライシング変動遺伝子は肥満後も維持されやすい

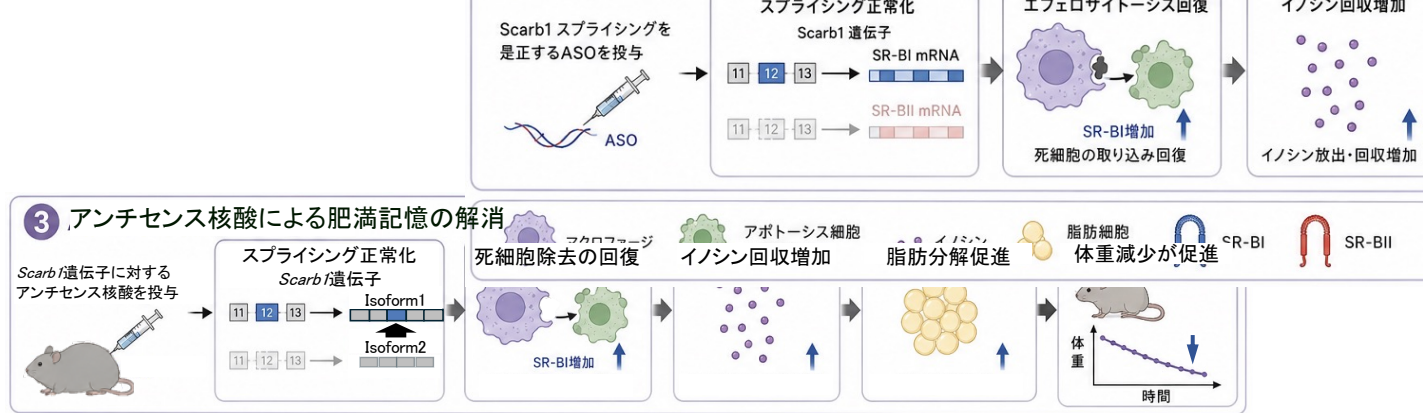


スプライシング異常が死細胞の除去と脂肪分解を妨げる

スプライシング再構成が起きていた遺伝子の中に、死細胞を細胞に取り込む受容体をつくる「*Scarb1*」がありました。この遺伝子からは、通常は「SR-BI」というタンパク質が作られますが、CWC22の機能が低下すると、別の型である「SR-BII」が多く作られるようになることが分かりました (図②参照)。SR-BIとSR-BIIが細胞内で一緒に作られると、両者が結合して異常な複合体を形成し、細胞膜に運ばれずに小胞体にとどまって分解されてしまうことが判明しました [右図参照]。その結果、細胞表面で死細胞の取り込みに働くSR-BIの量

肥満によるスプライシング再構成は死細胞受容体の機能を低下させる





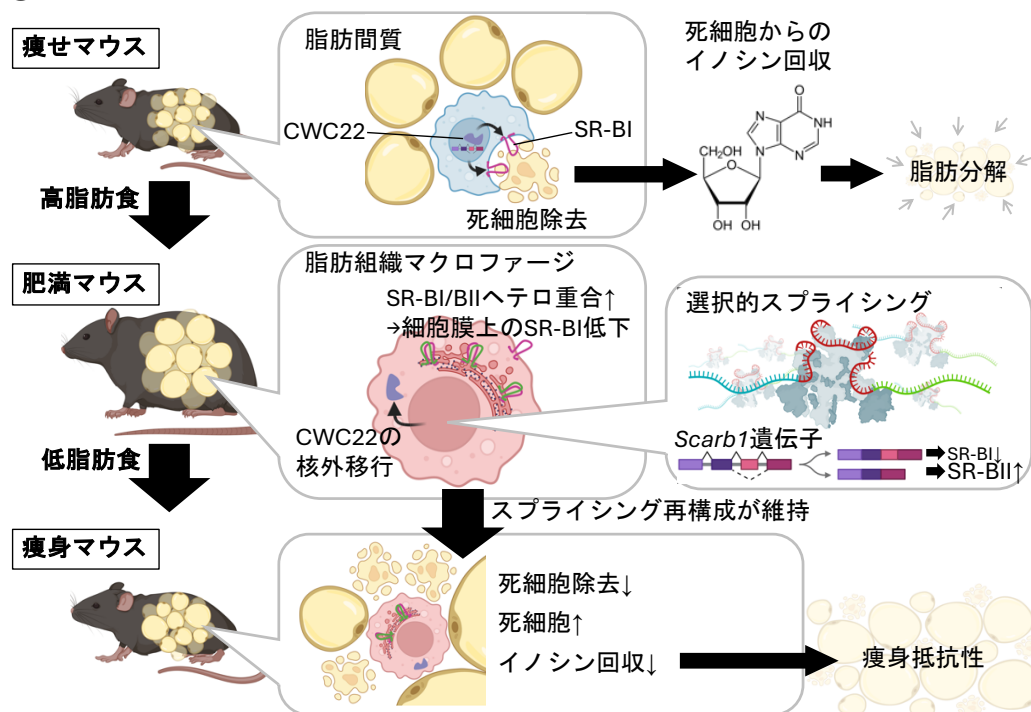
が減少し、エフェロサイトーシスの働きが低下すると考えられます。さらに、エフェロサイトーシスによって死細胞が取り込まれる際に、その中身から「イノシン」という物質が回収されることも分かりました。イノシンは脂肪分解を促す作用があることが知られています。CWC22の働きが低下したマウスでは、このイノシンの産生が減少しており、脂肪の分解が滞ることで、体重が減りにくくなっていると考えられます。そこで、Scarb1遺伝子の異常なスプライシング産物を除去する人工核酸(アンチセンス核酸)をマウスに投与したところ、SR-BIIの量が減少し、脂肪組織でのイノシン産生と脂肪分解が回復し、肥満後の体重減少が促進されました(図③参照)。

ヒトのマクロファージにも存在するスプライシング異常 ヒトの脂肪組織マクロファージでは、肥満度(BMI)が高い人ほどCWC22の働きが低下していました。さらに、ヒトの脂肪組織や血液由来のマクロファージを用いた実験でも、CWC22やSR-BIの働きを抑制するとエフェロサイトーシスとイノシン産生が低下するため、マウスと同様の仕組みが存在することを確認できました。

今後の展開

本研究により、肥満を経験したマクロファージには、遺伝子発現そのものの変化とは異なる「スプライシングの記憶」が刻まれ、これが死細胞の処理能力の低下とイノシン産生の減少を介して、肥満後の体重減少を妨げる一因となっていることが明らかになりました。これまでの肥満研究では、遺伝子の量的な変化(エピジェネティクスやトランスクリプトーム)に注目が集まっていますが、本研究は、スプライシングという特定の遺伝子のバリエーションの変化が、マクロファージの機能に大きな影響を与えることを示しました。転写全体を標的とする治療法は、免疫機能や組織修復など他の重要な生命維持機能にも広く影響を及ぼすリスクがありますが、特定のスプライシング異常のみを是正す

○本研究のサマリー



るアプローチは、副作用を抑えつつマクロファージの機能を回復させる、より精密な治療戦略となる可能性があります。今後、どのような人が肥満後に「やせにくい」体質になりやすいかを事前に見極める診断法の開発や、*SCARB1* 遺伝子をはじめとするスプライシング異常を標的とした治療法の臨床応用に向けた研究が期待されます。

用語解説

マクロファージ：体内に存在する免疫細胞の一種。異物や死んだ細胞を取り込んで処理するほか、組織の修復や炎症の調節にも関わる。

エフェロサイトシス：マクロファージなどが、アポトーシス(細胞死)を起こした細胞を取り込んで処理する働き。組織の健全な入れ替わりに重要。

選択的スプライシング：1つの遺伝子から作られる「設計図(mRNA)」の編集過程で、含める部分・除く部分の組み合わせを変えることで、複数の異なるタンパク質(アイソフォーム)を作り出す仕組み。

CWC22：mRNAのスプライシングに関わるタンパク質。エクソン結合複合体(EJC)の形成に必要な因子の一つ。

イノシン：プリン代謝の中間産物で、脂肪組織における脂肪分解を促す作用が報告されている物質。

SR-BI/SR-BII：*Scarb1* 遺伝子から作られる2種類のタンパク質(アイソフォーム)。コレステロールの取り込みや死細胞の認識に関わる受容体として機能する。

本資料の図表の一部は Biorender.com を用いて作成しました。

論文情報

掲載誌: Science Translational Medicine

題 名: Aberrant alternative splicing memorized in adipose tissue macrophages impedes efferocytosis during post-obesity weight loss

著者名: 宮崎 拓郎^{1,2,3*}、白石 慧⁴、杉浦 悠毅^{5,6}、塩沢 英輔⁷、水野 聖哉⁸、山口 碧⁹、中野 僚太¹⁰、内田 有希¹¹、吉川 輝¹¹、細沼 雅弘¹²、原口 省吾^{2,3}、森戸 大介^{2,3}、青木 武士¹³、矢持 淑子⁷、上條 翔太郎¹⁰、泉崎 雅彦¹¹、設楽 浩志⁹、武富 芳隆¹⁴、高橋 智⁸、佐竹 炎⁴

1. 昭和医科大学大学院薬学研究科生物化学分野
2. 昭和医科大学大学院医学研究科生化学分野
3. 昭和医科大学病態分子生化学研究センター
4. 公益財団法人サントリー生命科学財団
5. 京都大学大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センター マルチオミクス・プラットフォーム
6. 慶應義塾大学 ヒト生物学-微生物叢-量子計算研究センター(WPI-Bio2Q)
7. 昭和医科大学大学院医学研究科臨床病理診断学分野
8. 筑波大学生命科学動物資源センター
9. 東京都医学総合研究所 動物実験開発室 遺伝子改変動物室
10. 昭和医科大学大学院薬学研究科生理学分野
11. 昭和医科大学大学院医学研究科生体調節機能学分野
12. 昭和医科大学大学院医学研究科医科薬理学分野
13. 昭和医科大学大学院医学研究科消化器一般外科学分野

14. 東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター健康環境医工学部門
* 責任著者

DOI: 10.1126/scitranslmed.adv0221

主要な研究費

日本学術振興会科学研究費 基盤研究(B) JP22H03520

公益財団法人 鈴木謙三記念医科学応用研究財団 調査研究助成

公益財団法人 内藤記念科学振興財団 研究助成金

公益財団法人 持田記念医学薬学振興財団 研究助成金

▼本研究に関する問い合わせ先

昭和医科大学 大学院薬学研究科 生物化学分野 教授

宮崎 拓郎

TEL : 03-3784-8217

E-mail : taku@pharm.showa-u.ac.jp

▼本件リリース元

学校法人 昭和医科大学 総務部 総務課 大学広報係

TEL : 03-3784-8059

E-mail : press@ofc.showa-u.ac.jp