

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：82508

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20766

研究課題名（和文）脂質代謝を介した病原性リンパ球の機能制御及び喘息誘導メカニズムの解明

研究課題名（英文）Regulation of pathogenic lymphocyte function and asthma induction mechanism via lipid metabolism

研究代表者

中嶋 隆裕（Nakajima, Takahiro）

公益財団法人かずさDNA研究所・先端研究開発部・特任研究員

研究者番号：90910943

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では病原性Th2（Tpath2）細胞および2型自然リンパ球（ILC2）などの喘息を誘導する病原性細胞特異的な脂質代謝機構と免疫機能の解析を行い、以下に示す2つの新たな知見を明らかにした。1. De novo脂肪酸合成によるIL-5産生の制御機構：Tpath2細胞のIL-5産生にアセチルCoAカルボキシラーゼ1（ACC1）依存的なde novo脂肪酸合成と十分な解糖系の活性化の双方が必要であることが示された。2. T細胞特異的ACC1欠損マウスにおける喘息病態の抑制：ACC1 KOマウスではTpath2由来のIL-5および肺胞洗浄液中の好酸球の減少が認められ、肺炎症の減弱が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では喘息病態を誘導するのに重要な働きを担うTpath2細胞およびILC2のIL-5産生機能が脂質代謝によって制御されていることを明らかにした。IL-5は好酸球性肺炎症を誘導する重要なサイトカインであり、現在臨床では抗IL-5抗体を用いた治療が行われているが、IL-5を産生する細胞を標的とした治療は広範的な免疫抑制を誘導する薬剤以外はほとんど存在しないため、新たな治療の選択肢につながる非常に重要な発見であると考えられる。また今回の研究手法を応用することで様々な免疫細胞の脂質代謝による機能制御の解明につなげることが可能で、脂質代謝をターゲットとした自己免疫疾患やがん治療への応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：We studied the lipid metabolism mechanisms and immune functions specific to pathogenic cells that induce asthma, including pathogenic Th2 (Tpath2) cells and type 2 innate lymphocytes (ILC2), and revealed two new findings as follows.

1. Regulation mechanism of IL-5 production by de novo fatty acid synthesis in Tpath2 cells: Acetyl-CoA carboxylase 1 (ACC1)-dependent de novo fatty acid synthesis and sufficient activation of the glycolysis are both required for IL-5 production in Tpath2 cells.
2. Suppression of asthmatic pathology in T cell-specific ACC1-deficient mice: T cell specific ACC1 deficient mice showed a decrease in Tpath2-derived IL-5 and eosinophils in alveolar lavage fluid, and attenuated lung inflammation.

研究分野：免疫学

キーワード：T細胞 脂質代謝 気管支喘息 病原性T細胞 解糖系 IL-5 好酸球 ACC1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、免疫/代謝システムはそれぞれ独立した生体応答ではなく、互いにクロストークすることで生体の恒常性を維持する「イムノメタボリズム」という融合分野が確立している。代謝-免疫クロストークは、動脈硬化症や心疾患を含む1型炎症だけでなく、喘息などのアレルギー炎症にも影響を及ぼすことが報告されている。しかしながら、どの細胞種が代謝変化の影響を受け、組織中のどの代謝物によりアレルギー炎症を増悪化させているか？また、免疫細胞自体の細胞代謝は病態に影響を及ぼすのか？など未解明の点が多く残されている。

このような背景の下、これまでに申請者らは以下に示すとおり、喘息における病原性 Th2 細胞の同定や脂質代謝と免疫システムの関連などを明らかにした。

- (1) IL-33 の受容体 ST2 を高発現し、多量の IL-5 を産生する病原性 Th2 細胞 (Pathogenic Th2: Tpath2) を喘息病態における原因細胞として同定 (Endo et al *Immunity* 2015)。
- (2) 脂質合成酵素 ACC1 は炎症性 Th17 細胞分化の責任酵素と同定 (Endo et al. *Cell Rep.* 2015, 疾患を誘導する T 細胞における脂質代謝の重要性の解明)。
- (3) 肺の Tpath2 や二型自然リンパ球 (ILC2) は脂肪酸合成の律速酵素 ACC1 を高発現していることを発見 (図 1)。

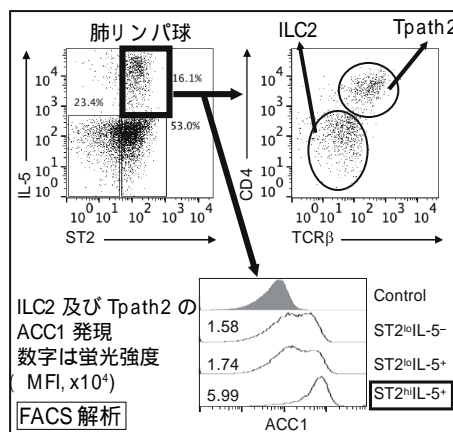


図 1. 炎症肺における IL-5 産生細胞の ACC1 発現

- (4) *De novo* 脂肪酸合成阻害 (ACC1 阻害剤 TOFA) および細胞外脂肪酸の除去により Tpath2 の炎症性サイトカイン産性能が著しく低下することを発見 (図 2)

2. 研究の目的

研究背景、およびこれまでの研究成果を基に、本研究では喘息での肺における Tpath2 および ILC2 の脂質代謝にフォーカスする。また、これら病原性細胞集団をコントロールする脂質代謝経路・代謝産物を同定し、「脂質代謝でぜんそくを制御する」ことを最終目標とする。研究期間中には以下に示す 2 つの研究項目を実施する。

- (1) 細胞特異的 ACC1 欠損マウスを用いた喘息病態への影響検証

T 細胞特異的 ACC1 欠損マウスを用いて、Tpath2 細胞の *De novo* 脂質合成が喘息病態に与える影響を検証する。ILC2 については ACC1 阻害剤や ERT-cre マウスを用いて ACC1 を薬理阻害もしくはタモキシフェン誘導性欠損を行い、同様に喘息病態に与える影響を検証する。

- (2) 肺の脂質プロファイル変化と Tpath2/ILC2 をコントロールする脂質代謝物の同定

喘息の肺組織サンプルのリピドミクス解析を行い、喘息病態特異的に誘導される脂質種を同定する。また、喘息の重症度と相関する脂質のランク付を行い機能性候補脂質の絞り込みを行う。絞り込まれた脂質種については、Tpath2/ILC2 誘導能を指標にすることで機能性脂質を精査する。また、喘息患者の末梢血についてもリピドミクス解析を行い、喘息肺で絞り込まれた脂質種との比較検討を行う。

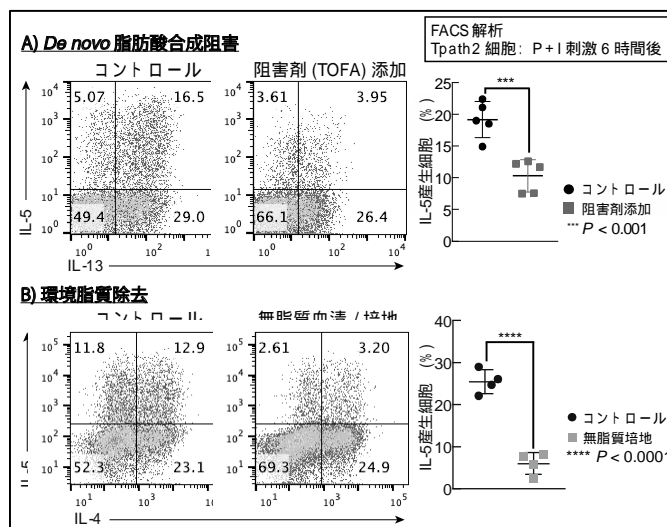


図 2. 脂肪酸合成阻害 / 環境脂質除去によるサイトカイン産生への影響

3. 研究の方法

(1) 細胞特異的 ACC1 欠損マウスを用いた喘息病態への影響検証

- ・ T細胞特異的 ACC1 欠損マウスを用いた肺喘息病態への影響
- ・ ACC1 阻害剤など脂質代謝阻害剤の投与によるマウス喘息病態への影響
- ・ タモキシフェン誘導性 ACC1 欠損マウスを用いた喘息病態への影響
- ・ 上記モデルにおける Tpath2/ILC2、および好酸球の機能解析

(2) 肺の脂質プロファイル変化と、Tpath2/ILC2 をコントロールする脂質代謝物の同定

- ・ 喘息病態モデルの肺組織のノンターゲットリポドミクス解析
- ・ in vitro での脂質の添加による Tpath2/ILC2 への影響と機能性脂質の解析
- ・ 喘息患者の末梢血のリポドミクス解析

4. 研究成果

(1) De novo 脂肪酸合成による IL-5 産生の制御機構の解明：我々は ACC1 阻害剤、T細胞特異的およびタモキシフェン誘導性 Cre リコンビナーゼシステムによって T細胞から ACC1 を抑制・ノックアウトすることでメモリー-Th2 細胞や ILC2 の分化に影響が出るかを検証した。その結果、いずれにおいても細胞の IL-5 産生が著しく抑制されることが示された。さらに細胞の代謝変化を解析した結果、

Tpath2 による IL-5 産生には

十分な量の脂肪酸に加えて解糖系の十分な活性化が必要であることを見出した (図 3)。

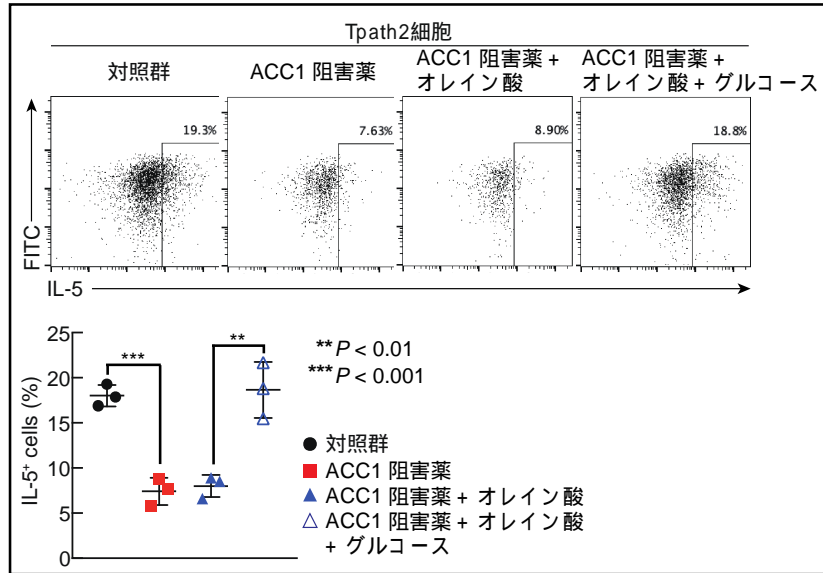


図3. 脂肪酸と解糖系による Tpath2 細胞の IL-5 産生機能制御

(2) T細胞特異的 ACC1 欠損マウスにおける喘息病態の抑制：(1)で明らかになった de novo 脂肪酸合成依存的な IL-5 産生機構が喘息病態に影響するかを T細胞特異的に ACC1 を欠損するコンディショナルノックアウトマウスを用いて検証した。IL-33/papain/OVA+Alum など様々なモデルで気道炎症を誘導した結果、いずれにおいてもコントロールに比べ ACC1 欠損群の ST2+CD4T 細胞が産生する IL-5 が減少し、肺胞洗浄液中の好酸球を含む細胞数が著しく減少した。また、肺組織の HE 染色像では 気管支周囲の炎症の減弱と炎症細胞の減少を認めた (図 4)。

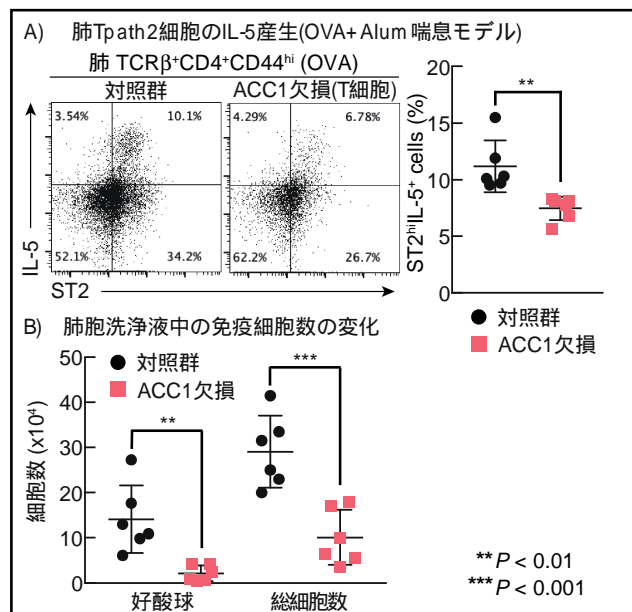


図4. T細胞特異的ACC1欠損による肺好酸球炎症の減弱

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Endo Yusuke, Kanno Toshio, Nakajima Takahiro	4. 巻 34
2. 論文標題 Fatty acid metabolism in T-cell function and differentiation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 579 ~ 587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxac025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanno Toshio, Miyako Keisuke, Nakajima Takahiro, Yokoyama Satoru, Sasamoto Shigemi, Asou Hikari K., Ohara Osamu, Nakayama Toshinori, Endo Yusuke	4. 巻 13
2. 論文標題 SCD2-mediated cooperative activation of IRF3-IRF9 regulatory circuit controls type I interferon transcriptome in CD4+ T cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.904875	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanno Toshio, Konno Ryo, Miyako Keisuke, Nakajima Takahiro, Yokoyama Satoru, Sasamoto Shigemi, Asou Hikari K, Ohzeki Junichiro, Kawashima Yusuke, Hasegawa Yoshinori, Ohara Osamu, Endo Yusuke	4. 巻 30
2. 論文標題 Characterization of proteogenomic signatures of differentiation of CD4+ T cell subsets	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 DNA Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/dnares/dsac054	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanno Toshio, Nakajima Takahiro, Miyako Keisuke, Endo Yusuke	4. 巻 245
2. 論文標題 Lipid metabolism in Th17 cell function	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pharmacology & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 108411 ~ 108411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pharmthera.2023.108411	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakajima Takahiro, Kanno Toshio, Yokoyama Satoru, Sasamoto Shigemi, Asou Hikari K., Tumes Damon J., Ohara Osamu, Nakayama Toshinori, Endo Yusuke	4. 巻 218
2. 論文標題 ACC1-expressing pathogenic T helper 2 cell populations facilitate lung and skin inflammation in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20210639	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanno Toshio, Nakajima Takahiro, Kawashima Yusuke, Yokoyama Satoru, Asou Hikari K., Sasamoto Shigemi, Hayashizaki Koji, Kinjo Yuki, Ohara Osamu, Nakayama Toshinori, Endo Yusuke	4. 巻 37
2. 論文標題 Acsbg1-dependent mitochondrial fitness is a metabolic checkpoint for tissue Treg cell homeostasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109921 ~ 109921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109921	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Takahiro Nakajima, Toshio Kanno, Toshinori Nakayama, Yusuke Endo
2. 発表標題 ACC1-expressing pathogenic T helper 2 cell populations facilitate lung and skin inflammation
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中嶋隆裕
2. 発表標題 De novo脂肪酸合成による病原性T細胞の機能制御機構
3. 学会等名 第30回東京免疫フォーラム
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	遠藤 裕介 (Endo Yusuke)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------