

令和元年6月21日現在

機関番号：82508

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H06224

研究課題名(和文)肥満環境における喘息病態増悪化メカニズムの解明から治療法開発の基盤構築

研究課題名(英文)Elucidation of the mechanism of asthma condition deterioration in the obese environment and the establish of treatment development

研究代表者

遠藤 裕介(Endo, Yusuke)

公益財団法人かずさDNA研究所・先端研究開発部・室長

研究者番号：80612192

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、病源性Th2(Tpath2)細胞および二型自然リンパ球(ILC2)に焦点をあて、肥満誘導性喘息の発症・慢性化メカニズムを正確に理解することを目的とした。研究期間内に以下の内容を明らかにした。1. 肥満環境における喘息病態の悪化が認められた。2. 肥満環境の肺組織におけるTpath2細胞の増加が認められた。また、ILC3についても増加が検出された。3. Tpath2、およびILC2の機能獲得には内在性の脂肪酸合成だけでなく環境からの脂肪酸の取り込みが重要であることが示された。4. Tpath2、もしくはILC2の脂質代謝を阻害することで、肥満誘導性の喘息病態が改善された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果より、Tpath2やILC2など生体に有害となる細胞の特殊な「脂肪酸代謝」という観点から喘息の発症・慢性化メカニズムにアプローチすることで、脂肪酸もしくはその合成経路をターゲットとした治療法開発が可能となる。具体的には、ACC1や特定の脂肪酸代謝経路をターゲットとした創薬や脂肪酸自体の食習慣によって肥満誘導性喘息を改善する基盤の構築が可能となるのである。また、本研究の成果は、肥満誘導性の喘息治療に留まらず、他の慢性アレルギー疾患の誘導・慢性化メカニズムの解明・新規診断ツール・治療法の足がかりとなり、肥満誘導性の慢性炎症疾患の解明に大きく貢献できる。

研究成果の概要(英文)：This study focused on pathogenic Th2 (Tpath2) cells and group 2 innate cells (ILC2), and aimed to understand the mechanism of onset and chronicity of obesity-induced asthma. The following contents were clarified within the research period. 1. The aggravated asthmatic condition in obese environment was observed. 2. An increase in Tpath2 cells was observed in lung tissue in an obese environment. An increase was also detected for ILC3. 3. It was shown that not only endogenous fatty acid synthesis but also the uptake of fatty acid from the environment is important for the functional acquisition of Tpath2 and ILC2. 4. Obesity-induced asthma was improved by inhibiting lipid metabolism of Tpath2 or ILC2.

研究分野：免疫学

キーワード：肥満 喘息 Tpath2 ILC2 ACC1 脂質代謝

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

現在世界では 2 億人、日本では人口の約 5%が喘息に罹患している。臨床の現場ではステロイド吸入薬や気管支拡張剤が主に用いられているが、ステロイドの長期服用による副作用リスクや年間約 3,500 億円の医療費等経済的負担が大きい為、喘息要因の早期解明が望まれている。

喘息は遺伝子要因・出生順位・幼児期の感染といった複合的要因の他、肥満もリスク要因であることが近年明らかになりつつある。実際に BMI と肺組織中の好酸球数の相関や、肥満・脂質異常症の患者で喘息を併発する事例が認められている。しかし肥満によりどの細胞集団が、どういったメカニズムで喘息に対するリスクを上げているかについては未だ不明な点が多い。

同様に、この 30 年間 CD4 T 細胞のエフェクター機能分化 (Th1・Th2・Th17 細胞) に関する数多くの研究でアレルギー・がん・免疫疾患の発症における Th 細胞の役割について論じられてきたが、どの細胞亜集団が生体にとって有害となり、疾患の原因となっているかについては不明であった。

こうした背景の中、我々は記憶 Th2 細胞の中でも特に IL-5 を高産生する細胞集団が喘息の病態を引き起こす病原性記憶 Th2 細胞であると同定し、「Pathogenic Th2 (Tpath2)」と命名した。同時期に、アメリカのグループは IL-5 を高産生する記憶 Th2 細胞が慢性皮膚炎の原因細胞であることを見出している (Islam et al. *Nat Immunol.* 2011)。

以上の結果より、Tpath2 が病態慢性化を引き起こす原因細胞の一つであると想定される。Tpath2 はまた、非常に強い炎症誘導能を持つ IL-33 の受容体、ST2 を高発現しており、IL-33-ST2 シグナル経路が Tpath2 の形成に必須であることも明らかとなっている。

2. 研究の目的

学術的背景及びこれまでの研究結果を基に、本研究は肥満誘導性喘息の発症および慢性化機序を正確に理解し、疾患の予防法・新規診断ツール・治療法の足がかりを構築することを目的とする。研究期間内には、肥満環境での Tpath2 と ILC2 の形成能及び病態発症における役割を解明するため、以下の 3 点に焦点を当てた実験を行う。

1. 肥満による Tpath2、ILC2 の誘導及び喘息への影響についての解析

Tpath2 や ILC2 が肥満の影響をどのように受け、喘息病態悪化に影響を及ぼしているかを明確にする。

2. Tpath2 および ILC2 誘導性喘息における脂肪酸合成酵素 ACC1 の役割解析

Tpath2 や ILC2 形成・機能における ACC1 の役割、Tpath2 および ILC2 依存的喘息反応の分子機構の解明につながると考える。

3. Tpath2 および ILC2 の形成・機能獲得に必須の脂肪酸の同定

予備実験結果より、Tpath2 や ILC2 では脂肪酸代謝が過多になっているため、脂肪酸が Tpath2 や ILC2 の形成に大きく関わっていることが推測される。Tpath2 や ILC2 の形成に必須の脂肪酸を同定することで、どの脂肪酸が肥満誘導性の喘息病態を引き起こす悪玉として働くのか明らかにすることが出来ると考える。

3. 研究の方法

1. 肥満による病原性 Th2 細胞 (Tpath2) /ILC2 の誘導及び喘息への影響についての解析

1-1. 肥満マウスを用いた Tpath2/ILC2 の形成・機能解析

1-2. Tpath2/ILC2 欠損による肥満誘導性喘息への影響

1-3. 肥満患者末梢血単核球中の Tpath2/ILC2 の形成・機能解析

2. Tpath2 および ILC2 誘導性喘息における脂肪酸合成酵素 ACC1 の役割解析

2-1. ACC1 欠損マウスを用いた Tpath2/ILC2 の形成・機能解析

2-2. ACC1 トランスジェニックマウスを用いた Tpath2/ILC2 の形成・機能解析

2-3. ACC1 欠損マウスを用いた Tpath2/ILC2 誘導性喘息応答への影響

2-4. 肥満患者末梢血中の単核球の ACC1 発現レベルおよび Tpath2/ILC2 の数・機能との相関解析

3. Tpath2 および ILC2 の形成・機能獲得に必須の脂肪酸の同定

3-1. Tpath2/ILC2 の形成・機能における特定の脂肪酸同定

3-2. 特定の高脂肪酸食による Tpath2/ILC2 の形成・機能変化および喘息応答への影響

3-3. 肥満患者の血清中脂肪酸の解析および Tpath2/ILC2 誘導

4. 研究成果

1. 肥満誘導性喘息における Tpath2 の作用解析：

これまでの研究実績により、肥満病態において ST2^{hi} Tpath2 細胞が 3 倍程度に増加していることが明らかとなっている。喘息病態において Tpath2 細胞の作用について検討するため IL-33 依存的な病態モデルを用いて解析を行った。コントロールマウスと比較して Tpath2 細胞が多く存在している肥満マウスでは優位に喘息病態が悪化していることが明らかとなった。また、興味深いことに IL-5 によって誘導される好酸球だけでなく好中球の数も著しく増加していることが示された。

2. Tpath2/ILC2 の形成・機能に必須の脂肪酸もしくは脂質代謝物の同定：

前年度までの研究実績により ACC1 欠損マウスでは Tpath2 細胞および ILC2 細胞の形成能が著しく低下していることを見出している。これまでに当研究室で確立した脂肪酸添加培養システムを用いてどの脂肪酸代謝物が Tpath2 細胞・ILC2 細胞形成に不可欠であるか明らかにする目的で検討を行ったところ脂肪酸 X の添加により、ACC1 欠損 Tpat2 細胞・ILC2 細胞の形成が回復することが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 22 件)

英語論文

- 1) Tumes, D., Hirahara, K., Papadopoulos, M., Shinoda, K., Onodera, A., Kumagai, J., Yip, K. H., Pant, H., Kokubo, K., Kiuchi, M., Aoki, A., Obata-Ninomiya, K., Tokoyoda, K., **Endo, Y.**, Kimura, M. Y., and Nakayama, T.: Ezh2 controls development of natural killer T cells that cause spontaneous asthma-like pathology. *J. Allergy Clin. Immunol.* *in press*
- 2) **Endo Y.**, Onodera A, Ninomiya-Obata K, Nasu R, Asou HK, Ito T, Yamamoto T, Kanno T, Nakajima T, Ishiwata K, Kanuka H, Tumes DJ, and Nakayama T. ACC1 determines memory potential of individual CD4⁺ T cells by regulating de novo fatty acid biosynthesis. *Nat. Metabolism.* 1:261-275 (2019)
- 3) Yamamoto T*, **Endo Y***, Onodera A, Hirahara K, Asou HK, Nakajima T, Kanno T, Ouchi Y, Uematsu S, Nishimasu H, Nureki O, Damon DJ, Shimojo N, and Nakayama T. DUSP10 constrains innate IL-33-mediated cytokine production in ST2^{hi} memory-type pathogenic Th2 cells. (*these authors contributed equally to this work) *Nat. Commun.* 9:4231 (2018).
- 4) Obata-Ninomiya, K., Ishiwata, K., Nakano, H., **Endo, Y.**, Ichikawa, T., Onodera, A., Hirahara, K., Okamoto, Y., Kanuka, H., and Nakayama, T.: CXCR6⁺ST2⁺ memory Th2 cells induced the expression of major basic protein in eosinophils to reduce the fecundity of helminth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115:E9849-E9858 (2018).
- 5) Hirahara, K., Shinoda, K., **Endo, Y.**, Ichikawa, T., and Nakayama, T.: Maintenance of memory-type pathogenic Th2 cells in the pathophysiology of chronic inflammation. *Inflammation and Regeneration* 38:10 (2018).
- 6) Tumes DJ, Papadopoulos M, **Endo Y.**, Onodera A, Hirahara K, and Nakayama T. Epigenetic regulation of T helper cell differentiation, memory and plasticity in allergic asthma. *Immunol. Rev.* 278:8-19 (2017).
- 7) **Endo Y.**, Yokote K, and Nakayama T. The obesity-related pathology and Th17 cells. *Cell. Mol. Life Sci.* 74:1231-1245 (2017).

- 8) Nakayama T, Hirahara K, Onodera A, **Endo Y**, Hosokawa H, Shinoda K, Tumes DJ, Okamoto Y. Th2 cells in health and disease. *Annu Rev Immunol*. 2016 Nov 28, Doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052350 (2017).
- 9) Angela M*, **Endo Y***, Asou HK, Yamamoto T, Tumes DJ, Tokuyama H, Yokote K, and Nakayama T. Fatty acid metabolic reprogramming via mTOR-mediated inductions of PPAR γ directs early activation of T cells. (*these authors contributed equally to this work) *Nat. Commun.* 7:13683 (2016).
- 10) Hosokawa H, Tanaka T, **Endo Y**, Kato M, Shinoda K, Suzuki A, Motohashi S, Matsumoto M, Nakayama KI, and Nakayama T. Akt1-mediated Gata3 phosphorylation controls the repression of IFN γ in memory-type Th2 cells. *Nat. Commun.* 7:11289 (2016).

邦文業績

1. 遠藤裕介 脂肪酸を基軸とする「代謝-免疫-疾患」スパイラルの分子機構解明 医学のあゆみ 印刷中
2. 遠藤裕介、中山俊憲 脂肪酸代謝による T 細胞分化のユニークな制御 炎症と免疫 27(1):14-18 (2019・1)
3. 遠藤裕介、中山俊憲 リポクオリティを基軸とした T 細胞分化システムの新展開 実験医学増刊「脂質クオリティ」36(10):153-159 (2018・6)
4. 遠藤裕介 肥満症における T 細胞免疫系の変化 メディカルプラクティス 35(2):265-267 (2018・2)
5. 遠藤裕介、中山俊憲 肥満と Th17 細胞の分化 臨床免疫・アレルギー科 65(2):127-132 (2017・2)
6. 遠藤裕介、中山俊憲 病原性記憶 Th2 細胞と慢性アレルギー-疾患 アレルギー 65(9):1182-1186 (2016・11)
7. 遠藤裕介、中山俊憲 病原性記憶 Th2 細胞と慢性アレルギー-疾患 臨床免疫・アレルギー科 65(6):550-556 (2016・6)
8. 遠藤裕介、中山俊憲 肥満病態における脂肪酸代謝酵素 ACC1 による Th17 細胞分化制御機構の解明 医学のあゆみ 257(9):942-944 (2016・5)
9. 遠藤裕介、中山俊憲 肥満による自己免疫疾患発症リスクを上げる脂肪酸代謝酵素 ACC1 を介した Th17 細胞分化制御機構の解明 257(6):687-692 (2016・5)
10. 山本健、遠藤裕介、中山俊憲 自然免疫 アレルギー 65(1):1-10 (2016・2)
11. 遠藤裕介、中山俊憲 サイトカイン IL-33 による病原性記憶 2 型ヘルパー-T (Th2) 細胞の誘導 臨床免疫・アレルギー科 64(3):275-280 (2015・9)
12. 遠藤裕介、中山俊憲 IL-33/ST2-p38 シグナル経路による病原性記憶 Th2 細胞の誘導 臨床免疫・アレルギー科 63(6):514-519 (2015・6)

[学会発表] (計 18 件)

学会発表
招待講演

【国内招待講演】

1. 遠藤裕介 肥満環境で誘導される Th17 細胞分化における脂肪酸代謝のユニークな役割の解明 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (第 40 回日本分子生物学会年会、第 90 回日本生化学会大会)、2017 年 12 月 9 日、神戸、兵庫 (O)
2. 遠藤裕介 肥満環境において脂肪酸代謝酵素 ACC1 が制御する Th17 細胞分化機構の解明 第 9 回 Symphony、2016 年 9 月 18-19 日、ホテルメトロポリタンエドモント飯田橋 (東京都千代田区) (O)
3. 遠藤裕介 病原性記憶 Th2 細胞と慢性気道炎症制御 協和発酵キリン株式会社サイエンティフィックセミナー、2016 年 6 月 7 日、三島、静岡 (O)
4. 遠藤裕介、中山俊憲 Obesity drives Th17 cell differentiation by inducing lipid metabolic kinase, ACC1. 第 25 回東京免疫フォーラム、2016 年 3 月 1 日、東京大学医科学研究所附属病院 (東京都港区) (O)
5. 遠藤裕介 肥満環境における脂肪酸代謝酵素 ACC1 による Th17 細胞分化制御機構の解明 ちば内分泌・免疫疾患カンファレンス 2015、2015 年 7 月 27 日、千葉 (O)
6. 遠藤裕介、中山俊憲 The IL-33-p38 axis confers memory Th2 cell pathogenicity in the airway. 第 24 回東京免疫フォーラム、2015 年 2 月 25 日、東京大学医科学研究所附属病院 (東京都港区) (O)

【海外招待講演】

1. Endo, Y.: Elucidation of the role of fatty acid metabolism in Th cell differentiation under obese conditions. AAI Annual Meeting Immunology, May 12-16, 2017, Washington DC (USA). (O)
2. Endo, Y.: Elucidation of the role of fatty acid metabolism in Th cell differentiation under obese conditions. Leibniz-AMED Workshop on Chronic Inflammation, Infection and Healthy Aging, Sep 8-11, 2017, Ettal (Germany). (O)
3. Endo, Y.: Pathogenic memory type Th2 cells in allergic inflammation. DRFZ Seminar, 2015 Dec 15, Berlin (Germany). (O)
4. Endo, Y., and Nakayama, T.: Obesity drives Th17 cell differentiation by inducing the lipid metabolic kinase, ACC1. The 4th CSI/JSI/KAI Joint Symposium on Immunology, Sep 19-21, 2015, Suzhou (China) (9/20). (O)

学会講演

【国内学会講演】

1. Nakayama, T., Endo, Y., Shinoda, K., and Hirahara, K.: Memory type pathogenic Th2 (Tpath2) cells in airway inflammation. 7th International Workshop of Kyoto T Cell Conference, Mar 13-17, 2017, Kyoto (Japan). (O) 3/16.
2. Endo, Y., and Nakayama, T.: Elucidation of the role of fatty acid metabolism in Th17 cell differentiation under obese conditions. 7th International Workshop of Kyoto T Cell Conference, Mar 13-17, 2017, Kyoto (Japan). (P) 3/16.
3. Endo, Y., Yamamoto, T., Tumes, D. J., and Nakayama, T.: Fatty acid metabolic reprogramming via mTOR-mediated induction of PPAR α directs early activation of T cells. 第 45 回日本免疫学会総会・学術集会 2016 年 12 月 5-7 日、(沖縄県宜野湾市) (O) 12/7
4. 遠藤裕介、中山俊憲: Obesity drives Th17 cell differentiation by inducing the carboxylase ACC1 and fatty acid biosynthesis. 第 39 回日本分子生物学会学術集会、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日、横浜(P)
5. 遠藤裕介、中山俊憲: Obesity drives Th17 cell differentiation by inducing the lipid metabolic kinase, ACC1. 第 44 回日本免疫学会学術集会、2015 年 11 月 18 日、札幌(O)
6. 遠藤裕介、平原潔、飯沼智久、篠田健太、山本陸三朗、本橋新一郎、大保木啓介、中江進、斎藤博久、岡本美孝、中山俊憲 The IL-33/ST2-p38 axis confers memory Th2 cell pathogenicity in the airway. ミニシンポジウム 第 64 回日本アレルギー学会学術大会 2015 年 5 月 26-28 日、東京(O)

【国際学会講演】

1. Endo, Y., and Nakayama, T.: Obesity drives Th17 cell differentiation by inducing the lipid metabolic kinase, ACC1. Keystone symposia, Immunometabolism in immune function and inflammatory disease, 21-25 Feb, 2016, Banff, Alberta, Canada (P)
2. Endo, Y., and Nakayama, T.: Obesity drives Th17 cell differentiation by inducing the lipid metabolic kinase, ACC1. 3rd International Conference on Immunometabolism: Molecular and Cellular Immunology of Metabolism. September 24-29, 2015, Chania, Greece (O)

〔図書〕 (計 2 件)

図書

- 1) **Endo Y**, Hirahara K, Shinoda K, Iinuma T, Yamamoto H, Motohashi S, Okamoto Y, and Nakayama T. Human and mouse memory-type pathogenic Th2 (Tpath2) cells in airway inflammation “Chronic Inflammation: Elucidation and Control of the Mechanisms” Springer, 1 (2016) .
- 2) 遠藤裕介、山本健、中山俊憲「病原性 Th2 細胞からみたアレルギーマーチの基盤となる分子機構」『アレルギーマーチを断つ～ガイドライン準拠による拡大予防～』 51-59 (2016).

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kazusa.or.jp/laboratories/advanced-department/omics-lab/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名 :

ローマ字氏名 :

所属研究機関名 :

部局名 :

職名 :

研究者番号 (8 桁) :

(2) 研究協力者

研究協力者氏名 : 中山 俊憲

ローマ字氏名 : NAKAYAMA TOSHINORI

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。