

令和 2 年 7 月 29 日

愛 媛 大 学

## 体内の免疫反応に T 細胞の糖代謝が必須であることを証明

～新しい慢性炎症疾患治療薬や免疫抑制薬の開発、サイトカインストームの抑制に期待～

愛媛大学大学院医学系研究科の山下政克（やました まさかつ）教授らの研究グループは、生体で免疫反応が起きるためには、T 細胞<sup>注1</sup>の中での糖代謝が活性化することが必須であることを証明しました。

これまでに、細胞レベルでは、T 細胞の活性化に伴って糖代謝（グルコースの消費）が増加することや、糖代謝の増加が、T 細胞が機能を発揮するために必要であることが示されてきました。しかし、体内の免疫反応において本当に T 細胞の糖代謝が必要なのかどうかは十分に証明されてはいませんでした。山下教授らの今回の研究では、解糖系<sup>注2</sup>酵素の一つホスホグリセリン酸ムターゼ 1 (Pgam1) が T 細胞でないマウスを作製し、感染免疫応答、慢性炎症疾患の発症について解析しました。その結果、T 細胞で Pgam1 がいない、つまり糖代謝が十分に行えないことで、感染免疫応答、慢性炎症疾患の発症が著しく低下することが分かりました。今回の研究によって、生体内の免疫反応には T 細胞の糖代謝が必須であることが明らかとなりました。

今回の研究成果は、新しい慢性炎症<sup>注3</sup>疾患（自己免疫疾患、アレルギー、生活習慣病など）の治療薬や免疫抑制薬（免疫を抑えて移植時の拒絶を緩和する薬）の開発、免疫細胞の暴走で引き起こされるサイトカインストーム<sup>注4</sup>の抑制法の確立につながることを期待されます。

本研究成果は、英国科学誌「*Communications Biology*」に掲載され、オンライン版で公開されました（令和 2 年 7 月 24 日（日本時間））。

つきましては、是非、取材くださいますようお願いいたします。

記

掲載誌： *Communications Biology*

DOI: 10.1038/s42003-020-01122-w

論文目録： **T cell-specific deletion of Pgam1 reveals a critical role for glycolysis in T cell responses**

（和文）T 細胞依存的な免疫応答の活性化には Pgam1 を介した解糖が必須である

主な共同研究者：

愛媛大学大学院医学系研究科 免疫学・感染防御学講座 教授 山下 政克、同講座 特任講師 桑原 誠

眼科学講座 教授 白石 敦、同講座 大学院生 鳥山 浩二

京都大学医学部附属病院 准教授 近藤 祥司

慶應義塾大学先端生命科学研究所 教授 曾我 朋義

本件に関する問い合わせ先

愛媛大学大学院医学系研究科

教授 山下 政克

TEL/FAX : 089-960-5274/5275

Mail : yamamasa@m.ehime-u.ac.jp

※送付資料 3 枚（本紙を含む）

## <研究の背景と経緯>

免疫系は、健康を維持するために必須の生体機能であり、その不具合は、がん、慢性感染症や自己免疫疾患などの慢性炎症疾患発症につながります。最近では、新型コロナウイルス感染によって引き起こされる免疫系の暴走（サイトカインストーム）が、症状の悪化を誘発することが知られています。免疫系は、血液中を流れる様々な細胞が関与して成り立っていますが、リンパ球の一種である T 細胞は、特に重要な働きを担っています。T 細胞は、体内の異物（ウイルスなどの病原体、がん細胞、花粉など）を認識して活性化し、直接、または、免疫系（他の免疫細胞）を指揮することで異物を排除しています。細胞を用いた研究で、T 細胞が活性化するためには、グルコース（ブドウ糖）やアミノ酸、脂肪酸など様々な栄養素を取り込み、それらを代謝（分解）してエネルギーを生み出すことが必要であることが報告されていました（図 1）。特に、T 細胞の活性化に伴って増加する糖代謝の重要性は、様々な研究から示唆されていました。しかし、体内で誘導される実際の免疫反応に、T 細胞の糖代謝が本当に必要なのかについては、はっきりと証明できていませんでした。

今回、山下教授を中心とした研究グループは、異物の侵入に伴う T 細胞の糖代謝が、体内での免疫反応に必須であるかどうかを明らかにすることを目的に研究を行いました。

## <研究の内容>

研究グループは、細胞の中で糖代謝を動かす解糖系酵素の一つであるホスホグリセリン酸ムターゼ 1（Pgaml）が T 細胞でないマウスを作製して解析を行いました。

その結果、以下のことが初めて明らかになりました。

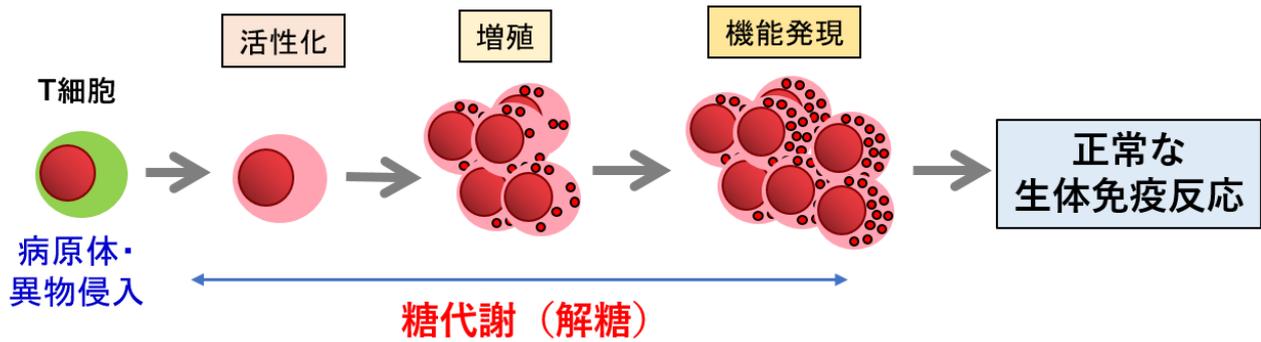
- Pgaml がいない T 細胞は、糖代謝が著しく低下し、生体内で機能がうまく発揮できない
- T 細胞の糖代謝は、体内での正常な感染免疫応答に必要である
- T 細胞の糖代謝を低下させることで、過剰な免疫反応が原因となる慢性炎症疾患（今回は、自己免疫疾患や喘息モデル）の症状が改善する
- T 細胞が持続的に糖代謝を行うためには、アミノ酸の一種、グルタミンが必要である

## <まとめ・今後の展望>

今回の研究成果により、

- 1) T 細胞の糖代謝が正常な免疫応答に必要であること、
- 2) T 細胞の糖代謝制限が自己免疫疾患やアレルギーの治療につながること、
- 3) 糖代謝を抑制できる物質が過剰な免疫反応を抑える免疫抑制薬の候補となりうることなどが示されました。

今回の研究成果は、新しい慢性炎症疾患（自己免疫疾患、アレルギー、生活習慣病など）の治療薬や免疫を抑えて移植時の拒絶を緩和する薬の開発、免疫細胞の暴走で引き起こされるサイトカインストームの抑制法の確立につながることを期待されます。



過剰：慢性炎症、サイトカインストーム  
 不足：免疫不全、易感染性、発がん促進

図1. T細胞の活性化・機能発現と糖代謝

【補足説明】

注1) 白血球のうちリンパ球と呼ばれる細胞の一種。免疫反応において中心的な役割を担う。他の免疫細胞に指令を出すヘルパーT細胞と、感染細胞やガン細胞を殺すキラーT細胞に大別される。

注2) 生体内の酵素反応経路の一つ。グルコース（ブドウ糖）に含まれるエネルギーを生物が使いやすい形態に代謝していく酵素反応経路（図2）。

注3) 慢性炎症とは、炎症反応が長期間持続して、生体組織の機能や構造に異常が生じること。慢性炎症が原因となって引き起こされる自己免疫疾患、生活習慣病、アレルギー、がんなどを総称して慢性炎症疾患と呼ぶ。

注4) サイトカインは、免疫細胞から分泌される生理活性を持つタンパク質の総称。通常は、正常な免疫反応を行うために必要なタンパク質であるが、過剰に分泌されると臓器を傷害し、多臓器不全の原因となる。サイトカインストームとは、サイトカインの分泌が制御不能となり過剰に分泌される現象のことをいう。

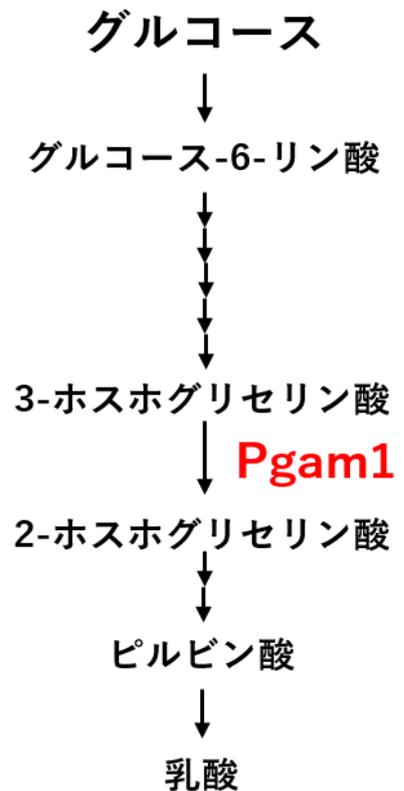


図2. 解糖系（酵素反応）の概略