



ぜんそくの新たな治療法の鍵となる代謝酵素の発見

～重症アレルギー疾患が収束するメカニズムを解明～

本研究成果のポイント

- 重症アレルギー疾患であるぜんそくは、息切れ・呼吸困難を引き起こし、患者さんの QOL を著しく低下させますが、その収束メカニズムは不明でした。
- 本研究グループは、肺の組織制御性 T 細胞 (Treg) が炎症細胞よりも遅れて増え、病原性の高い細胞集団を抑制することで肺炎を収束させることを発見しました。
- RNA とタンパク質を網羅的に定量するマルチオミックス解析技術を用いて、肺 Treg 特異的な脂質代謝酵素 **Acsbg1** を同定しました。
- ぜんそくを収束させる創薬ターゲットが広がったことで、難治性の肺組織炎症において有効な治療法を確立することが期待されます。

かずさ DNA 研究所オミックス医科学研究室の遠藤 裕介 室長の研究グループは、東京慈恵会医科大学細菌学講座の金城 雄樹 教授の研究グループ、千葉大学の中山 俊憲 教授の研究グループと共同で、これまで不明とされていたぜんそくが収束するメカニズムを明らかにしました。

ぜんそくの治療は、現在、吸入ステロイド (注 1) による対症療法が一般的で、未だに根治治療法は開発されていません。そのため、一旦発症すると慢性化することが多く、治療が長期にわたり、患者の肉体的、精神的、経済的負担が極めて大きいことから、現代医学が解決すべき大きな課題のひとつとなっています。本研究グループは、RNA シークエンス解析 (注 2) や高精度プロテオーム解析 (注 3) を応用したマルチオミックス解析技術 (注 4) を駆使することで、Acsbg1 という脂質代謝酵素が肺組織制御性 T 細胞 (Treg) (注 5) で特異的に発現し、ぜんそく病態の炎症収束に作用していることを発見しました。Acsbg1 遺伝子を欠損したマウスではぜんそくの病態が改善せず、長期にわたって好酸球性 (注 6) の炎症が起き続けることがわかりました。以上のことから、肺組織 Treg の Acsbg1 を人為的にコントロールすることがぜんそくを収束させる根治治療につながると期待されます。今回の研究成果により、難治性のぜんそく治療のための有効な創薬ターゲットが広がりました。

本研究の成果は、11月9日の0時(日本時間)に英科学誌 Cell Reports 誌に掲載されます。

論文タイトル: “Acsbg1 dependent mitochondrial fitness is a metabolic checkpoint for tissue Treg cell homeostasis” (Acsbg1 に依存したミトコンドリア代謝適応は組織 Treg 細胞の恒常性を司る代謝チェックポイントである。)

研究グループ

- ・かずさDNA 研究所 先端研究開発部 オミックス医科学研究室 遠藤 裕介 室長
- ・千葉大学大学院医学研究院免疫発生学教室 中山 俊憲 教授
- ・東京慈恵会医科大学細菌学講座 金城 雄樹 教授

報道機関からのお問い合わせ窓口

かずさDNA 研究所 広報・研究推進グループ

電話 0438-52-3930

メール kdri-kouhou@kazusa.or.jp

学校法人慈恵大学 経営企画部 広報課

電話 03-5400-1280

メール koho@jikei.ac.jp

同時発表: 文部科学省記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、千葉県政記者会、千葉民間放送テレビ記者クラブ、木更津記者クラブ

研究の詳細

【研究の背景と経緯】

アレルギー疾患は日本において国民の2人に1人が罹患しており、いわゆる国民病として位置づけられています。代表的アレルギー疾患であるぜんそくは、下気道の頻発性気道狭窄(きょうさく)や喘鳴(ぜいめい)などの症状で特徴づけられる慢性炎症疾患であり、世界ではおよそ2億人が罹患していると報告されています。しかし、その治療は対症療法がほとんどで、いまだに根治治療法は開発されていません。そのため治療が長期にわたり、患者の肉体的、精神的、経済的負担が極めて大きいことから、現代医学が解決すべき大きな課題のひとつとなっています。

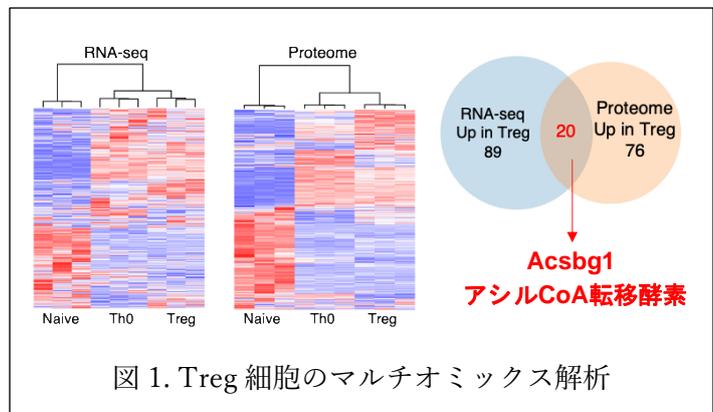
これまでの研究から、ぜんそくの慢性化および重症化には、ハウスダスト、花粉、カビなどの原因物質(アレルゲン)(注7)を記憶し、アレルギーを誘導する病原性記憶T細胞(注8)が関わるということがわかっています。中でも、2型の病原性記憶T細胞が炎症を起こした組織で増えており、これがIL-5というサイトカイン(注9)を放出して、炎症性白血球である好酸球が組織に浸潤するのを誘導します。2型病原性記憶T細胞による好酸球の誘導は、アトピーなど他の慢性アレルギー疾患でもみられることがわかっています。

一方で、ぜんそくなどの慢性アレルギー性炎症は収束していくことがあります。しかし、その収束のメカニズムは、現象の複雑さや解析自体に長い時間がかかるなどの理由から研究が進んでおらず、長年不明のままでした。そこで、気管支ぜんそくの炎症が収束する分子メカニズムを研究しました。

【研究の内容】

以前の研究で、傷ついた組織から放出される炎症性のサイトカインであるIL-33の受容体IL-33R(ST2)が、2型病原性記憶T細胞だけでなく、逆に肺組織で炎症を抑える働きをする制御性T細胞(Treg)でも強く発現していることがわかっていました。そこで、肺組織に常在する制御性T細胞がぜんそくを収束させているという仮説を立て、IL-33誘導性のぜんそくモデルマウスを使って解析しました。IL-33の刺激に応じて肺組織

の制御性T細胞の数は著しく増加し、その際、制御性T細胞はまわりから脂肪酸を積極的に取り込んでいました。この結果から、炎症収束における脂肪酸代謝の関係性が示唆されたので、次世代シーケンサーと高精度質量分析機器(プロテオーム)を用いたオミックス解析(図1)を行い、肺組織の制御性T細胞で特異的な発現をしている、Acsbg1という脂肪酸代謝酵素をみいだしました。



そこで、CRISPR/Cas9 によるゲノム編集技術(注 10)を用いて Acsbg1 をなくすと、肺組織の制御性 T 細胞でどのようなことが起こるのかを調べました。Acsbg1 をなくしたマウスでは、制御性 T 細胞の増殖能や生存能が低下しており、肺組織に常在する制御性 T 細胞の減少が見られました。また電子顕微鏡で細胞内部を観察すると、ミトコンドリアの数や形態に異常が認められ、細胞呼吸能も低下していました(図 2)。

制御性 T 細胞の減少は肝臓でも見られ、Acsbg1 はミトコンドリア代謝を制御することで、組織常在性の制御性 T 細胞の数をコントロールしていることがわかりました。

Acsbg1 をなくしたマウスに IL-33 誘導性のぜんそくを起こさせたところ、対照群のマウスではぜんそく誘導後 20 日ほど経過すると徐々に肺の炎症が治るのに対し、Acsbg1 をなくしたマウスではまったく炎症が治りませんでした(図 3)。このマウスでは肺組織の制御性 T 細胞が著しく減少していたので、外から正常な制御性 T 細胞を戻すことで炎症が治るかの実験を行いました。予想通り、通常の制御性 T 細胞を戻すことで肺炎症は改善したことから、肺組織中の制御性 T 細胞で Acsbg1 が適切に働くことにより、ぜんそくが収束するというメカニズムが明らかになりました。

【今後の展開】

本研究で明らかになったぜんそくが収束するメカニズムは、肺組織中の制御性 T 細胞の中で Acsbg1 が適切に働くことで、肺炎症時に制御性 T 細胞が増殖・生存することができ、2 型病原性記憶 T 細胞に依存した好酸球性の炎症が収束するというものです(図 4)。

Acsbg1 は脂質代謝酵素のひとつですが、これまで代謝と免疫・炎症応答についてはあまり注目されてきませんでした。組織の慢性炎症は、肥満や老化といった生体内の代謝変化と密接に関わっており、

時には収束が追いつかず深刻化することで臓器不全に至ります。欧米型の食生活による食習慣の乱れや、高齢化によって、日本が直面している疾病構造は従来と比べて大きく変化しており、炎症が収束しきれないことで起こる臓器の構造・機能変性を伴う疾患が死因の上位を占めています。重症ぜんそくをはじめとした慢性疾患は、根治治療法が依然として確立していません。そのため、炎症収束の制御を目指した研究は、今後ますます増える食生活の変化や高齢化社会によって生じる医療問題に対応するための重要課題となっています。

今回は肺に焦点をあてた研究でしたが、Acsbg1 をなくすと肝臓組織中の制御性 T 細胞も著しく減少することが明らかになっています。指定難病にもなっている自己免疫性肝炎は未だ病因が解明されていませんが、肝臓組織中の制御性 T 細胞が関与している可能性があります。今後、重症ぜんそくや自己免疫性肝炎に有効な治療方法の開発に、「代謝で免疫を制御する」ことの重要性は高まると考えられます。

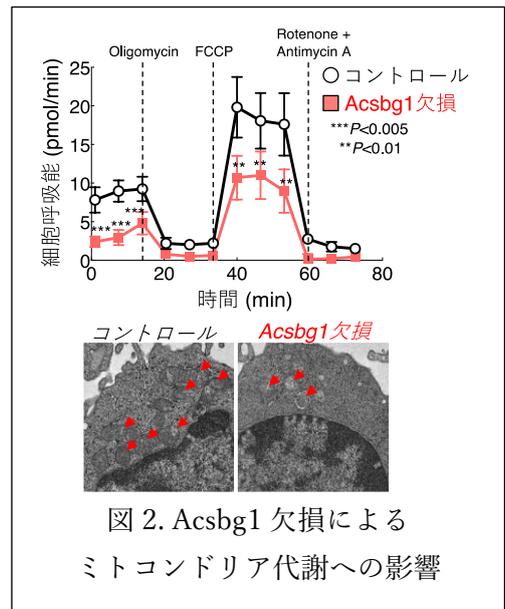


図 2. Acsbg1 欠損によるミトコンドリア代謝への影響

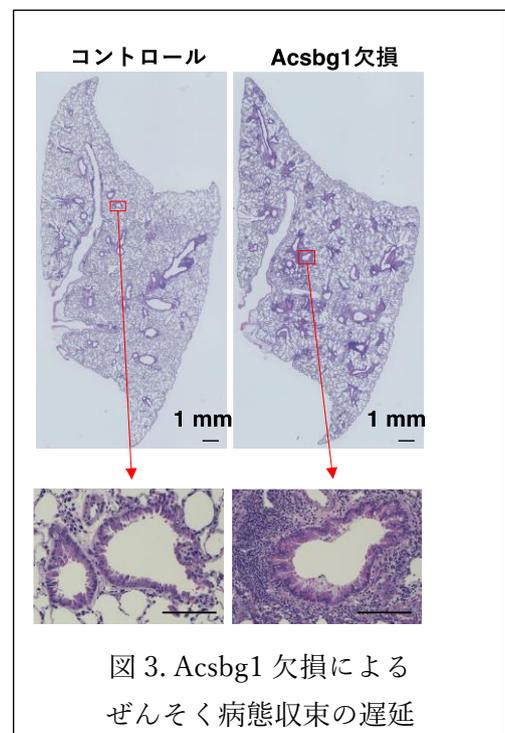


図 3. Acsbg1 欠損によるぜんそく病態収束の遅延

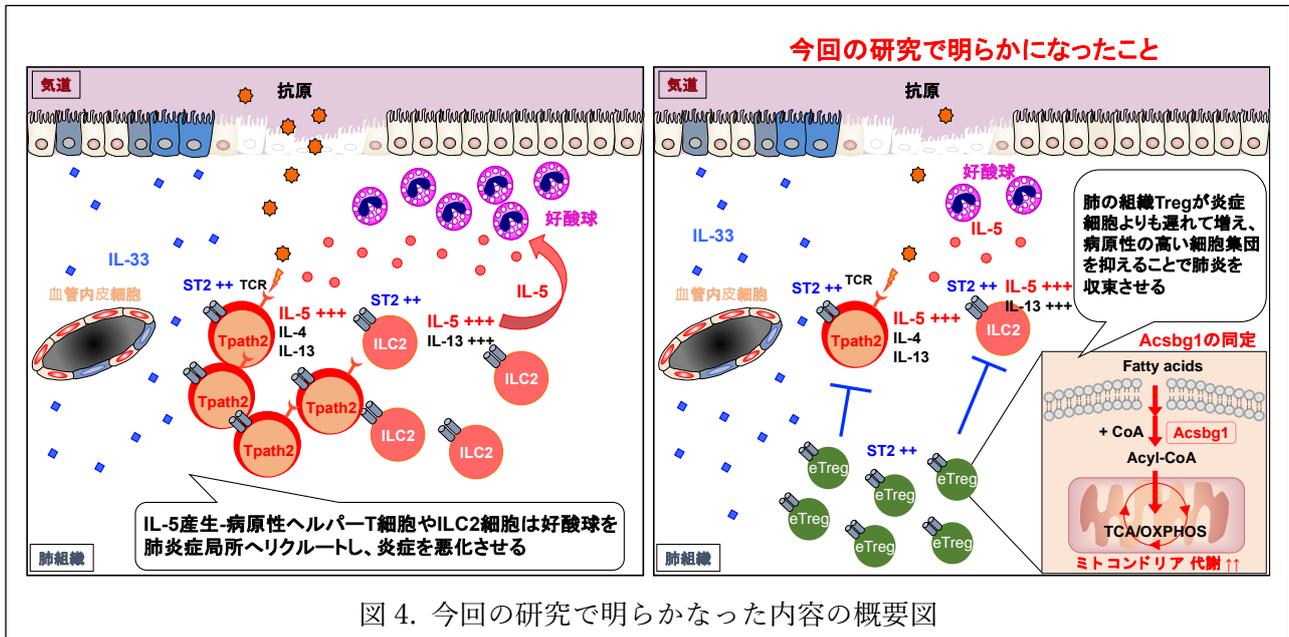


図 4. 今回の研究で明らかになった内容の概要図

【脚注、用語説明】

注 1:ステロイド

ヒトの副腎で作られる副腎皮質ホルモンで、体内の炎症反応を抑える働きをもつ。アレルギーや自己免疫疾患の治療薬でしばしば使用される。しかし、特に全身投与時には、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧など副作用も多い。ぜんそくの治療には、吸入ステロイドが広く用いられている。

注 2:RNA シークエンス解析

RNA の塩基配列を網羅的に解析することにより、発現している遺伝子の定量的な情報を得る方法。

注 3:プロテオーム解析

物質をイオンの状態にして、その質量を測定することにより、物質の分子構造や量を高感度に計測できる装置を質量分析装置と呼ぶ。サンプル中の生体分子であるタンパク質や代謝産物の推定・分析をすることができる。

注 4:マルチオミクス解析技術

「オミクス解析」とは、生体を構成している様々な分子を網羅的に調べていく方法で、ゲノムDNA(ゲノミクス)、転写された RNA(トランスクリプトミクス)、生体内のタンパク質(プロテオミクス)や代謝産物(メタボロミクス)などを対象とするが、複合的なオミクス解析による生体分子の網羅的・統合的な解析を「マルチオミクス解析」と呼ぶ。

注 5: 制御性 T 細胞 (Treg)

T 細胞の一種で、免疫応答が過剰に働きすぎるのを抑制的にコントロールし、アレルギー反応や炎症反応などを抑える働きを持つ。

注 6: 好酸球

白血球の一種で、寄生虫感染症から生体を守る役割をもつ。一方で、ぜんそくをはじめとするアレルギー性疾患では、炎症を誘導する原因となっている。

注 7: アレルゲン

生体において、アレルギー反応を引き起こしてしまう物質をアレルゲンと呼ぶ。花粉、ハウスダスト、ダニなどの他、蕎麦、小麦、蜂毒などがアレルゲンとして知られている。

注 8: 病原性記憶 T 細胞

生体内で、抗原と遭遇し多量に増殖した T 細胞の一部が、体内で長期間生存し記憶 T 細胞となる。記憶 T 細胞は、以前に遭遇した抗原に対して、迅速に応答する。その中でも、アレルゲンや自己抗原などに選択的に応答し、生体にとって有害となる記憶 T 細胞を病原性記憶 T 細胞と呼ぶ。

注 9: サイトカイン

細胞が分泌する液性因子であり、細胞間の情報伝達を仲介する。中でもインターロイキン(IL)と呼ばれる一連のグループは主に免疫系の細胞から分泌され、免疫系が正常に働くために重要である。

注 10: ゲノム編集技術

2020 年にノーベル化学賞を受賞した遺伝子編集システム。遺伝子編集技術は生物実験に不可欠な技術であり、特定のタンパク質の発現に関与する遺伝子領域を編集することで、そのタンパク質が細胞の機能に与える影響を検証することができる。CRISPR/Cas9 は細菌が有する免疫システムであり、従来の遺伝子編集システムよりも、編集の効率や利便性が高いことが知られている。

以上