

様々な病気に関与する CD4 T 細胞群で 特徴的な脂質代謝経路を発見

令和 6 年 5 月 24 日

かすさ DNA 研究所は、抗ウイルス反応や自己免疫疾患などの病態の形成に関与する CD4 T 細胞群（サブセット）で特徴的な脂質代謝経路を新たに発見しました。

CD4 T 細胞は獲得免疫応答^{注1}の中樞を担う司令塔として働き、様々な活性化 T 細胞群（サブセット）へと分化することで、さまざまな病態形成や制御に関与します。本研究では、活性化 T 細胞サブセットを分化・誘導し、TCR 受容体^{注2}やサイトカイン^{注3}刺激によって、どのような種類の脂質代謝経路^{注4}が構築されるかを網羅的に解析しました。

次世代シーケンサー^{注5}と精密質量分析計^{注6}によるマルチオミックス解析^{注7}を行った結果、(1) CD4T 細胞の活性化により、大半の脂質代謝物の合成が活性化すること、(2) CD4T 細胞サブセットの中でも、自己免疫疾患の形成に関与する Th17 細胞や制御性 T 細胞ではスフィンゴ脂質代謝^{注8}が高まっていること、(3) スフィンゴ脂質代謝経路の合成酵素の阻害剤や遺伝子欠損により、Th17 細胞や制御性 T 細胞の形成が阻害されることがわかりました。

以上の結果から、スフィンゴ脂質代謝経路を標的とすることで、T 細胞サブセットの中でも、Th17 細胞や制御性 T 細胞のみを阻害することができると考えられます。このことから、将来的には T 細胞を標的とした医薬品を、より副作用の少ないものにすることが期待されます。

今回の研究成果は国際学術雑誌 *Communications Biology* で、5 月 23 日（木）に公開されました。

論文タイトル： The integration of metabolic and proteomic data uncovers an augmentation of the sphingolipid biosynthesis pathway during T-cell differentiation

著者： Toshio Kanno, Ryo Konno, Masaru Sato, Atsushi Kurabayashi, Keisuke Miyako, Takahiro Nakajima, Satoru Yokoyama, Shigemi Sasamoto, Hikari K. Asou, Junichiro Ohzeki, Yoshinori Hasegawa, Kazutaka Ikeda, Yusuke Kawashima, Osamu Ohara and Yusuke Endo

掲載誌： *Communications Biology*

DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06339-7>

本研究は（公財）かずさ DNA 研究所研究補助金、JSPS 科研費（18H04665、#23H04794、#20H03455、 #20K21618、 #21K15476、 #23K14552）の研究助成を受けたものです。

1. 背景

CD4 T 細胞は獲得免疫応答の中枢を担う司令塔として働き、様々な活性化 T 細胞群（サブセット）（Th1, Th2, Th17、制御性 T 細胞）へと分化することで、抗ウイルス反応やアレルギー応答、自己免疫疾患などの病態形成・制御に関与します。CD4 T 細胞は、外来性の異物を認識する TCR 受容体により活性化し、また環境中に存在するサイトカインの種類によってどのようなタイプの活性化 T 細胞サブセットへと分化するかが決定されます。これまでの免疫学の研究により、各種活性化 T 細胞サブセットへの分化に不可欠なサイトカインや転写因子群が同定され、病態の形成における活性化 T 細胞サブセットの重要性が明らかになってきました。こうした T 細胞サブセットの形成には、細胞内の脂肪酸代謝経路が重要であることが知られていましたが、それぞれの T 細胞サブセットを直接比較し、どのような種類の脂質がサブセットの形成に大事であるかは不明なままでした。このような背景のもと、私たちは、活性化 T 細胞サブセットを人為的に分化・誘導し、TCR 受容体やサイトカイン刺激によって、どのような種類の脂質代謝経路が構築されるかを網羅的に解析しました。

2. 研究成果の要約

各種活性化 T 細胞サブセット（Th1, Th2, Th17、制御性 T 細胞）における細胞内脂質代謝経路を調査するため、次世代シーケンサーおよび精密質量分析計による高深度マルチオミックス解析を行いました。具体的には、静止期にある Naive CD4 T 細胞を TCR 受容体の活性化や様々な組み合わせのサイトカイン刺激により、活性化 T 細胞サブセットの分化誘導を行い、脂質代謝に関連するタンパク質や代謝物の変動の解析を行い、下記の結果を得ました。

- CD4T 細胞は活性化により、大半の脂質代謝物の合成が活性化する。
- CD4T 細胞サブセットの中でも、自己免疫疾患の形成に関与する Th17 細胞や制御性 T 細胞ではスフィンゴ脂質代謝^{注8}が亢進した。
- スフィンゴ脂質代謝経路の合成酵素の阻害剤や遺伝子欠損により、Th17 細胞や制御性 T 細胞の形成が阻害された。

3. 期待されること

本研究の結果から、スフィンゴ脂質代謝経路を標的とすることで、T 細胞サブセットの中でも、Th17 細胞や制御性 T 細胞を選択的に阻害することができると考えられます。T 細胞サブセットを選択的に阻害することにより、将来的には、より副作用の少ない T 細胞を標的とした医薬品の開発に繋がることが期待されます。

用語解説

注 1：獲得免疫応答

有害な病原体から生体を防護するために、生体には自然免疫応答と獲得免疫応答の2つのシステムが備わっている。自然免疫応答は、侵入後数時間で活性化され、抗ウイルス性 I 型 IFN の産生や侵入した異物の貪食を行う。獲得免疫応答は、活性化に数日かかるが、特定の病原体を認識することでより強力に病原体の排除を行う。また一度体内に侵入した病原体を記憶することで、二度目以降に同じ病原体へ感染した際に、より迅速に病原体の排除を行うことができる。

注 2：TCR 受容体

獲得免疫応答に記載されているように、特定の病原体を認識して活性化するのに必要な T 細胞に発現するタンパク質。自然界に存在する多種多様な病原性の抗原を認識できるように、理論上は 10 の 18 乗種類もの TCR 受容体が存在しうる。

注 3：サイトカイン

細胞の増殖や分化、活性化など様々な細胞間情報の伝達に作用する液性のタンパク質。

注 4：脂肪酸代謝経路

脂肪酸代謝経路は、生体内で脂肪酸が分解、合成、および利用されるプロセスを指します。一般的に、脂肪酸代謝は細胞内のエネルギー生産や細胞構造の形成に重要な役割を果たす。

注 5：次世代シーケンサー

この十数年の間に急速に広まった生物の設計図となる遺伝子配列を高速で読み出す装置。遺伝子配列を読み出す能力が従来の装置よりも桁違いに多いため、解析に要する時間やコストを大幅に短縮することができる。

注 6：質量分析計

タンパク質を構成する分子の重さの違いにより、試料中に存在するタンパク質の定性・定量的な解析を行う装置。

注 7：マルチオミックス解析

注 5 中に示した「オミックス解析」に関して、複数の手法を組み合わせた解析を総称して「マルチオミックス解析」と呼ぶ。

注 8：スフィンゴ脂質代謝

スフィンゴ脂質はセラミド脂質を含むリン脂質の一種であり、細胞膜の構造的な安定性や機能、細胞間の信号伝達、細胞死の調節などに重要な役割を果たす。