

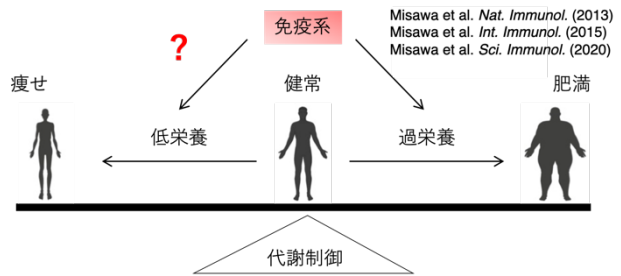
エネルギー代謝における免疫系の役割を解明する

理化学研究所・生命医科学研究センター・免疫細胞システム研究チーム
三澤拓馬

(背景・目的)

地球温暖化に伴う自然災害の増加、貧困、さらには昨今の不安定な世界情勢も相まって、発展途上国ではこれまで以上に量的な栄養失調が深刻化している。一方、先進国では栄養素の偏りに伴う質的な栄養失調が問題視されている。慢性的な栄養不足は、不妊や感染防御機能の低下、あるいは精神性疾患の発症など様々な健康問題を引き起こすため、これまで注目されてきた栄養素の「過」に加えて「不足」が生体に及ぼす影響を正確に理解することは重要な課題だと言える。

宿主防御を本来の役割とする免疫系は、代謝系と有機的なクロストークを展開することが近年の研究から明らかとなってきた。特に免疫系と肥満の関わりについては、申請者も含めた多くの研究者が関心を持ち解析を進めてきた (Misawa et al. (2013) *Nat Immunol.* 14: 454-460, Misawa et al. (2015) *Int Immunol.* 27: 425-434, Misawa et al. (2020) *Sci Immunol.* 5: eaaz0085 ; 主要な論文リスト4、13、16)。一方で栄養が不足した際の免疫系と代謝系の関係を体系的に捉えた研究はほとんど存在しない。したがって、低栄養時に誘導される免疫系-代謝系のクロストークの実態、そしてその詳細を明らかにすることで代謝系の新たな制御基盤の創出が期待できる (図1)。



過栄養時に比べて、低栄養時における免疫系と代謝系の関わりはほとんど明らかになっていない

図1. 栄養素の過不足に応じた免疫系と代謝系の関わり

低栄養状態を実験的に再現する上で絶食試験は有効である。野生型マウスを24時間絶食させると脂肪の分解が亢進し、内臓脂肪の一種であるepididymal white adipose tissue (eWAT) の重量が著しく低下する。一方、T細胞やB細胞といった免疫細胞を欠損したRag2^{-/-}マウスのeWAT重量は絶食前後でほとんど変化しなかったことから (図2a, b)、申請当初、免疫系は脂肪分解制御において重要な役割を担うのではないかと予想していた。しかしeWATにおけるHormone sensitive lipase (HSL; 代表的な脂肪分解酵素)の発現・活性レベルは野生型マウスとRag2^{-/-}マウスでほぼ同程度であったばかりか、皮下脂肪の一種であるinguinal white adipose tissue (iWAT) の重量はT細胞・B細胞の有無に依らず絶食によって有意に低下した (図2c, d)。これらの解析結果は脂肪組織重量の変化と脂肪分解の程度に相関がない、つ

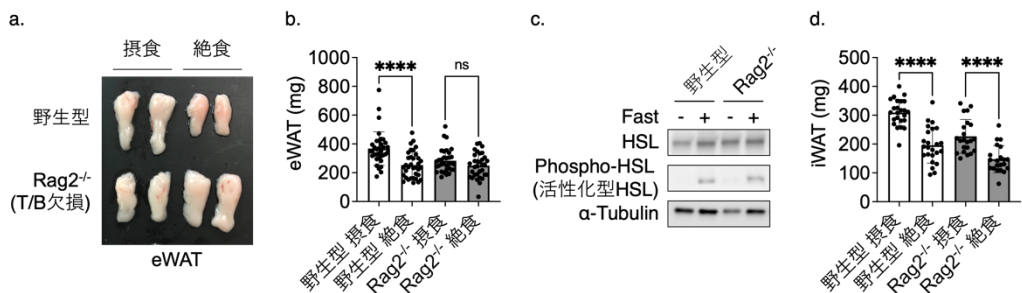


図2. 絶食に起因した脂肪組織重量の変化と免疫系の関わり

まりT細胞やB細胞の欠損は必ずしも脂肪分解能の低下に寄与するわけではないことを示唆したため、低栄養時の代謝制御と免疫系の関わりについて新たな問いを設定し直す必要に迫られた。

解析を進める過程で、絶食した野生型マウスの肝臓が真っ白に変色することに気がついた。これは飢餓性脂肪肝と呼ばれ、ヒトでも低栄養時にしばしば観察される生理現象である。通常多くの生物は糖質を主なエネルギー源として利用しているが、絶食によって糖質が枯渇すると肝臓は脂肪酸を基質に「ケトン体」を合成し、糖質に代わるエネルギー源として末梢組織に分配する。そのため、絶食時には肝臓に多量の脂肪酸を供給する

必要があり、飢餓性脂肪肝はその過程・結果を反映している。特定の免疫細胞を欠損した複数の遺伝子改変マウスをスクリーニングした結果、**自然リンパ球 (Innate lymphoid cell; ILC) と呼ばれる免疫細胞の一群を欠損したマウスは飢餓性脂肪肝の程度、そしてケトン体の合成量が野生型マウスに比べて有意に低いことが明らかとなった (図3a, b)。**このことは、**免疫系が低栄養時の代謝制御、特にケトン体の合成制御に密接に関わることを強く示唆した。** ILCは近年新たに発見された組織常在型のリンパ球であり、その機能や遺伝子発現の違いから ILC1、ILC2、ILC3の3種類に分類される。ILCはT細胞やB細胞などのリンパ球とは異なり抗原受容体を発現しておらず、代わりにサイトカイン、脂質、ホルモン、あるいは神経ペプチドなど多様な液性因子に対する受容体を高発現しており、体内の環境変化に即座に反応し活性化する。ケトン体合成における免疫系の関与を示唆した報告はほとんどないため、本研究では「ILCを介したケトン体合成機序の解明」を新たな研究テーマとして設定し解析を進めた。

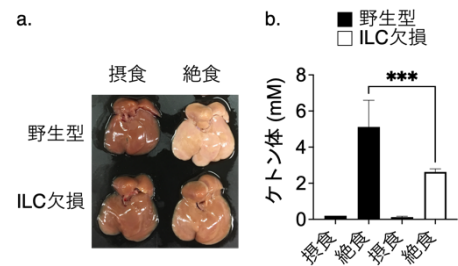


図3. 絶食に応じたケトン体合成とILCの関係

(方法・結果)

先にも述べたように、ILCは3つのサブセットに分類される。それぞれの ILC を単独で欠損した遺伝子改変マウスを解析した結果、**ケトン体の合成制御には ILC3 が関与することが判明した (図 4a-c)。**ケトン体の合成量と一致するように、絶食時における ILC3 欠損マウスの活動量は野生型マウスに比べて低かった (図 4d)。

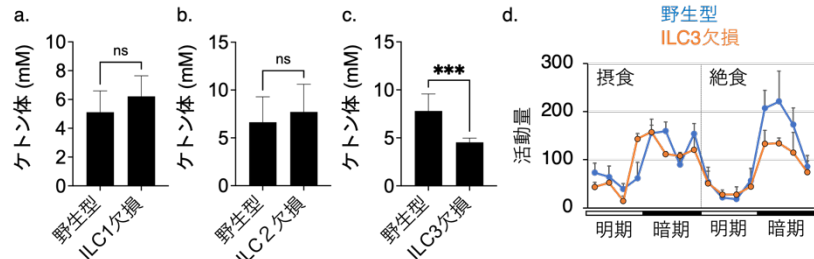


図4. ILC欠損マウスにおける絶食時の代謝応答

ILC3 は小腸常在型の ILC であり、その本来の役割は Interleukin (IL)-17 や IL-22 の産生を介して腸管の恒常性維持に寄与することである。このような既知の機能に加えて、ILC3 には低栄養時のエネルギー恒常性維持に寄与するという知られざる機能が備わっていることが明らかとなった。

続いてケトン体合成機構における ILC3 の作用点について解析を進めた。絶食時、脂肪組織に蓄えられた中性脂肪は積極的に分解され、その分解産物である脂肪酸は血流に乗って肝臓に到達する。そのためケトン体の合成は脂肪分解の程度に強く依存すると考えられてきたが、ILC3 の有無は脂肪分解制御に影響を及ぼさなかった。そこで次の候補として着目したのが、小腸-肝臓間で脂肪酸の輸送を担う門脈である。絶食後、野生型マウスの門脈血中では脂肪酸の濃度が有意に上昇していたが、ILC3 欠損マウスでは変化が見られなかったことから、ILC3 の作用点は門脈である可能性が示唆された。その後行ったリピドミクス解析の結果、絶食した野生型マウスの門脈血中からはパルミチン酸、オレイン酸、そしてリノール酸といった長鎖脂肪酸が高濃度で検出された。脂肪酸は炭素数に応じて短鎖・中鎖・長鎖脂肪酸

の三つに分類されているが、これまで長鎖脂肪酸はその大きさ故に門脈を通過できないと考えられてきた。つまり低栄養に応じて活性化した ILC3 は通常では起こり得ない特殊な脂肪酸輸送を誘導する可能性が高い。

長鎖脂肪酸のような大きな分子が血管内に侵入するためには、血管透過性の亢進が必須となる。野生型マウスの小腸から細胞を調整し、single cell RNA-sequence (scRNA-seq) 解析を行った結果、ILC3 は血管透過性促進因子の一つである Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A を発現しており、その発現量は絶食によって高まることが明らかとなった (図 5a)。このことは、ILC3 由来の VEGF-A

が血管内皮の接合を弛緩させることで、門脈依存的な長鎖脂肪酸の輸送、およびその後のケトン体合成を促進する可能性を示唆した。実際、VEGF-A 受容体に対する阻害剤 (Sorafenib) をマウスに投与すると、門脈血中の脂肪酸濃度やケトン体の合成量が有意に低下した (図 5b,c)。そこで現在 ILC3 特異的に VEGF-A を欠損した遺伝子改変マウスの作製を進めており、同マウスを解析することで ILC3 由来の VEGF-A が低栄養時の代謝制御に及ぼす影響を明らかにする予定である。

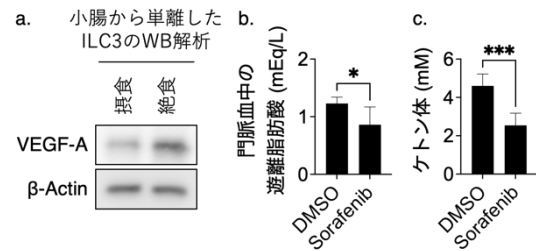


図5. ケトン体合成におけるVEGFシグナルの関与

(今後の展望)

「低栄養」という新たな切り口から免疫系と代謝系の関係を精査した結果、ケトン体合成制御における ILC3 の重要性が浮かび上がってきた (図6)。ILC3は門脈という特殊なルートに作用し、小腸から肝臓へ向けた脂肪酸輸送を活発にすることで、ケトン体を効率よく合成するための下地を整える。これは ILC3 の知られざる機能であると同時に、免疫系を介した臓器連関と

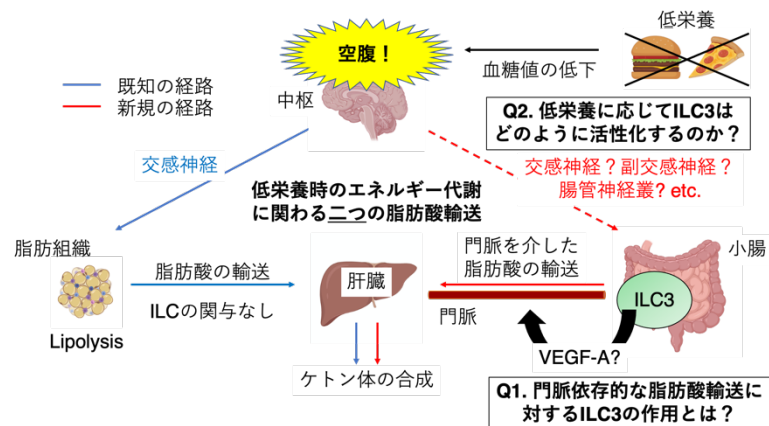


図6. ILC3を中心とした新規ケトン体合成制御機構の予想図

ケトン体合成の関わりを示した初めての例である。今後は、ILC3の下流だけでなく低栄養を起点に ILC3 が活性化するための機序についても検討を進める予定である。

糖質の過剰摂取は肥満の原因となるため、その代替エネルギーとして機能するケトン体はダイエットの観点から多くの注目を集めている。その他、ケトン体は感染防御応答や抗腫瘍免疫応答の活性化、あるいは高次脳機能の向上など人体にとって有益な生理機能を数多く発揮するため、本研究により得られる知見は代謝系のみならず幅広い分野への応用が見込める。昨年、新型コロナウイルス感染患者を対象としたコホート研究の結果、ケトン体の合成能が低い人は免疫系が正常に機能せず、症状が重篤化しやすい傾向にあることが報告された (Karagiannis F et al. (2022) Nature. 609: 801-807)。この事実は、他の生体応答と同様にケトン体の合成能にも個人差が存在することを強く示唆したが、それが何によって規定されているかは十分に明らかになっていない。本研究を通じて「免疫系」がケトン体合成能を規定する要因の一つになり得ることが示されたため、遺伝子情報や腸内細菌情報などすでに個人差予測に利用可能な要素に加えて、将来的には ILC3 の状態を指標とした新たな疾患予測技術あるいは疾患予防策の創出にも繋げていきたい。