

総説

生体防御システムにおけるエネルギー代謝の影響

國澤 純

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
ヘルス・メディカル微生物研究センター

【要 約】

近年、免疫機能と各細胞のエネルギー状態が密接に関連していることが知られるようになり、「免疫メタボリズム」として注目されている。特にメタボローム解析などの分析技術が発展してきたことにより、細胞は単にエネルギーを作り、そして使いながら活動しているというシンプルな考えだけではなく、積極的にエネルギー代謝をコントロールすることで、自身の細胞機能を制御していることも分かってきた。一方で、エネルギー代謝を制御することで、細胞機能をコントロール出来ることも判明し、新しい免疫制御の標的としても注目されている。さらには、エネルギー代謝をサポートする栄養素にも注目が集まっている。本発表では、分子レベルで解明されつつある生体防御システムにおけるエネルギー代謝について、著者らの知見も交えて紹介したい。

キーワード: 免疫メタボリズム、IgA 抗体、胸腺、ビタミン B₁

はじめに

すべての細胞の活動において、エネルギーは必要不可欠である。エネルギー代謝においては、同化 (Anabolism) と異化 (Catabolism) の二つに分けられる。同化反応とは、エネルギー、つまり ATP を使い単純な化合物から複雑な物質を合成する反応である。一方、異化反応は、複雑な物質を単純な化合物へと分解し、生命活動に必要な ATP をエネルギーとして獲得する反応である。さらに、異化反応は大きく二つに分けられ、解糖系によりグルコースから2つの ATP を作る経路と、クエン酸回路並びに酸化リン酸化経路において ATP を得る反応である。後者においては、グルコースから36の ATP が作られるが、グルコースだけではなくアミノ酸や脂肪酸も同経路に関わっている。

免疫に関わる細胞においても、他の細胞と同

じようにエネルギー代謝は必要である。最近の研究から、免疫細胞の種類や状態によりエネルギー代謝が変化し、さらにそのエネルギー代謝は、それぞれの特異的な免疫機能を発揮する上で必要不可欠であることが分かり「免疫メタボリズム」という概念として注目されている。これら免疫メタボリズムは、サイトカインなどの生体内因子だけではなく、栄養素など外的要因からも影響を受けることが分かっている。

マクロファージの機能と免疫メタボリズム

免疫メタボリズムの研究が最も進んでいる免疫細胞の一つがマクロファージである。分化したマクロファージとして実験的によく使用されるのが、M1 マクロファージと M2 マクロファージである。M1 マクロファージは、主要な菌体成分の一つである LPS の刺激により誘導され、炎症反応や病原体に対する生体防御に関わると言われている。一方、M2 マクロファージは IL-4 の刺激によって誘導され、抗炎症作用や組織修復に関わると言われている。

受付: 2023年4月16日

受理: 2023年4月16日

この二つのマクロファージで、エネルギー代謝は大きく異なっており、M1 マクロファージは解糖系を、M2 マクロファージは脂肪酸の β 酸化によりエネルギーを獲得することが知られている [1]。M1 マクロファージにおける解糖系依存性は、炎症性サイトカインである IL-1 の産生や抗原提示分子である MHC クラス II 分子の発現誘導、活性酸素や一酸化窒素といった殺菌分子の産生と連動しており、その結果、生体防御や炎症反応に関わる。その中で、一酸化窒素に産生においてはアルギニンの代謝が関わっており、M1 マクロファージにおいては誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) によりアルギニンから一酸化窒素が産生される。一方、M2 マクロファージにおいては、アルギナーゼ 1 の発現が高く、その結果、アルギニンから組織修復作用のあるオルニチンが産生される。このように、マクロファージは自らの分化に伴い、エネルギー代謝経路を変化させると共に様々な細胞機能を連動させ、その働きを制御している。

T 細胞における免疫メタボリズム

T 細胞におけるエネルギー代謝も、広く研究されている [2]。多くの T 細胞はナイーブ状態で存在するが、その際は酸化的リン酸化と脂肪酸の β 酸化からエネルギーを獲得している。一方、ナイーブ T 細胞が活性化され、エフェクター細胞となると、脂肪酸の β 酸化から解糖系にエネルギー代謝がシフトし、その後、メモリー細胞へと分化すると再度、解糖系から脂肪酸の β 酸化に依存したエネルギー代謝に戻ると言われている。

エフェクター T 細胞は、Th1 型、Th2 型、Th17 型、制御性 T 細胞などに分類されるが、各サブセットでエネルギー代謝が異なる。例えば、Th1 型と Th2 型は解糖系に依存しているが、Th17 細胞はさらに脂肪酸合成も活発に行っている。一方、免疫抑制に関わる制御性 T 細胞は、解糖系に加え、脂肪酸の β 酸化経路も活発に使用しているようである。これらのエネルギー代謝は、各細胞の分化や機能に重要であり、例えば脂肪酸の β 酸化を阻害すると、制御性 T 細胞の分化は抑制されるが、Th1 型細胞の分化は阻害されない。同様に、脂肪酸合成を阻害すると Th17 型細胞の分化は抑制される

が、制御性 T 細胞の分化は促進され、その結果、炎症抑制に繋がることが知られている。

B 細胞における免疫メタボリズム

著者らは、B 細胞における免疫メタボリズムの解析のために、腸管に着目した。腸管は食べ物や腸内細菌といった異物に常に曝された特異な環境にあり、活発な免疫反応が常時進行している。また組織学的にみると、腸管関連リンパ組織であるパイエル板には、IgM 陽性ナイーブ B 細胞が多く存在する。パイエル板で抗原刺激を受け取った B 細胞は IgA 陽性細胞にクラススイッチし、その後、パイエル板を離れ、絨毛部位の粘膜固有層へと遊走し、IgA 抗体を産生する形質細胞へと最終分化する。

このように腸管にはナイーブ B 細胞と IgA 産生形質細胞が常に存在するという特性を生かし、両者のエネルギー代謝の比較解析を行った [3]。その結果、パイエル板から単離した IgM 陽性ナイーブ B 細胞はクエン酸回路と酸化的リン酸化に強く依存していることが分かった。一方、絨毛粘膜固有層から単離した IgA 産生形質細胞は酸化的リン酸化経路に加え、解糖系にも依存していることが判明した。

免疫メタボリズムにおけるビタミン B₁ の関与

ビタミン B₁ (チアミン) は、鈴木梅太郎博士が米ぬかに含まれる栄養素の研究から世界に先駆けて発見した最初のビタミンである。ビタミン B₁ はエネルギー代謝に関わる栄養素として知られており、具体的には、ピルビン酸脱水素酵素や α ケトグルタル酸脱水素酵素、分岐鎖 α ケト酸脱水素酵素など、ミトコンドリアでのエネルギー代謝に関わる複数の酵素の補酵素として機能している。このような特性から、ビタミン B₁ が免疫メタボリズムに関わると考え、ビタミン B₁ 欠乏餌で飼育したマウスの解析を行った。

腸管の B 細胞を調べたところ、ビタミン B₁ 欠乏餌で飼育したマウスでは、パイエル板の著しい縮小と共に IgM 陽性ナイーブ B 細胞の減少が観察されたが、興味深いことに、絨毛部位の粘膜固有層に存在し、解糖系に依存している IgA 産生形質細胞には変化はなかった (図 1 上) [3]。これらのビタミン B₁ 依存性と一致し、

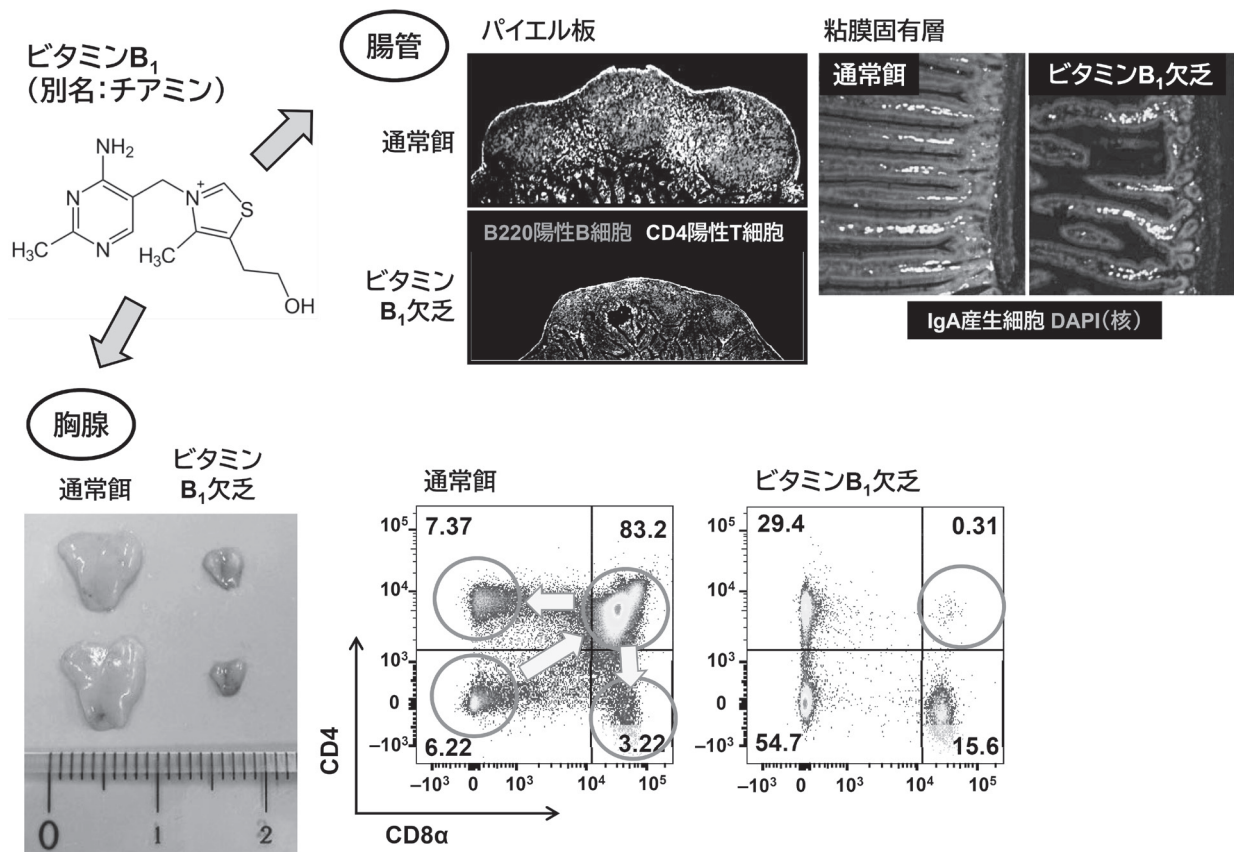


図1 ビタミンB₁欠乏状態における免疫細胞の変化

ビタミンB₁を欠乏した餌で飼育したマウスの腸管においては、クエン酸回路に依存したエネルギー代謝を行なっているIgM陽性ナイーブB細胞が減少し、その結果、パイル板も縮小している(上中央)。一方、粘膜固有層に存在するIgA産生形質細胞は解糖系によってもエネルギーを獲得できるようになっているため、ビタミンB₁が欠乏しても生存できる。

T細胞分化の場である胸腺においては、ストローマ細胞がビタミンB₁を必要としており、特に分岐鎖 α ケト酸脱水素酵素の働きにおいて重要である。そのため、ビタミンB₁欠乏状態では、分岐鎖 α ケト酸の増加を伴うTGF β スーパーファミリーの発現が促進され、その結果、CD4とCD8のダブルポジティブ細胞が激減し、胸腺も縮小する(下)。

IgM陽性ナイーブB細胞にはビタミンB₁輸送体であるTHTR1が高発現していたが、IgA産生形質細胞にはほとんど発現が認められなかった。このように、分化に伴うB細胞のエネルギー代謝の変化は、ビタミンB₁への依存度と連動していることが明らかになった。

さらにT細胞への影響を調べたところ、T細胞の分化の場である胸腺の著しい退縮が認められた(図1下)。詳細を調べたところ、胸腺でのT細胞分化の途中で観察されるCD4とCD8の両陽性細胞が減少していることが分かった(図1下)[4]。これに加え、ビタミンB₁の欠乏状態の胸腺では、CD4CD8両陰性細胞に認められる $\gamma\delta$ T細胞が増加することも分かった。詳細な解析から、胸腺におけるT細胞前駆細胞においては、ビタミンB₁輸送体であるTHTR1が発現しておらず、ストローマ細胞と呼ばれる非免疫細胞が発現していた。詳細は割愛するが、ビタミンB₁が欠乏することで胸腺ストローマ細胞における分岐鎖アシルCoAへの代謝が進まず、その結果、分岐鎖 α ケト酸が増加することで、*Tgfb2*、*Gdf10*、*Inhba*など $\gamma\delta$ T細胞への分化を促進する因子の発現が誘導されるというメカニズムを明らかにしている。

細胞に認められる $\gamma\delta$ T細胞が増加することも分かった。詳細な解析から、胸腺におけるT細胞前駆細胞においては、ビタミンB₁輸送体であるTHTR1が発現しておらず、ストローマ細胞と呼ばれる非免疫細胞が発現していた。詳細は割愛するが、ビタミンB₁が欠乏することで胸腺ストローマ細胞における分岐鎖アシルCoAへの代謝が進まず、その結果、分岐鎖 α ケト酸が増加することで、*Tgfb2*、*Gdf10*、*Inhba*など $\gamma\delta$ T細胞への分化を促進する因子の発現が誘導されるというメカニズムを明らかにしている。

おわりに

本稿では、免疫細胞におけるエネルギー代謝は、単に必要なエネルギーを作り、消費するというだけではなく、細胞の分化や活性化状態によってエネルギー代謝を変化させることで、特有の免疫機能を発揮させていることを紹介した。さらにエネルギー代謝は栄養成分とも密接に関わっていることは、食べるものにより免疫機能が変化するメカニズムの一つとして重要であると言える。これらの知見を今後さらに集積することで、免疫メタボリズムの制御により生体防御機能を人為的にコントロール出来る可能性が考えられ、特に食べるものによる新たな感染症対策が構築出来るかもしれない。

参考文献

- [1] Ryan DG, O'Neill LAJ. Krebs Cycle Reborn in Macrophage Immunometabolism. *Annu Rev Immunol.* 2020 Apr 26;38:289-313.
- [2] Buck MD, Sowell RT, Kaech SM, Pearce EL. Metabolic Instruction of Immunity. *Cell.* 2017 May 4;169(4):570-586.
- [3] Kunisawa J, Sugiura Y, Wake T, Nagatake T, Suzuki H, Nagasawa R, Shikata S, Honda K, Hashimoto E, Suzuki Y, Setou M, Suematsu M, Kiyono H. Mode of Bioenergetic Metabolism during B Cell Differentiation in the Intestine Determines the Distinct Requirement for Vitamin B₁. *Cell Rep.* 2015 Oct 6;13(1):122-131.
- [4] Hirata SI, Sawane K, Adachi J, Isoyama J, Sugiura Y, Matsunaga A, Hosomi K, Tomonaga T, Suematsu M, Nagatake T, Kunisawa J. Vitamin B₁ Supports the Differentiation of T Cells through TGF- β Superfamily Production in Thymic Stromal Cells. *iScience* 2020 Jul 31;23(9):101426.

A pivotal role of energy metabolism in the regulation of immunological defense system

Jun Kunisawa

Microbial Research Center for Health and Medicine,
National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN)

[Abstract]

In recent years, it has become known that immune functions are closely related to the energy status, and this has attracted attention as “immunometabolism. In particular, with the development of analytical technologies such as metabolome analysis, it has become clear that cells not only simply produce and consume energy, but also control their own cellular functions by actively controlling energy metabolism. On the other hand, it was also found that cellular functions can be controlled by regulating energy metabolism, which has potential as a new target for immune regulation. Furthermore, nutrients not only act as energy sources but also support energy metabolism. In this presentation, I would like to introduce energy metabolism in the immunological defense system, and its association with nutrition such as vitamin B₁.

Keywords: Immune metabolism, IgA antibody, thymus, vitamin B₁