

エネルギー代謝を介した T 細胞分化と長期免疫の誘導

荒川 裕也, 田野ゆづき, 山田 武司

愛媛県立医療技術大学紀要 第18巻 第1号抜粋

2021年12月

エネルギー代謝を介したT細胞分化と長期免疫の誘導

荒川 裕也*, 田野ゆづき**, 山田 武司*

T-cell Differentiation via Energy Metabolism and Induction of Long Immunity

Yuya ARAKAWA, Yuzuki TANO & Takeshi YAMADA

Keywords : 獲得免疫, T細胞分化, 長期免疫, エネルギー代謝, エピジェネティック変化

はじめに

病原体や腫瘍に対する生体防御機構として、免疫応答がそれらの排除に働く。我々の体内では、生まれながらに備わっている自然免疫だけでなく、強力な免疫応答である獲得免疫に働くT細胞が、非常に重要な役割を担っている。T細胞は通常、血液中やリンパ組織などに存在し、樹状細胞からの抗原提示を受けて活性化すると、迅速に標的のある場所へと移動し、標的を排除すべくサイトカインや細胞傷害性物質などを産生しながら免疫機能を発揮する。活性化したT細胞の多くは、エフェクター細胞へと分化して働くが寿命が短く、その多くは早期に死滅してしまう。しかしながら、一部のT細胞は、メモリーT細胞へと分化して体内で長期生存するため、再度同じ抗原に出会うと初回よりも早く活性化・増殖し、より強力な免疫応答を発揮することができる。このような2次免疫応答の現象は、感染予防を目的としたワクチン有効性の原理ともなっているが、メモリーT細胞への分化メカニズムについては、まだ十分解明されておらず、有効なワクチン開発を目指すうえで、現在の免疫学研究における重要な研究課題となっている。そこで本稿では、最近の研究から明らかとなった細胞内エネルギー代謝調節によるT細胞分化と長期免疫の誘導について概説する。

獲得免疫とT細胞分化

ヒトが細菌やウイルスなどの病原体に感染すると、短期的には好中球など貪食細胞を主体とした自然免疫応答がすばやく発動するが、対処すべき病原体の数が多量

合や自然免疫に対して抵抗性を示す場合には、抗原特異的に誘導される、より強力な獲得免疫応答の働きが重要となる^{1,2)}。1796年に英国の医師であるエドワード・ジェンナーにより、牛の乳搾りをする女性の観察から、牛痘感染による天然痘に対する2度無し現象が発見されて以来、同じ病原体に対する長期的な抵抗性として、免疫が記憶されることが知られるようになった³⁾。獲得免疫の最大の特徴は、病原体などの抗原に対して特異性が高いだけでなく、一度免疫が誘導されると、同一抗原に対する反応が維持され、多くの場合長期間(数ヶ月から数年もしくは生涯)、免疫記憶として残ることである。このように記憶される獲得免疫にはT細胞の他にも抗体を産生するB細胞があるが、本稿ではT細胞について論じる。

骨髄を経て胸腺で成熟したT細胞は、次の2つに大きく分類される。1つは生理活性物質を分泌して幅広い免疫応答に関与するCD4分子を細胞表面に発現したヘルパーT細胞、もう1つは感染細胞や腫瘍細胞を直接認識して傷害するCD8分子を細胞表面に発現した細胞傷害性T細胞(=キラーT細胞)である(表1)。これら2つのT細胞はともに、樹状細胞などの抗原提示細胞から刺激を受けて活性化すると、同一抗原に対して反応する細胞の増殖(=クローン増殖)を繰り返し、そのほとんどは生理活性をもったエフェクターT細胞へと分化(以下、エフェクター分化)して、病原体や腫瘍細胞の抗原排除に働く。ところが、このエフェクターT細胞の多くは、抗原などからの刺激が消失すると、過剰な免疫反応を防ぐなどの理由から、その9割以上がアポトーシスによる細胞死をおこして早期に死滅したり、疲弊をおこして機能低下に陥ったりするとされる^{4,5)}。一方、

*愛媛県立医療技術大学保健科学部臨床検査学科 **愛媛県立医療技術大学保健医療学研究科医療技術科学専攻1年生

表1 T細胞のおもな分類と機能
CD4 陽性T細胞

文献26) より引用・改変

	産生する主なサイトカイン	主な役割
Th1細胞	IFN- γ , TNF- α , IL-2	マクロファージなどの活性化, 細胞性免疫, 細胞内寄生体の除去, 炎症・自己免疫の誘導
Th2細胞	IL-4, IL-5, IL-13	好酸球, マスト細胞などの活性化, 寄生虫除去, アレルギーの形成と増幅
Th17細胞	IL-17A, IL-17F	好中球などの活性化, 細胞外寄生体の除去, 炎症の誘導と維持
Tfh細胞	IL-21	B細胞などの活性化, 液性免疫, 自己免疫の誘導と維持
Treg細胞	IL-10, IL-35, TGF- β	エフェクターT細胞の機能抑制, 免疫寛容の維持

CD8 陽性T細胞

	産生する主なサイトカイン	主な役割
細胞傷害性 (キラー)T細胞	IFN- γ , TNF- α , パーフォリン, グランザイム	細胞内病原体および腫瘍に対する免疫防御

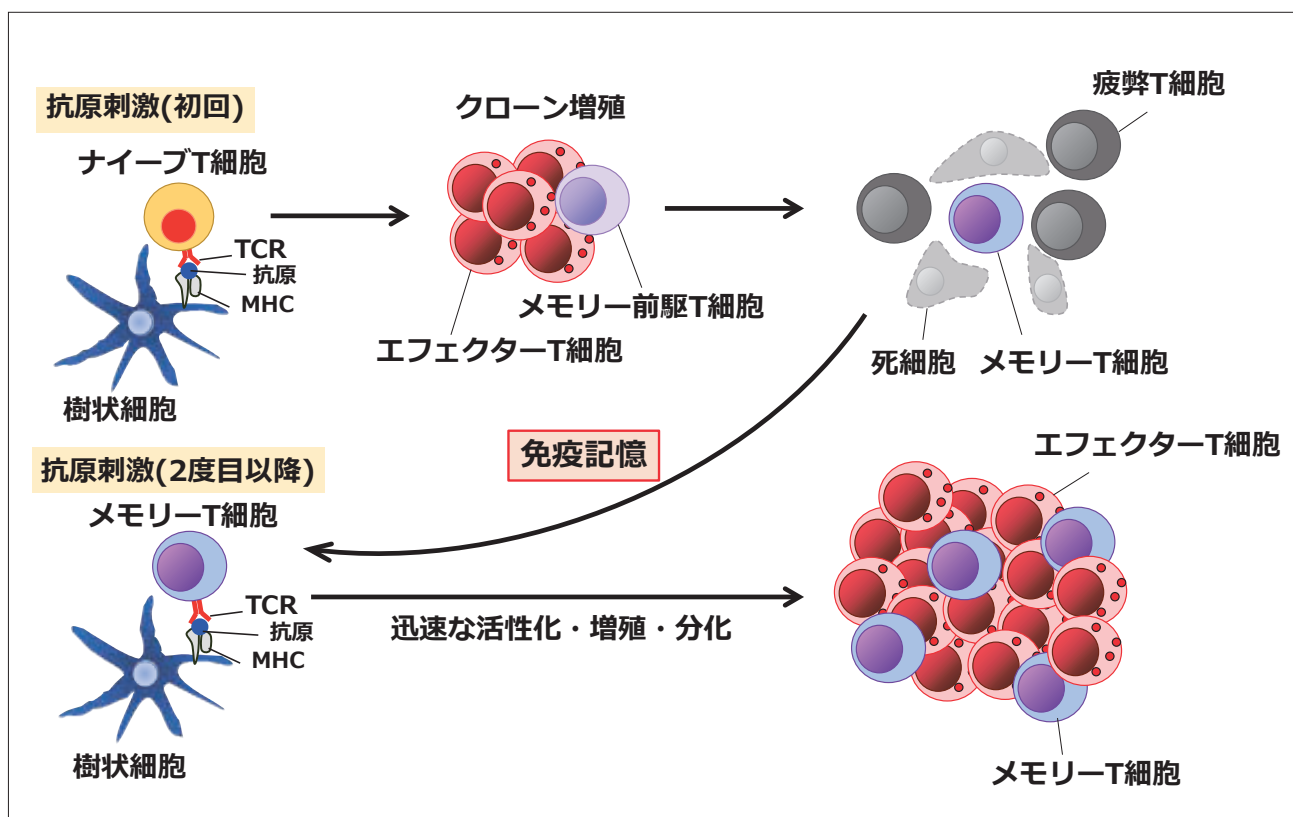


図1 獲得免疫とT細胞の分化

未感作ナイーブT細胞は、樹状細胞などから抗原提示を受け活性化し、クローン増殖しながらエフェクターT細胞やメモリー前駆T細胞へと分化する。多くのエフェクターT細胞は細胞死や疲弊をおこして機能が低下するが、長期生存可能なメモリーT細胞は同じ抗原に出会うと迅速に活性化・増殖し、エフェクターT細胞への分化がみられる。

抗原刺激で活性化したT細胞の一部は、エフェクターとしての機能をあまり持たないが、寿命の長いメモリーT細胞へと分化（以下、メモリー分化）して、長期生存することが知られている^{6,7)}(図1)。このようなメモリーT細胞は、再び同一抗原の刺激を受けると迅速に活性化・増殖して、エフェクター分化することで、初回感染時よりも強力に抗原排除に働く⁸⁾。このT細胞におけるメモリー分化への誘導メカニズムの解明は、今後のワクチンや免疫療法の効果を高めるうえで、重要な研究課題であるといえる。

T細胞分化に関するこれまでの研究から、分化に関与する様々な転写因子が報告されている。CD8陽性T細胞の例として、転写因子Blimp-1やT-betなどは、抗原刺激後のエフェクター分化に働き、一方、転写因子Tcf-1やLef-1などは、メモリー分化に働くことが知られている^{9,10)}。これらの転写因子の発現バランスによりT細胞分化の運命が決定すると推測される（図2）。また、これらのT細胞分化に関与する転写因子の多くは、抗原刺激後に発現の誘導や抑制といった調節を受けるが、この調節の程度は、抗原の強さや刺激の期間、サイトカインの存在により決定されると考えられる。さらに

近年、嫌氣的解糖系やミトコンドリアにおける酸化的リン酸化などの細胞内エネルギー代謝も転写因子の発現調節に関わり、T細胞分化に大きな影響を及ぼしていることが明らかとなってきている^{11,12)}。

細胞内エネルギー代謝と エピジェネティック変化

腫瘍細胞におけるエネルギー代謝の研究から、激しく増殖を続ける腫瘍細胞では、嫌氣的解糖によるエネルギー産生が増殖に用いられることがよく知られている^{13,14)}。この現象を、発見者の名にちなんでWarburg effectと呼ぶが、同じく抗原刺激後に爆発的な増殖をするT細胞においても、同様の現象が見られることが報告されている^{15,16)}。このような嫌氣的解糖系は、T細胞分化にも影響を及ぼし、過剰な分化から終末的エフェクター分化を誘導することで多くの細胞死を招き、メモリー分化を抑制している¹⁷⁾。そこで、この嫌氣的解糖系を阻害するとエフェクター分化が抑制され、代償的にメモリー分化の促進が観察されている^{18,19)}。

最近、我々のT細胞分化研究から、腫瘍抑制因子の1

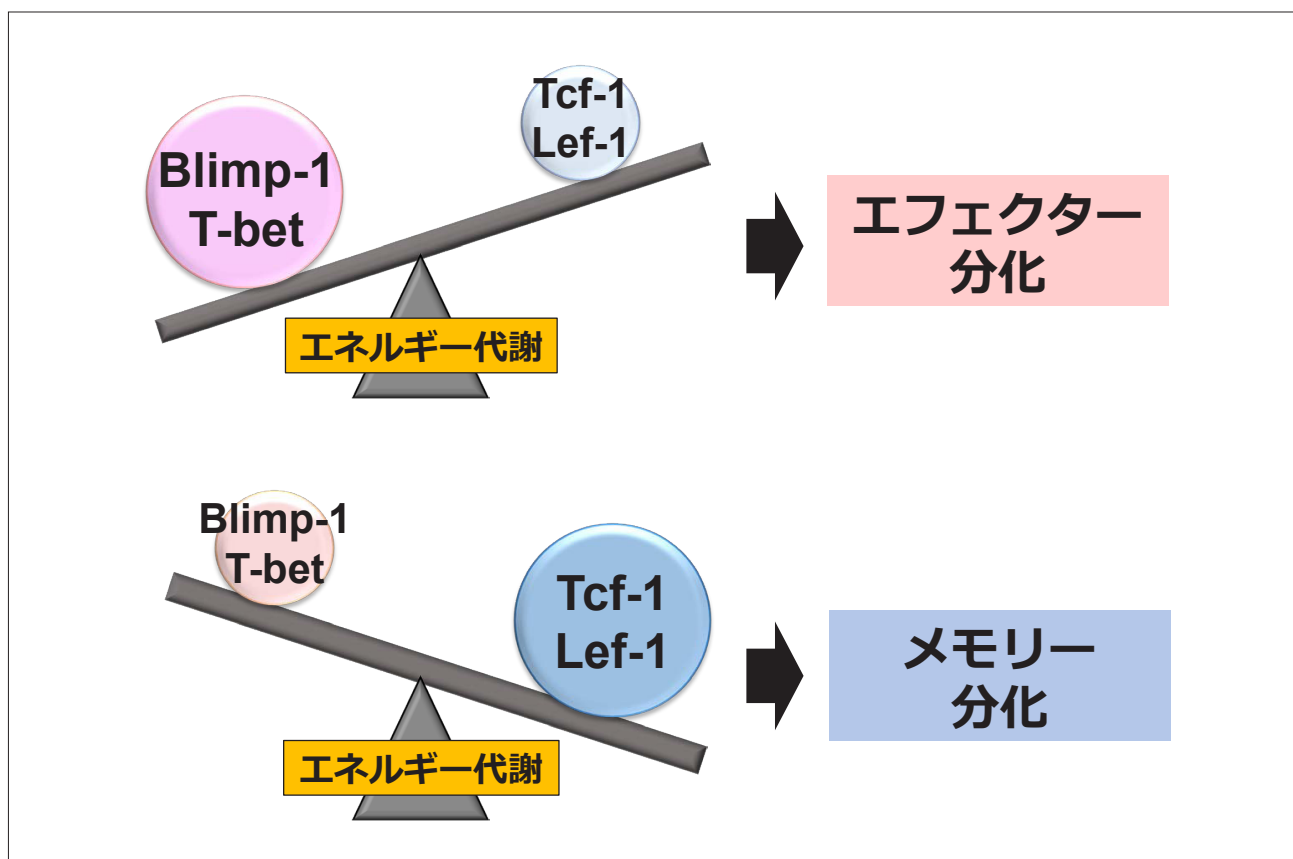


図2 CD8陽性T細胞分化と転写因子

抗原刺激を受け活性化したCD8陽性T細胞は、分化に関連した転写因子の発現が誘導されるが、エネルギー代謝を介したエピジェネティック変化により分化が決定する。

つであるMeninを欠損させたCD8陽性T細胞において、培養系および生体内での抗原刺激後に、過剰なエフェクター分化と急激な細胞死が観察された。そこで、活性化CD8陽性T細胞を用いたメタボローム解析を行い、そのエネルギー代謝を解析したところ、細胞内グルタミン代謝経路がMeninの欠損により亢進していることが明らかとなった²⁰⁾。次に、このグルタミン代謝を阻害したところ、エフェクター分化の抑制とともに、細胞死や細胞疲弊の低下も観察された²¹⁾。さらに、T細胞分化メカニズムを解明するため、グルタミン代謝経路の産物である α -ケトグルタル酸(α -KG)を細胞に取り込ませたところ、エフェクター分化が亢進したことから、過剰なエフェクター分化は、 α -KGが原因であることが明らかとなった。これらの知見をもとに、我々はグルタミン代謝を阻害してCD8陽性T細胞の培養を行ったところ、予想された通り、エフェクター分化の低下とともにメモリー分化への促進が観察された。この培養された腫瘍特異的CD8陽性T細胞を養子免疫として担がんマウスに移入する実験を行ったところ、グルタミン代謝の阻害培養により細胞傷害活性が長期間持続し、抗腫瘍免疫が増強することが明らかとなった²²⁾。さらに、グルタミン代謝調節を介したT細胞分化メカニズムを解明するため、 α -KGがヒストン脱メチル化酵素のコファクターとして働くことに着目し、エピジェネティック変化

が関与する可能性について研究を行った。H3K27ヒストン脱メチル化酵素であるUtxのT細胞特異的欠損マウスを作製し、抗原刺激後のT細胞分化について解析したところ、予想された通り、転写因子Blimp-1をコードするPrdm-1遺伝子の発現低下とともにエフェクター分化の低下が観察され、その結果と逆相関して、転写因子Tcf-1をコードするTcf-7遺伝子の発現上昇とともに、細胞表面マーカーであるCD44とCD62Lの高発現がみられ、メモリー分化の促進も観察された。つまり、これらの結果は、細胞内グルタミン代謝を介したエピジェネティック変化により、転写因子の発現とともにT細胞のエフェクター分化が誘導されることを示している(図3)²³⁾。

臨床への応用

これまで、感染症対策や難治性がんの治療に向けた様々なワクチンや免疫療法が開発され、一定の効果を上げている。しかしながら、これらの中には長期的な免疫が誘導されず、十分な効果が得られないものも多く存在する。近年の細胞内エネルギー代謝の研究によるT細胞分化メカニズムの解明から、人為的に長期免疫が誘導可能であることがしだいに明らかとなりつつある。これら基礎研究の成果をもとに、臨床応用に向けた研究がさらに進めば、これまで効果が低いとされてきたワクチン効

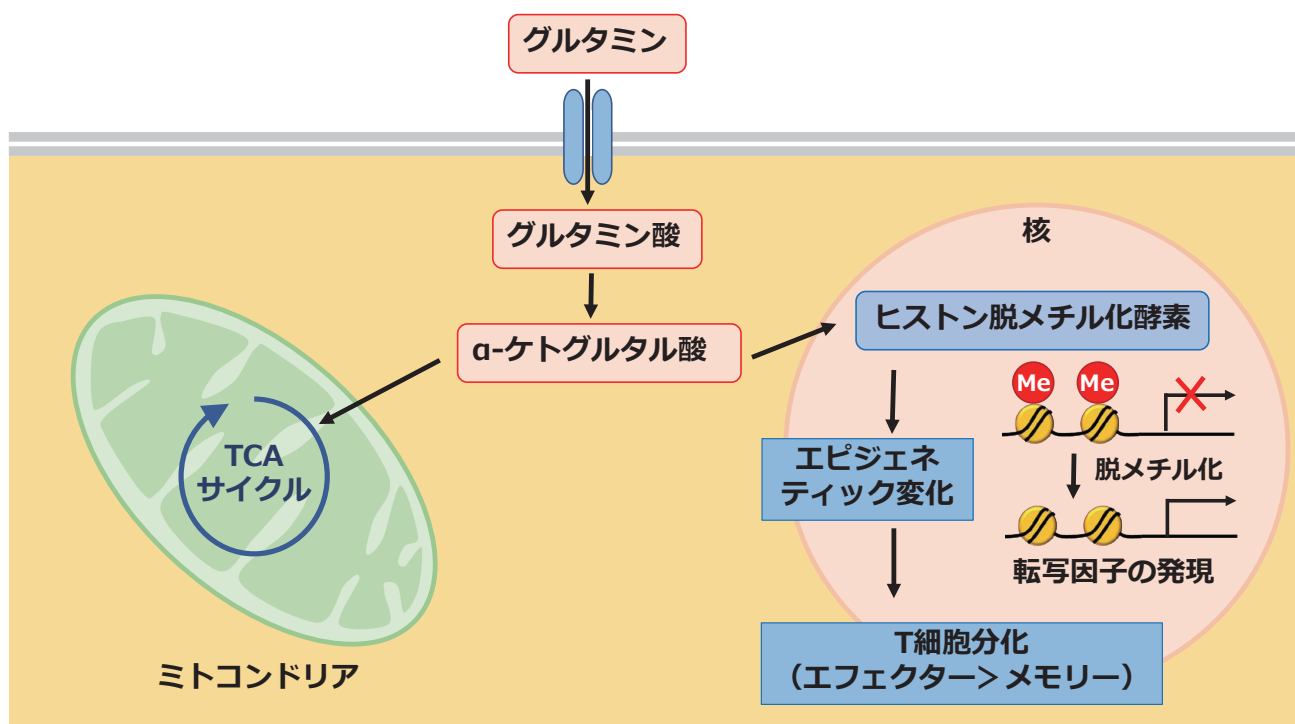


図3 グルタミン代謝により誘導されるエフェクター T細胞分化

細胞内に取り込まれたグルタミンは代謝され、ミトコンドリアでエネルギー代謝に利用される他、核内でヒストン脱メチル化酵素を活性化してエピジェネティック変化が生じ、エフェクター分化を誘導する。

果の上昇や、難治性がんに対するより有効な免疫療法への発展が期待される。今後の具体的な応用例として、ワクチン接種する際にグルタミン代謝を抑制する薬剤を数日間投与することにより、メモリーT細胞を効率よく誘導でき、長期免疫につながる可能性がある。また、盛んに研究されているがんに対するキメラ抗原受容体(CAR)を導入したT細胞の免疫療法^{24,25)}においても、T細胞を体外で培養する際、グルタミン代謝調節によりメモリー分化誘導を行えば、T細胞の抗腫瘍効果が長期間維持できる可能性が考えられる。このように、エネルギー代謝調節を利用したT細胞における長期免疫の誘導は、今後、臨床の場で、免疫の増強を目的とした様々な治療法に利用されて行くものと期待される。

おわりに

今回、獲得免疫として非常に重要なT細胞の分化と長期免疫の誘導について紹介した。摂取する栄養が免疫系に影響を及ぼすことは以前より予想されていたが、最近のT細胞研究から、エネルギー代謝調節によりT細胞における分化が制御できることが明らかとなってきた。今後は、これらの知見をもとに、長期免疫を誘導する手法の開発が進めば、これまでよりさらに効果的なワクチンや免疫療法として臨床応用されるであろう。

引用文献

- 1) K.P.Murphy, C.T.Weaver (2017) : Janeway's IMMUNOBIOLOGY(9). 2019 ; 笹月 健彦, 吉開 泰信監訳 : Janeway's免疫生物学. 445-449, 南江堂.
- 2) A.Shanker (2010) : Adaptive control of innate immunity. Immunol Lett, 131, 107-12.
- 3) A.M.Silverstein (2009) : A history of immunology. Academic Press.
- 4) N.S.Joshi, S.M.Kaech (2008) : Effector CD8 T cell development : a balancing act between memory cell potential and terminal differentiation. J Immunol, 180, 1309-15.
- 5) E.J.Wherry (2011) : T cell exhaustion. Nat Immunol, 12, 492-9.
- 6) B.Gerritsen, A.Pandit (2016) : The memory of a killer T cell : models of CD8 (+) T cell differentiation. Immunol Cell Biol, 94, 236-41.
- 7) J.J.Obar, L.Lefrançois (2010) : Memory CD8+ T cell differentiation. Ann N Y Acad Sci, 1183, 251-66.
- 8) S.M.Kaech, E.J.Wherry, R.Ahmed (2002) : Effector and memory T-cell differentiation : implications for vaccine development. Nat Rev Immunol, 2, 251-62.
- 9) G.T.Belz, A.Kallies (2010) : Effector and memory CD8+ T cell differentiation : toward a molecular understanding of fate determination. Curr Opin Immunol, 22, 279-85.
- 10) X.Zhou, H.H.Xue (2012) : Cutting edge : generation of memory precursors and functional memory CD8+ T cells depends on T cell factor-1 and lymphoid enhancer-binding factor-1. J Immunol, 189, 2722-6.
- 11) S.M.Kaech, W.Cui (2012) : Transcriptional control of effector and memory CD8+ T cell differentiation. Nat Rev Immunol, 12, 749-61.
- 12) K.Toriyama, M.Kuwahara, H.Kondoh, et al. (2020) : T cell-specific deletion of Pgam1 reveals a critical role for glycolysis in T cell responses. Commun Biol, 3, 394.
- 13) W.H.Koppenol, P.L.Bounds, C.V.Dang (2011) : Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. Nat Rev Cancer, 11, 325-37.
- 14) M.G.Vander Heiden, L.C.Cantley, C.B.Thompson (2009) : Understanding the Warburg effect : the metabolic requirements of cell proliferation. Science, 324, 1029-33.
- 15) K.M.Fracchia, C.M.Walsh (2015) : Metabolic mysteries of the inflammatory response : T cell polarization and plasticity. Int Rev Immunol, 34, 3-18.
- 16) N.J.MacIver, R.D.Michalek, J.C.Rathmell (2013) : Metabolic regulation of T lymphocytes. Annu Rev Immunol, 31, 259-83.
- 17) M.Sukumar, J.Liu, Y.Ji, et al. (2013) : Inhibiting glycolytic metabolism enhances CD8+ T cell memory and antitumor function. J Clin Invest, 123, 4479-88.
- 18) G.M.Delgoffe, J.D.Powell (2015) : Feeding an army : The metabolism of T cells in activation, anergy, and exhaustion. Mol Immunol, 68, 492-6.
- 19) C.Tabilas, J.Wang, X.Liu, et al. (2019) : Cutting Edge : Elevated Glycolytic Metabolism Limits the Formation of Memory CD8(+) T Cells in Early Life. J Immunol, 203, 2571-2576.
- 20) T.Yamada, M.Kanoh, S.Nabe, et al. (2016) : Menin Plays a Critical Role in the Regulation of the Antigen-Specific CD8+ T Cell Response upon Listeria Infection. J Immunol, 197, 4079-4089.

- 21) J.Suzuki, T.Yamada, K.Inoue, et al. (2018) : The tumor suppressor menin prevents effector CD8 T-cell dysfunction by targeting mTORC1-dependent metabolic activation. *Nat Commun*, 9, 3296.
- 22) S.Nabe, T.Yamada, J.Suzuki, et al. (2018) : Reinforce the antitumor activity of CD8(+) T cells via glutamine restriction. *Cancer Sci*, 109, 3737-3750.
- 23) T.Yamada, S.Nabe, K.Toriyama, et al. (2019) : Histone H3K27 Demethylase Negatively Controls the Memory Formation of Antigen-Stimulated CD8(+) T Cells. *J Immunol*, 202, 1088-1098.
- 24) A.K.Singh, J.P.McGuirk (2020) : CAR T cells : continuation in a revolution of immunotherapy. *Lancet Oncol*, 21, e168-e178.
- 25) M.Hong, J.D.Clubb, Y.Y.Chen (2020) : Engineering CAR-T Cells for Next-Generation Cancer Therapy. *Cancer Cell*, 38, 473-488.
- 26) 中山田真吾, 田中良哉 (2015) : ヒトヘルパー T細胞サブセットの多様性と病態における役割. 別冊・医学のあゆみ ヒト免疫学の新機軸, 55-60, 医歯薬出版.

謝 辞

本研究は、科研費基盤研究(C) (研究課題番号20K07680), 高松宮妃癌研究基金 (研究課題番号19-25137), 株式会社伊藤園からの助成を受けて推進している。

利益相反

該当なし。

要 旨

T細胞は、抗原提示を受けた後に活性化および増殖し、その多くはエフェクター T細胞へと分化して様々な病原体や腫瘍細胞の排除に働くが、寿命が短く、その大半は短期間で死滅してしまう。一方、一部のT細胞は、メモリー T細胞へと分化して長期間体内で維持され、再び同じ抗原に出会うと、初回よりも強い免疫が誘導される。この現象は、ワクチン有効性の原理ともなっているが、このようなT細胞分化がどのように制御されているか不明な点も多く、現在の免疫学における重要な研究課題となっている。近年の研究から、細胞内エネルギー代謝がT細胞分化に関わり、エピジェネティック変化を介した転写因子の発現調節を引き起こすことがしだいに明らかとなってきた。また、細胞内グルタミン代謝を抑制することでメモリー分化が優位となり、長期免疫が誘導されることが明らかとなっている。したがって、これら基礎研究がさらに進めば、ワクチンの効果を高められるだけでなく、これまで治療が困難であった難治性がんなどに対する免疫療法への応用にもつながると考えられる。