

平成 30 年 8 月 16 日

愛 媛 大 学

## 免疫機能を保つための新しいメカニズムを発見

～効果的な感染防御ワクチンやがん免疫細胞療法の開発に期待～

愛媛大学大学院医学系研究科の山下政克（やました まさかつ）教授らの研究グループは、メンイン（Menin）<sup>注1</sup>というタンパク質が、T細胞<sup>注2</sup>の疲弊や老化を防止し、免疫機能を正常に保つメカニズム（背後にある分子機構）を世界で初めて解明しました。

これまでに同研究グループは、Menin が T 細胞の疲弊や老化を防ぐ働きを持っていることは見つけていましたが、そのメカニズムについては解明されていませんでした。今回の研究で、Menin が T 細胞のエネルギーの消費（代謝）を適切に管理することで疲弊や老化が起こらないようにし、免疫機能の低下を防いでいることが分かりました。

今後、今回の研究成果を利用することで、効果的な感染防御ワクチンや新しいがん免疫細胞療法<sup>注3</sup>の開発、加齢に伴う免疫機能の低下予防法の確立へとつながることが期待されます。

本研究成果は、英国科学誌「Nature Communications」に掲載され、オンライン版で公開されます（平成 30 年 8 月 17 日（日本時間））。

なお、本件のニュースに係る解禁日は、平成 30 年 8 月 17 日（金）午後 6 時（日本時間）〈テレビ・ラジオ・Web は 8 月 17 日（金）午後 6 時、新聞は 8 月 18 日（土）の朝刊から掲載可〉となっておりますので、よろしくお願いいたします。

つきましては、是非、取材くださいますようお願いいたします。

### 記

掲載誌：Nature Communications DOI: 10.1038/NCOMMSXXXX

論文目録：The tumor suppressor menin prevents effector CD8 T cell dysfunction by targeting mTORC1-dependent metabolic activation

（和文）腫瘍抑制因子メンインは、代謝を調節することで細胞障害性 T 細胞<sup>注4</sup>の機能低下を防いでいる

主な共同研究者：

愛媛大学大学院医学系研究科 教授 山下 政克、助教 鈴木 淳平、准教授 山田 武司（現 愛媛県立医療技術大学 教授）、教授 松田 正司

愛媛大学プロテオサイエンスセンター 特命教授 安川 正貴、教授 今井 祐記、助教 井上 和樹（現 Hospital for Special Surgery, NY, USA）

愛媛大学学術支援センター 講師 武森 信暁

本件に関する問い合わせ先

愛媛大学大学院医学系研究科  
教授 山下 政克

TEL/FAX: 089-960-5274/5275

Mail: yamamasa@m.ehime-u.ac.jp

※送付資料7枚（本紙を含む）

## ＜研究の背景と経緯＞

免疫系（免疫システム）は、健康を維持するために必須の生体機能であり、その不具合は、がんや慢性感染症、自己免疫疾患の発症につながります。免疫システムは、血液中を流れる様々な細胞が関与して成り立っていますが、リンパ球の一種である T 細胞は、特に重要な働きを担っています。T 細胞は、体内に侵入した異物（病原体、がん細胞、花粉など）を認識して活性化し、新たな機能を獲得することで、異物を排除しています。異物を排除した後、ほとんどの T 細胞は死滅しますが、一部の T 細胞は記憶 T 細胞<sup>注5)</sup>として長期間体内に残り、次の同一の異物の侵入に備えます。これは免疫記憶<sup>注6)</sup>と呼ばれ、ワクチンを用いた予防接種の作用原理です（図1）。異物の種類や体内環境に応じて、これら一連の応答が適切に行われることで、正常な免疫応答が成り立っています。

T 細胞の機能が正常に発揮されないと免疫システム全体が破綻し、前述したような様々な疾患が発症します。例えば、T 細胞の機能は老化とともに低下し、それが高齢者における疾患の増加と関連していることが分かっています。また、がん細胞やある種のウイルスは、T 細胞に疲弊や老化を誘導することによりその機能を減弱させ、免疫システムから逃れていることが報告されています。つまり、**T 細胞機能を正常に保つ（維持する）ことが疾患の発症予防につながり、健康長寿の達成のためにも非常に大切**と言えます。しかしながら、T 細胞機能を維持するメカニズムは複雑で不明な点が多く残されていました。

そこで、T 細胞機能を維持する生体メカニズムを解明し、T 細胞機能の減弱によって引き起こされる免疫力低下を防ぐための方法論を確立することを目的に研究を行いました。

## ＜研究の内容＞

山下教授らのグループは、これまでに Menin を持たない T 細胞を解析して、Menin は T 細胞が早期に疲弊したり老化したりしないようにすることで、T 細胞の機能低下を防いでいることを見つけていました（図2）。しかし、その背後にある分子機構については解明できていませんでした。

今回の研究で、Menin を持たない T 細胞を詳しく調べたところ、

○Menin は細胞の代謝を調節する分子 mTOR<sup>注7)</sup>が活性化し過ぎないようにすることで T 細胞のエネルギー消費（代謝）を制限し、機能の低下を防止していること（図2）

○T 細胞は機能を発揮するために、糖（グルコース）やアミノ酸、脂質などを主なエネルギー源として使用しますが、Menin を持たない T 細胞では、グルコースとアミノ酸の一種であるグルタミンの消費が特に亢進していること（図3）

が分かりました。そこで、研究グループは、グルタミンの供給を制限することで、Menin を持たない細胞障害性 T 細胞で起こる機能の低下が防止できるのではないかと考え、更なる研究を進めました。これまでの解析からも、

- ・ Menin を持たない細胞障害性 T 細胞では、病原体が排除できていないにも関わらず免疫反応を停止してしまうこと
- ・ T 細胞が疲弊した時の指標である PD-1<sup>注8)</sup>分子が多くなること
- ・ 炎症を引き起こし慢性化させる老化随伴分泌現象（SASP）<sup>注9)</sup>が誘導されること
- ・ 記憶 T 細胞へと分化ができなくなること

などの T 細胞機能の異常（低下）が起きることが分かっていました。結果は予想どおり、

○Menin を持たない T 細胞で認められるこれらの機能低下は、グルタミンの消費を制限したり、mTOR の阻害薬であるラパマイシン<sup>注 10</sup>で処理したりすることにより、正常レベルに回復

○ラパマイシンにより T 細胞におけるグルタミン消費が抑えられることが分かり、mTOR の活性化亢進はグルタミンの代謝を過剰に亢進することで、T 細胞の機能低下を引き起こしている

ことがわかりました。

一方、グルタミンは、細胞内でグルタミン酸へと変換された後、さらに  $\alpha$ -ケトグルタル酸 ( $\alpha$ -KG) へと代謝 (グルタミン代謝) されることがわかっています (図 4)。そこで、研究グループは、 $\alpha$ -KG の添加によりグルタミン制限の効果がキャンセルされるのではないかと考えました。その結果、

○ $\alpha$ -KG の添加でグルタミン制限による T 細胞機能の維持効果が著しく減弱する

○グルタミン代謝を抑制し、細胞内の  $\alpha$ -KG 濃度を減少させる薬剤が、T 細胞の機能低下を抑制できる

ことが明らかになりました。

これらの検討から、グルタミンが細胞内で代謝され、 $\alpha$ -KG が生産されることが、T 細胞の機能を低下させる要因となっていることが示されました (図 5)。

## <まとめ・今後の展望>

今回の研究により、mTOR シグナルの過剰な活性化によってグルタミン代謝が亢進し、細胞内  $\alpha$ -KG 濃度が上昇することで、細胞傷害性 T 細胞に疲弊や老化が誘導され、機能低下が起きることが明らかとなりました。また、グルタミン代謝を適度に制限することで T 細胞の機能を維持できる可能性が示唆されました。

これらの成果から、グルタミンの代謝を標的とすることで、“効果的な感染予防ワクチン”や“新しいがん免疫細胞療法”が将来的に開発できる可能性があること、T 細胞の疲弊や老化を防止して免疫力の低下を回避できる可能性があることが初めて示されたといえます。(図 6)

最近、低容量のラパマイシン投与により高齢者の免疫機能が向上することが、他のグループから報告されています。T 細胞でのグルタミンの代謝制限が、ヒトにおいて免疫機能の低下を防止できるかはまだわかりませんが、今後、ヒトの T 細胞を用いた解析を進めることでその可能性を明らかにしていきたいと考えています。

## 【補足説明】

- 注1) 腫瘍抑制因子の1つ。その遺伝子変異は、多発性内分泌腫瘍症I型(MEN1)の原因となる。
- 注2) 白血球のうちリンパ球と呼ばれる細胞の一種。体を異物から守る免疫応答において中心的な役割を担う。
- 注3) 免疫細胞を人工的に増やし、その働きを強化することでがん細胞を抑え込む治療法。
- 注4) 以前に遭遇した異物の特徴を記憶していて、同じ異物と遭遇すると迅速に反応するT細胞。ワクチン接種は、この記憶T細胞の能力を利用している。
- 注5) 免疫応答で、過去に遭遇したことのある異物に対する免疫反応が保持(記憶)されており、異物の再侵入に対し、1回目より素早く、強い免疫応答を起こす現象。
- 注6) T細胞の一種。ウイルス感染細胞やがん細胞、移植細胞など、個体にとって異物となる細胞を識別して破壊するT細胞。
- 注7) mTOR (mechanistic target of rapamycin)細胞内シグナル伝達に関わるタンパク質リン酸化酵素の一種。哺乳類から酵母まで、広範囲にわたる生物種で存在が確認されている。
- 注8) T細胞上に発現し、T細胞免疫反応を抑制する分子。この分子の機能を抗体で阻害することがある種のがん治療に有効であることが分かり、現在、がん治療に用いられている。
- 注9) SASP (Senescence associated secretory phenotype)。細胞老化を起こした細胞が、炎症性サイトカインを含む、さまざまな分泌性の炎症性因子を高発現する現象。
- 注10) *Streptomyces hygroscopicus* によって産生されるマクロライド化合物。mTOR複合体の一種mTORC1の働きを抑える。

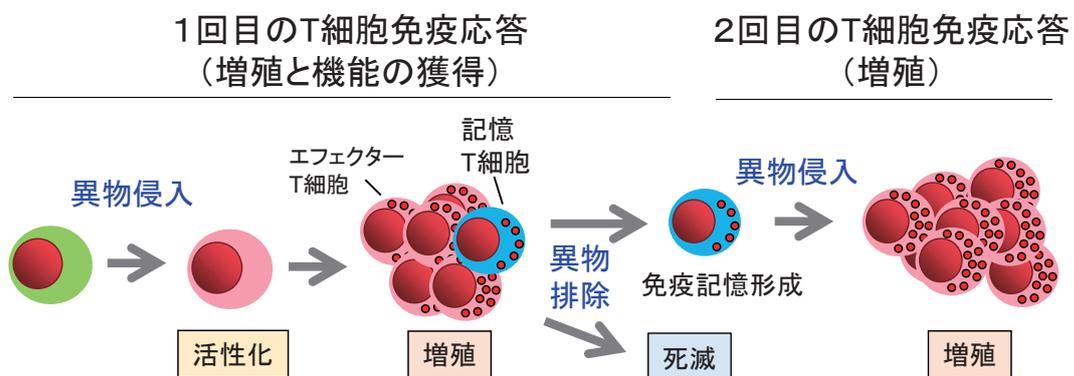


図1. T細胞の免疫応答

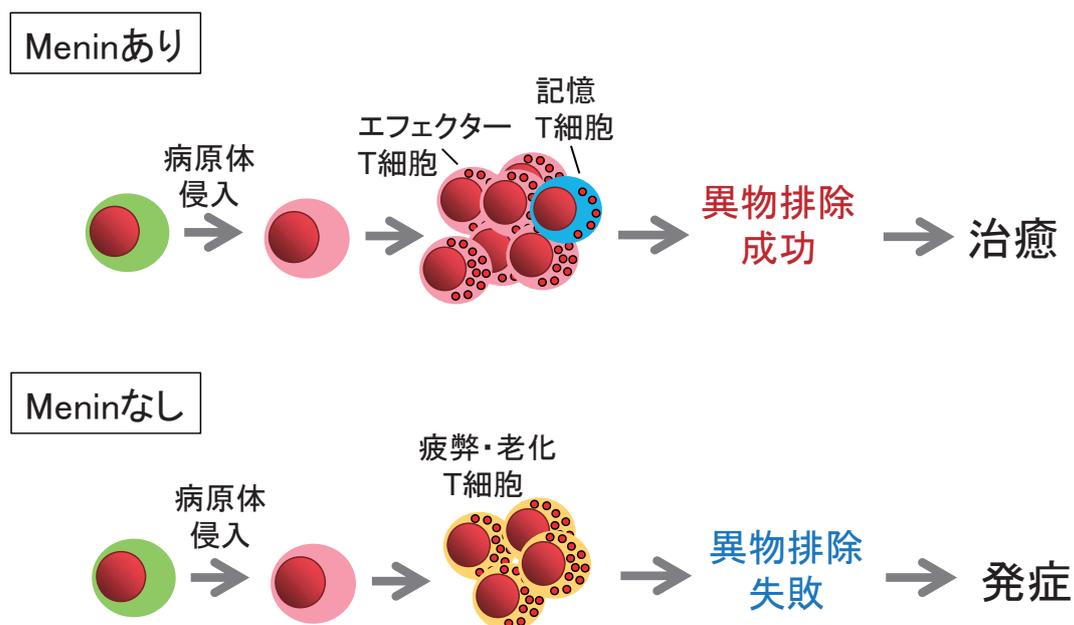


図2. MeninがないとT細胞に疲弊・老化が起こり、免疫機能が低下する(これまでの結果)

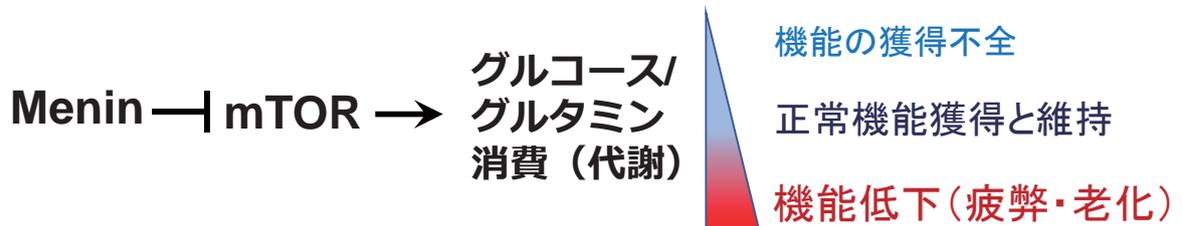


図3. MeninによるmTORの活性化、エネルギー代謝、T細胞機能の制御

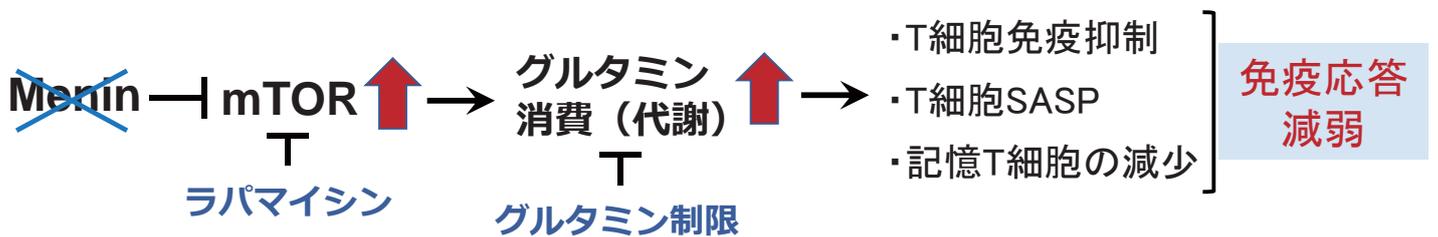


図4. T細胞におけるmTOR活性の亢進は、グルタミン消費(代謝)の増大によりT細胞機能を低下させ、免疫応答を減弱する

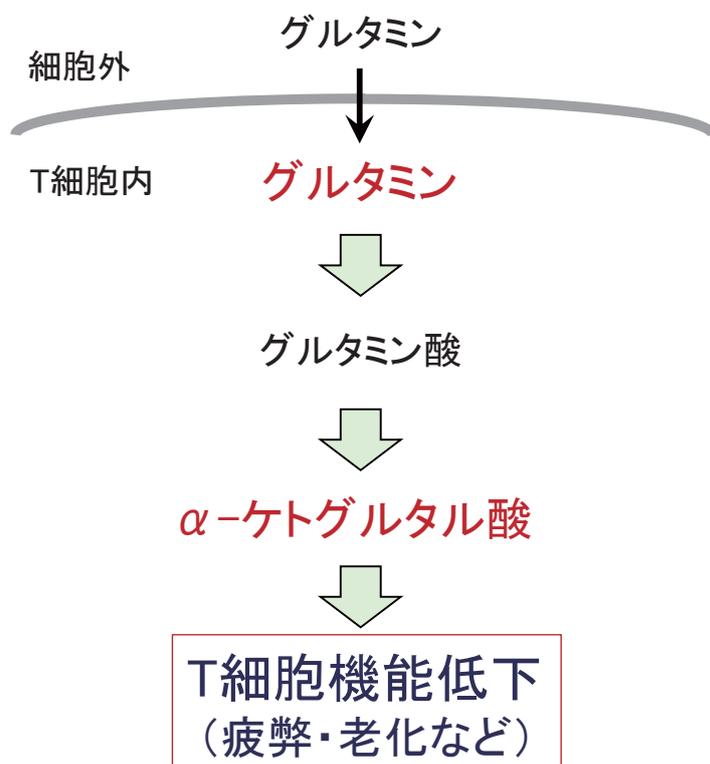


図5. グルタミン代謝の亢進は、細胞内 $\alpha$ -ケトグルタル酸量を増加させてT細胞機能の低下を引き起こす

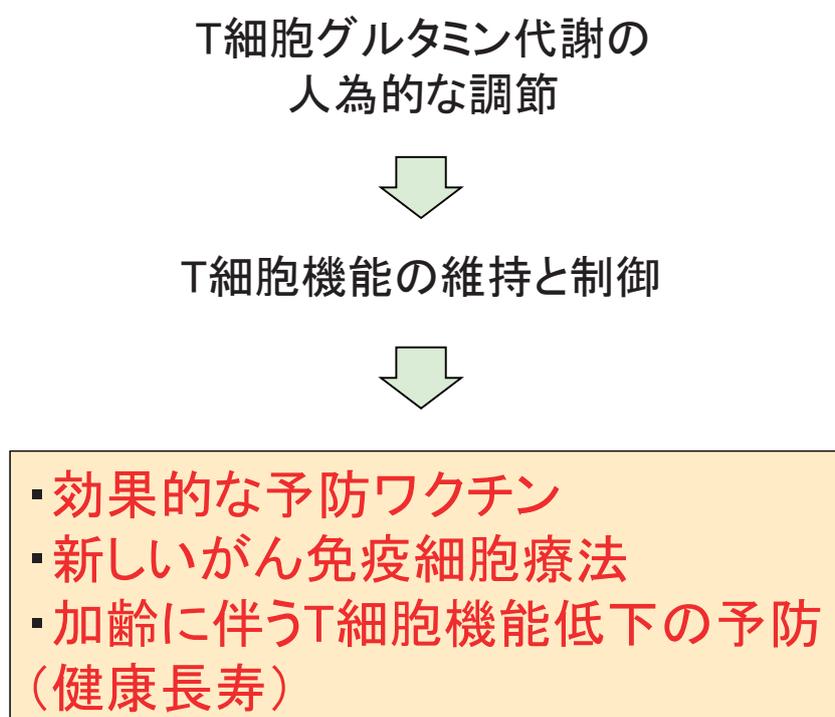


図6. 研究成果の今後の発展性