



## 抗ウイルス応答を高める脂肪酸代謝スイッチの発見

～免疫とウイルスの両方に作用する医薬品開発に期待～

### 本研究成果のポイント

- 脂肪酸代謝制御による新規抗ウイルス応答を発見しました。
- オレイン酸を含むトリグリセロール脂質種が T 細胞の抗ウイルス応答に重要な作用をもたらすことを見出しました。
- 脂肪酸代謝経路を調節した T 細胞は I 型 IFN の産生増加により、マウスへのインフルエンザウイルスの感染を効果的に抑制しました。

かずさ DNA 研究所オミックス医科学研究室の遠藤 裕介 室長の研究グループは東京慈恵会医科大学細菌学講座の金城 雄樹 教授の研究グループと共同で、脂肪酸代謝制御による新規抗ウイルス応答を発見しました。脂肪酸代謝経路を適切にコントロールすることで、獲得免疫系の司令塔である T 細胞から I 型 IFN が強力に誘導されること、また、I 型 IFN を高産生する T 細胞は、マウスへのインフルエンザウイルスの感染を効果的に抑制することが共同研究により明らかになりました。さらに、これまで知られていなかった、I 型 IFN 産生 T 細胞を誘導する脂肪酸スイッチを世界で初めて発見しました。

本研究は 2017-2021 年の間、千葉大学の中山 俊憲 教授、国立感染症研究所の高橋 宜聖 センター長の協力を得て行いました。本研究では初めに、脂肪酸合成の律速酵素 ACC1 の欠損により、I 型 IFN 誘導遺伝子の発現が劇的に増大することを見出しました。興味深い現象である一方で、律速酵素の欠損では本現象の誘導を担う責任脂質については、更なる検証が必要でした。そこで私たちは CRISPR/Cas9 システムや高精度リポミクス解析を駆使することにより、脂質代謝酵素、脂質代謝分子にアプローチすることで責任脂質の探索を試みました。詳細な検討を重ねた結果、オレイン酸を含むトリグリセロール脂質種が T 細胞の抗ウイルス応答に重要な作用をもたらすことを見出しました。また発展的な研究により、ウイルスへの抵抗性を著しく改善する医薬品シーズを 1 件発見しました。

私たちは今回の成果から、脂肪酸代謝の調節により、I 型 IFN を高産生する T 細胞の誘導を促すとともに、ウイルスの複製に必要な脂肪酸を断つ、生体にとって一石二鳥となる独創的な新規抗ウイルス薬の開発ができると考えています。そのため、脂肪酸代謝が抗ウイルス薬の有効な標的になることを期待して、新型コロナウイルスや HIV ウイルスを含む様々なウイルスで、抗ウイルス活性やその詳細な機構を検証してまいります。

本研究の成果は、6月29日の18時(日本時間)に英科学誌 *Communications Biology* に掲載されます。

論文タイトル: “SCD2-mediated monounsaturated fatty acid metabolism regulates cGAS-STING-dependent type I IFN responses in CD4<sup>+</sup> T cells” (CD4 T 細胞では、SCD2 を介する一価不飽和脂肪酸経路が cGAS-STING 依存的な I 型 IFN 応答を制御する。)

研究グループ

- かずさDNA 研究所 先端研究開発部 オミックス医科学研究室 遠藤 裕介 室長
- 千葉大学大学院医学研究院免疫発生学教室 中山 俊憲 教授
- 東京慈恵会医科大学細菌学講座 金城 雄樹 教授
- 国立感染症研究所治療薬・ワクチン開発研究センター 高橋 宜聖 センター長

報道機関からのお問い合わせ窓口

かずさDNA 研究所 広報・研究推進グループ

電話 0438-52-3930

メール kdri-kouhou@kazusa.or.jp

学校法人慈恵大学 経営企画部 広報課

電話 03-5400-1280

メール koho@jikei.ac.jp

同時発表: 文部科学省記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、千葉県政記者会、千葉民間放送テレビ記者クラブ、木更津記者クラブ

## 研究の詳細

### 1. 背景

生体はウイルスに感染すると、様々な免疫細胞を活性化させることでウイルスを排除しようとします。生体防御反応は感染後に迅速に働く自然免疫応答、二度目の感染を防ぐ獲得免疫応答の2種類の免疫応答システム(注1)に支えられています。自然免疫応答ではI型インターフェロン(IFN)(注2)が抗ウイルス応答を誘導することが知られており、I型IFNの産生機構の解明を目的とした研究が精力的に行われてきました。しかしながら、こうした研究は自然免疫系の細胞に着目をしたものが多く、獲得免疫系の細胞とI型IFNの関係性については明らかになっていませんでした。

本研究グループは、脂肪酸代謝経路を適切にコントロールすることにより、獲得免疫系の司令塔であるT細胞からI型IFNが強力に誘導されることを発見しました(図1)。さらに、オレイン酸に代表される一価不飽和脂肪酸代謝経路が、I型IFN産生T細胞を制御することを世界で初めて発見しました。

### 2. 手法

本研究グループは、T細胞におけるI型IFNと脂肪酸代謝の関係性に着目しました。次世代シーケンサー(注3)を用いて網羅的な遺伝子発現解析を行い、I型IFNが多数の脂肪酸代謝遺伝子(律速酵素ACC1を含む)の発現を抑制すること(図2A)、逆にACC1遺伝子を欠損させることでI型IFN誘導遺伝子の発現が顕著に増大することを明らかにしました(図2B)。

これらのことからI型IFNと脂肪酸代謝は相互に制御しあう密接な関係にあると考え、細胞生物学的な検証を行いました。興味深いことに、脂肪酸代謝の制御によりT細胞がI型IFNを産生するようになり(図2C)、さらにインフルエンザウイルス感染を効果的に予防しました(図2D)。

T細胞からI型IFNが産生されるという非常に珍しい現象を理解するため、「①どのような脂肪酸」「②いかなるメカニズム」でT細胞のI型IFNの産生を誘導するかについて、研究を進めました。

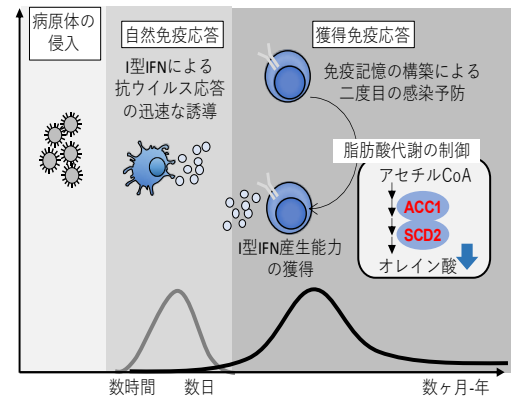


図1: 本研究成果の概要

脂肪酸代謝を標的とした

I型IFN産生CD4T細胞の誘導メカニズム

図2

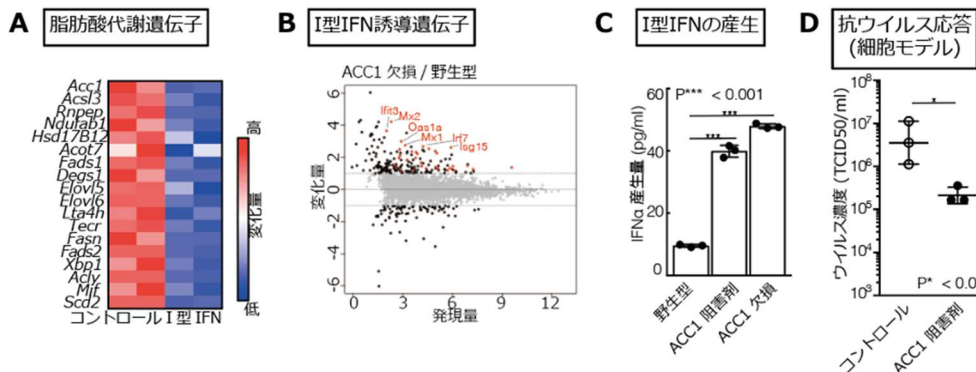


図2: 脂肪酸合成の中心酵素ACC1阻害・欠損による抗ウイルス応答の増強

(A) マウス脾臓由来のT細胞をI型IFNの存在下で培養したところ、脂肪酸代謝の遺伝子発現が大幅に抑制されました。(B) ACC1の遺伝子欠損によりI型IFNにより誘導される遺伝子(赤丸で表記)の発現量が顕著に増大しました。

(C) ACC1の阻害または遺伝子欠損によりI型IFNの産生量が増大します。(D) ACC1阻害T細胞はインフルエンザウイルスの肺胞上皮細胞への感染を効果的に予防しました。

① どのような脂肪酸が I 型 IFN の産生に重要であるか

数多くある脂肪酸のなかでもどのような種類の脂肪酸が I 型 IFN の産生に重要であるかを検証しました。脂肪酸は化学的な構造 (注 4) により、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸に分類されます。これらの脂肪酸の合成酵素に着目して、CRISPR/Cas9 法 (注 5) による遺伝子編集 (遺伝子切断) を行いました。その結果、オレイン酸に代表される一価不飽和脂肪酸の合成酵素 SCD2 の欠損により、I 型 IFN 応答が誘導されることがわかりました (図 3A, 3B)。さらに、マウスを用いたインフルエンザウイルスの感染実験では、SCD2 欠損 T 細胞を導入したマウスはウイルスへの抵抗性が強まること示されました (図 3C, 3D)。また、リポミクス解析 (注 6) を用いた一連の検討により、オレイン酸を含むトリグリセロール脂質種が T 細胞の抗ウイルス応答に重要な作用をもたらすことを見出しました。これらの結果から、オレイン酸代謝経路が、I 型 IFN 産生 T 細胞の誘導に重要な脂肪酸代謝スイッチであると世界で初めて同定しました。

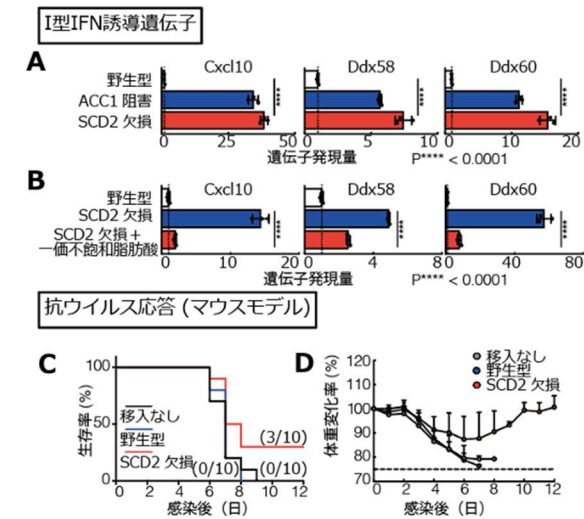
図3:SCD2欠損による抗ウイルス応答の誘導

(A), (B) I型IFNの誘導に重要な脂肪酸を探索するために脂肪酸合成に関与する遺伝子群の遺伝子編集 (遺伝子切断) を行った。その結果、一価不飽和脂肪酸を合成する SCD2の欠損により、I型IFN誘導遺伝子の発現が増大することがわかった。さらに一価不飽和脂肪酸を細胞に処置することで、I型IFN遺伝子の誘導は見えなくなった。

(C), (D) SCD2欠損T細胞が抗ウイルス応答を増強するか、インフルエンザ感染モデルを用いて検証を行った。その結果、SCD2欠損T細胞をマウスに移入することで生存率や体重減少に改善が見られた。

これらの結果は、SCD2によって合成される一価不飽和脂肪酸が減少することが、抗ウイルス応答の誘導に重要であることを示している。

図3

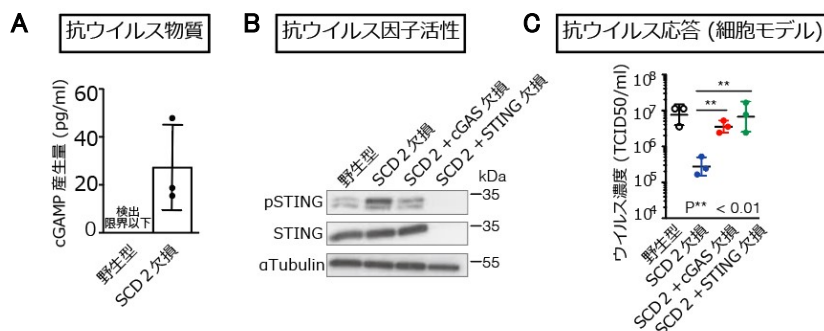


② どのような分子が I 型 IFN の産生を制御しているか

SCD2 の欠損によって、いかにして I 型 IFN 産生 T 細胞が誘導されるかを検証しました。SCD2 欠損 T 細胞では、cGAMP の産生量が増大しており (図 4A)、細胞質にあるウイルス由来の DNA を認識する cGAS-STING 経路 (注 7) が活性化しました (図 4B)。そして、遺伝子欠損により cGAS-STING パスウェイを不活化させると、抗ウイルス応答が見られなくなりました (図 4C)。

一連の結果より、一価不飽和脂肪酸の抑制による I 型 IFN 産生 T 細胞の誘導には、cGAS-STING 経路の活性化を介する細胞内 DNA 認識機構が関与することが想定されました。

図4



4: 脂肪酸合成の抑制による抗ウイルス応答機構の解明

(A), (B), (C) SCD2の欠損により細胞内のDNAを認識する経路cGAS-STINGの活性化リガンドの産生量が増大した。またSCD2の欠損によりcGAS-STING経路の活性が上昇した。SCD2欠損で見られていたインフルエンザウイルスへの感染の抑制が、cGAS-STINGの欠損により見られなくなった。

### 3. 成果

本研究では、脂肪酸代謝を適切にコントロールし、I型IFN産生T細胞を誘導することで、強毒性のインフルエンザウイルスへの抵抗性を増強することに成功しました。また、CRISPR/Cas9システムや高精度リポミクス解析を駆使することで、I型IFN産生T細胞の誘導に重要な脂肪酸代謝スイッチを世界で初めて同定しました(図5)。

ウイルスは自身を複製するのに宿主の脂肪酸を利用することが知られています。そのため、本研究成果をさらに発展させることで、脂肪酸代謝の調節により、I型IFNを高産生するT細胞の誘導を促すとともに、ウイルスの複製に必要な脂肪酸を断つ、生体にとって一石二鳥となる独創的な新規抗ウイルス薬の開発ができると考えています。

### 4. 今後の応用、展開

私たちは今回の成果から、脂肪酸代謝の調節により、I型IFNを高産生するT細胞の誘導を促すとともに、ウイルスの複製に必要な脂肪酸を断つ、生体にとって一石二鳥となる独創的な新規抗ウイルス薬の開発ができると考えています。そのため、脂肪酸代謝が抗ウイルス薬の有望な標的になることを期待して、新型コロナウイルスやHIVウイルスを含む様々なウイルスで、抗ウイルス活性やその詳細な機構の検証をまいります。

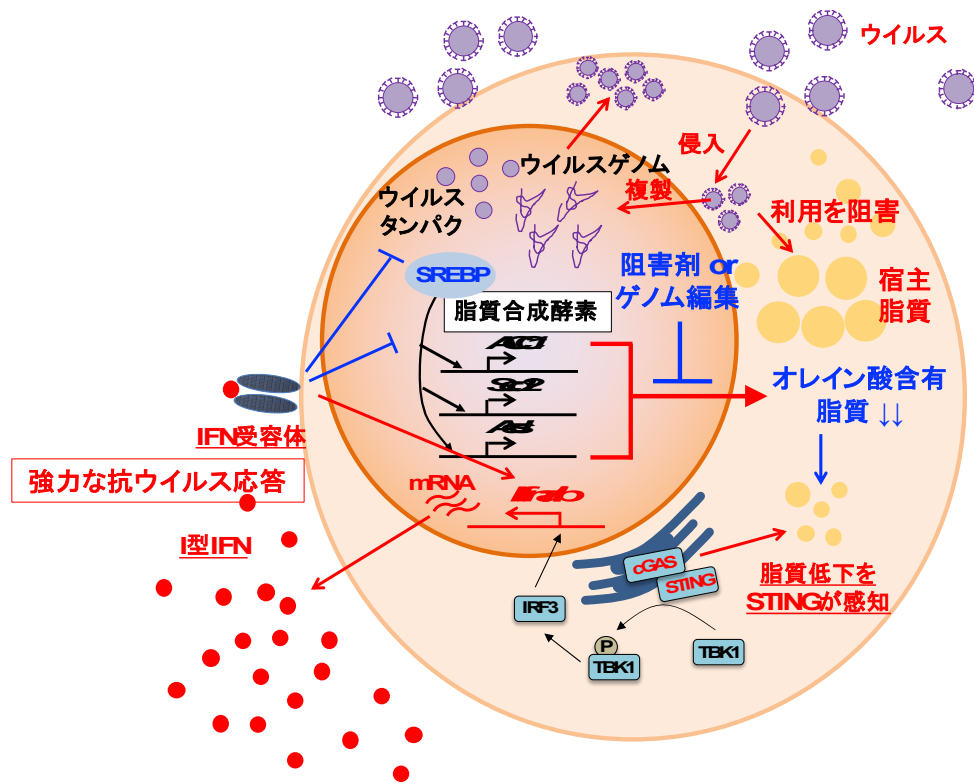


図5:本研究で明らかとなった脂肪酸代謝によるI型IFN産生T細胞の形成メカニズム

## 5. 脚注、用語説明

### 注 1:免疫応答システム

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:I 型 IFN

有害な病原体が体内に侵入した際に、自然免疫系の細胞から迅速に産生される抗ウイルス性物質。ウイルスの複製を阻害することでウイルスへの抵抗性の増強や、感染した細胞の積極的な排除を行う。

### 注 3: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 4:脂肪酸の構造

脂肪酸は、炭素鎖の長さや二重結合の数によって細胞内での動態が異なる。また、脂肪酸の中にある二重結合の数によって、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸(それぞれ0個、1個、2個以上の二重結合を有する)に分類することができる。

### 注 5: CRISPR/Cas9 法

2020 年にノーベル化学賞を受賞した遺伝子編集システム。遺伝子編集技術は生物実験に不可欠な技術であり、特定のタンパク質の発現に関与する遺伝子領域を編集することで、そのタンパク質が細胞の機能に与える影響を検証することができる。CRISPR/Cas9 は細菌が有する免疫システムであり、従来の遺伝子編集システムよりも、編集の効率や利便性が高いことが知られている。

### 注 6:リポミクス解析

脂肪酸はアミノ酸や糖などととも、より複雑な化合物である脂質へと代謝されることで生体機能を維持する役割を担う。リポミクス解析は、これら生体内に数多く存在する脂質を網羅的かつ定量的に解析する技術である。

### 注 7: cGAS-STING 経路

細胞質内にある DNA に反応して I 型 IFN の産生を促すことで抗ウイルス応答を誘導する。具体的には、cGAS が細胞質内の DNA から cGAMP を産生することで STING を活性化するという機構が知られている。

以上