

肉芽腫形成に特異的な代謝経路の発見

—ペントースリン酸回路の制御による新規治療—

概要

サルコイドーシスやクローン病といった肉芽腫性疾患では、肉芽腫という免疫細胞の塊が形成され、失明、不整脈、肺線維症、下痢などの症状を引き起こします。しかしながら、肉芽腫性疾患の原因は不明であり、有効な治療法も限られています。京都大学大学院医学研究科皮膚科学 梶島健治教授、先端医療基盤共同研究講座 皮膚科兼任 中溝聡特定講師らの研究グループは肉芽腫性疾患の代表であるサルコイドーシスを解析することにより、肉芽腫性疾患の原因を明らかにしたいと考えました。そのために、サルコイドーシスの患者の皮膚病変を1細胞RNAシーケンスという手法で解析しました。その結果、ペントースリン酸回路という代謝経路が亢進しているマクロファージが肉芽腫を作っていることを明らかにしました。さらに、ペントースリン酸回路を阻害することにより肉芽腫形成が試験管内でも、マウスの肉芽腫モデルでも阻害され、治療効果があることが証明されました。現在、様々な製薬会社と連絡を取り、この研究結果をもとにした新たな薬剤の開発をお願いしています。本成果は、2023年12月1日に米国の国際学術誌「*Journal of Clinical Investigation*」にオンライン掲載されました。

1. 背景

異物や病原体が体内に入ると通常免疫機構が働き排除されます。しかしながら、排除できない異物や病原体が体内に入ってきたときは、体は肉芽腫という免疫細胞の壁を異物や病原体の周りに作り、隔離します。一方、サルコイドーシス¹やクローン病²といった肉芽腫性疾患と呼ばれる病気では、異物や病原体がないにも関わらず体内に肉芽腫が形成され、失明、不整脈、肺線維症、下痢などの症状を引き起こします。現在、肉芽腫性疾患の原因はわかっていないため、治療も対症療法しかありません。そのため、私達は肉芽腫性疾患の代表であるサルコイドーシスの肉芽腫を解析することにより、肉芽腫性疾患の原因を明らかにしたいと考えました。

2. 研究手法・成果

サルコイドーシスの患者さんの皮膚病変を1細胞RNAシーケンス³という手法で解析しました。その結果、ペントースリン酸回路⁴という代謝経路が亢進しているマクロファージ⁵が肉芽腫を作っていること、そのマクロファージは皮膚だけでなく全身の病変にいること、サルコイドーシス以外の肉芽腫性疾患でも存在することを明らかにしました。さらに、ペントースリン酸回路を阻害することにより肉芽腫形成が試験管内でも、マウスの肉芽腫モデルでも阻害され、治療効果があることが証明されました。以上からペントースリン酸回路を標的とすることにより肉芽腫性疾患を治療できる可能性が示唆されました。

3. 波及効果、今後の予定

現在、様々な製薬会社と連絡を取り、我々の研究結果をもとにした新たな薬剤の開発をお願いしています。また、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構の協力のもと、さらなる治療標的の同定を行っております。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は以下の資金の援助を受けて行われました。

日本医療研究開発機構（AMED）の革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」研究開発領域における研究開発課題「多細胞相互作用による皮膚バリアの適応・修復機序の解明」（梶島健治）。科研費「皮膚における多様な免疫応答の誘導機序と他臓器との免疫学的連関の解明」（梶島健治）、「サルコイドーシスの肉芽腫形成におけるエネルギー代謝経路の同定」（中溝聡）。コーセーコスメトロジー研究財団「アトピー性皮膚炎の発症機序の時空間的理解とアレルギー克服を目指した研究」（梶島健治）。日本皮膚科学会炎症性皮膚疾患研究費（アヴイ助成）「サルコイドーシスの肉芽腫形成におけるエネルギー代謝経路の同定」（中溝聡）、藤原記念財団「シングルセル解析によるサルコイドーシスのバイオマーカー同定と治療標的探索」（中溝聡）、Leo Foundation（中溝聡）。

<用語解説>

1. サルコイドーシス：肺や眼、リンパ節、皮膚、心臓など、さまざまな臓器に小さな腫れ物（肉芽腫）が形成される疾患
2. クローン病：口腔にはじまり肛門にいたるまでの消化管のどの部位にも炎症や潰瘍（粘膜が欠損すること）が起こる疾患
3. 1細胞RNAシーケンス：次世代シーケンサーを用いることで、個々の細胞が保持している遺伝子を質的、量的に網羅的に調べる方法

4. ペントースリン酸回路：糖の代謝経路の一つ、NADPH や、デオキシリボース、リボースといった核酸の生合成に不可欠な糖を含む各種ペントースの産生に関与する。
5. マクロファージ：白血球の 1 種。生体内をアメーバ様運動する遊走性の食細胞で、死んだ細胞やその破片、体内に生じた変性物質や侵入した細菌などの異物を捕食して消化し、清掃屋の役割を果たす。

<研究者のコメント（特定講師：中溝聡）>

今までサルコイドーシス肉芽腫の構成細胞は未知でありました、ましてや代謝経路については何もわかっていませんでした。本研究結果は肉芽腫構成細胞の代謝という未知の領域を明らかにしただけではなく、代謝に関わる酵素が診断、治療に繋がる可能性を示しました。また、動物実験ではなく実際の患者検体から見出した知見であるため、臨床に繋がる可能性が高いと考えております。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Activation of the pentose phosphate pathway in macrophages is crucial for granuloma formation in sarcoidosis

（サルコイドーシスではマクロファージにおけるペントースリン酸回路の活性化が肉芽腫形成に必須である）

著者：Satoshi Nakamizo, Yuki Sugiura, Yoshihiro Ishida, Yoko Ueki, Satoru Yonekura, Hideaki Tanizaki, Hiroshi Date, Akihiko Yoshizawa, Teruasa Murata, Kenji Minatoya, Mikako Katagiri, Seitaro Nomura, Issei Komuro, Seishi Ogawa, Saeko Nakajima, Naotomo Kambe, Gyohei Egawa, and Kenji Kabashima

掲載誌： *Journal of Clinical Investigation* DOI : 10.1172/JCI1171088.