

活性イオウによる腸管炎症制御機構の解明

田山舜一

東北大学大学院医学系研究科 免疫学分野

【研究の背景】

炎症性腸疾患(以下 IBD)は、腸管局所における T 細胞の異常応答によって惹起されることが知られており、IBD の治療標的として T 細胞内代謝経路が注目を集めている。一方で、2017 年、赤池孝章博士らの共同研究グループにより、活性イオウ分子によって制御される新規活性イオウ代謝が発見され、同分子を合成する酵素として cysteinyl-tRNA synthetase 2 (CARS2)が同定された¹⁾。活性イオウは、イオウ原子が複数個連結した代謝産物の総称であり、同分子内のイオウ原子が供給されることでミトコンドリアにおけるエネルギー産生や、タンパク質の機能制御を担っていることが明らかとなっている¹⁾。しかしながら、T 細胞における活性イオウ代謝の機能、特に IBD 発症における同代謝経路の役割は不明である。

【目 的】

上記研究背景を踏まえ、本研究では T 細胞の成熟・恒常性維持における活性イオウ代謝の機能を解明し、さらには腸炎誘導下での T 細胞における同代謝の役割を究明することを目的とした。

【方 法】

T 細胞の成熟、および腸管における恒常性維持に活性イオウ代謝が及ぼす影響を評価するため、*Cars2*^{+/-}マウスを用いたフローサイトメトリー解析を行った。また、T 細胞移入系大腸炎モデルにより、活性イオウ代謝が腸炎発症に及ぼす影響を評価した。さらに、ヒトクローン病患者の公開 single cell RNA seq データベースを再解析することで、クローン病患者由来 T 細胞における活性イオウ代謝の関与を確認した。

【結 果】

(I) T 細胞の成熟・恒常性維持における活性イオウ代謝の役割

T 細胞は胸腺において成熟し、末梢組織に遊走されることが知られている。そこで我々はまず活性イオウ代謝が T 細胞の成熟、ならびに末梢における恒常性維持に与える影響を評価するため、胸腺・大腸に局在する T 細胞の性状を、野生型ならびに *Cars2*^{+/-}マウス間で比較した。その結果、8 - 12 週齢の若齢マウスにおいては、T 細胞の胸腺における成熟、および同細胞の腸管への集積に差は認められなかった。一方で 1 年齢の高齢マウスでは、胸腺における T 細胞の成熟に差は認められなかったものの、大腸組織に浸潤する T 細胞数が高齢の *Cars2*^{+/-}マウスにおいて顕著に亢進していた。

高齢マウスでは、胸腺が縮小し、末梢への T 細胞供給が減少するため、末梢に分布する T 細胞は恒常性維持増殖と呼ばれる自己増殖機構により細胞数を維持している。そこで我々は、高齢 *Cars2*^{+/-}マウスにおいて認められた腸管局在性 T 細胞数の上昇は、恒常性維持増殖の亢進に起因すると仮定した。実際に、リンパ球減少状態マウスへの T 細胞移入により、同細胞における恒常性維持増殖の評価を行ったところ、*Cars2*^{+/-} T 細胞において恒常性維持増殖の亢進が認められた。このことから、CARS2 依存的活性イオウ代謝は、腸管局在性 T 細胞の細胞増殖を制御することで恒常性維持に寄与することが示唆された。

(II) T細胞依存的炎症性腸疾患における活性イオウ代謝の機能

T細胞移入系大腸炎モデルを用い、T細胞内因性の活性イオウ代謝の役割を評価したところ、*Cars2*^{+/-} T細胞では細胞周期エンタリー(G0期からG1期への移行)の亢進、および細胞周期抑制因子 *Trp53* の発現低下が認められた。このことから、定常状態下(上記実験結果(I))に加え腸炎誘導下でも活性イオウ代謝がT細胞増殖に対し抑制的に作用することが示唆された。また、*Cars2*^{+/-} T細胞移入群では大腸に集積する炎症性T細胞の蓄積が亢進し、腸炎症状の増悪が認められた。

我々はさらに、活性イオウ分子による腸炎惹起性T細胞への抑制能を評価するため、*Cars2*^{+/-} T細胞移入個体に活性イオウのドナー分子(グルタチオントリサルフィド:GSSSG)を投与し、腸炎症状等の評価を行った。その結果、GSSSG投与により、T細胞増殖が抑制され、大腸炎が寛解した。以上のことから、CARS2依存的活性イオウ代謝は、T細胞増殖を抑制することで、大腸炎発症に対し保護的に作用することが明らかとなった。

現在、活性イオウによるT細胞増殖抑制機構について解析を進めている。

(III) ヒトクローン病患者由来T細胞における活性イオウ代謝の評価

ヒトIBD患者における活性イオウの関与を評価するため、公開データベース上に報告されているクローン病患者大腸組織のsingle cell RNA seqデータ^{2,3)}(45歳以上)を再解析し、クローン病患者由来CD4⁺T細胞において特徴的な遺伝子変動が認められるか確認した。その結果、IBD由来CD4⁺T細胞では、*CARS2*を発現する細胞の割合がコントロール群に比べ低く、さらに*CARS2*発現細胞の割合は、活性化マーカー*HLA-DRA*の発現割合と負の相関を示す一方、細胞増殖抑制因子*TP53*とは正の相関を示した。このことから、ヒトにおいても腸管局在性T細胞における*CARS2*の発現低下がIBD発症と相関することが示された。

【考 察】

本研究により、活性イオウ代謝がT細胞増殖を抑制することで腸管炎症に対し保護的に作用することが示された(論文投稿中)。本研究成果は、活性イオウに着目したIBDの新たな治療法確立に貢献することが期待される。今後IBDの発症原理を詳細に理解するため、腸管組織を構成する上皮細胞、間質細胞、各種免疫細胞における活性イオウの役割究明が不可欠である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

IBDは、免疫抑制剤や生物学的製剤による治療が試みられているものの、疾患の根本的な治療法は確立されておらず、再燃と寛解を繰り返す難治性疾患である。本研究により、活性イオウによる新たなIBD治療法が社会実装されることで、寛解期維持率の低い方への新たな治療選択肢の提供につながる事が予想される。また、活性イオウを含有する食物の研究も進んでいることから⁴⁾、本研究は新たな食事療法確立にも資することが期待される。

【参考・引用文献】

- [1] Akaike T et al., Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. *Nat Commun* 8, 1177 (2017)
- [2] Jaeger N et al., Single-cell analyses of Crohn's disease tissues reveal intestinal intraepithelial T cells heterogeneity and altered subset distributions. *Nat Commun* 12, 1921 (2021)
- [3] Kong L et al., The landscape of immune dysregulation in Crohn's disease revealed through single-cell transcriptomic profiling in the ileum and colon. *Immunity* 56, 444-458.e445 (2023)
- [4] Kasamatsu S et al., Quantitative profiling of supersulfides naturally occurring in dietary meats and beans. *Anal Biochem* 15, 685.115392 (2024)