

炎症はエネルギー代謝の“偏り”に左右される

岡田 貴裕

代謝は異化と同化からなる化学反応ネットワークである。その役割は多岐にわたり、細胞の活動を支えるエネルギーや生体分子をつくりだすだけでなく、情報伝達系や遺伝子発現システムと綿密に連携し、さまざまな生命現象を制御していることがわかってきた。本稿では、最近の代謝研究の中から、生体防御の最前線ではたらくマクロファージに関する話題について紹介する。

マクロファージは“掃除屋”としてはたらく細胞集団であり、異物や病原体、さらには死細胞を取り込み、消化することで組織を健康な状態に維持している。また、環境変化に対して柔軟に応答する能力を備えており、組織が損傷した際にはその修復にはたらき、一方では、IL-1 β やTNF- α などの炎症メディエーターを産生し、炎症反応を惹起することで感染や発がんから私たちの体を守っている。

従来、このような機能は、シグナル分子や転写因子が織りなす情報伝達系により制御されるものとして捉えられ、代謝の役割はほとんど考慮されてこなかった。ところが、微生物成分やサイトカインを感知し炎症応答を開始したマクロファージが、酸素の豊富な環境下においても酸化的リン酸化反応を行わずに、わざわざ非効率的な解糖系を用いてATPを産生するという現象（好氣的解糖）が見いだされたことにより、エネルギー代謝が何らかのかたちで細胞機能に関連するのではないかと考えられるようになった¹⁾。そして、この仮説はTannahillらにより初めて実証されることとなり²⁾、好氣的解糖への切り替えに連動してTCA回路が停滞する結果、ミトコンドリア内に蓄積したコハク酸やクエン酸が炎症メディエーターの発現制御にはたらくようになることが見いだされている。

それでは、これらの中間代謝物はどうなかたちでマクロファージの炎症応答に寄与しているのだろうか？

代謝による炎症応答の制御メカニズムのひとつとして、低酸素応答転写因子HIF-1 α を介した経路があげられる。通常、HIF-1 α はプロリン水酸化酵素（PHD）によって水酸化された後にユビキチン-プロテアソーム系で迅速に分解されており、このプロセスが遮断されるとIL-1 β の発現増強にはたらくようになる。近年の研究から、炎症応答初期に蓄積したコハク酸は細胞質に運ばれるとPHDの触媒能を低下させ、HIF-1 α の安定化にはたらくことが明らかにされている²⁾(図1)。また同時に、ミトコンドリア膜内外の電気化学的ポテンシャル差を変調させ、活性酸素の生成を促すことによってもPHDのはたらきを阻害し、HIF-1 α を介した炎症応答を増強させることがわかってきた³⁾(図1)。

一方で、炎症が進むにつれ、ミトコンドリアに蓄積したクエン酸はcis-アコニット酸脱炭酸酵素（Irg-1）によるイタコン酸の合成経路に利用される。当初、その抗菌力からイタコン酸は感染微生物を排除するために産生されているのではないかと考えられたが、実際にはミトコンドリアでコハク酸デヒドロゲナーゼ（SDH）を阻害するとともに、Nrf2やATF3といった転写因子を活性化することで活性酸素やIL-1 β の産生を抑制し^{3,4)}、マクロファージの炎症応答を負に制御することが明らかにされている（図1）。

このように、マクロファージには代謝を介した拮抗的な機能制御システムが備わっており、エネルギー代謝経路を積極的に切り替えることで炎症応答を調整するという興味深い現象がわかってきた。がんの代謝研究からも裏打ちされているように、この事実は、代謝がヒトの免疫機能を容易に変調させ、非アルコール性脂肪性肝炎や動脈硬化のような慢性炎症を基盤とした生活習慣病の悪性化に密接に関連することを示唆している。今後の研究により、炎症時に起こる組織マクロファージの性状変化⁵⁾と代謝系とのつながりが詳らかにされていくことで、特定のエネルギー代謝経路や代謝産物の輸送を狙った創薬が可能になるかもしれない。

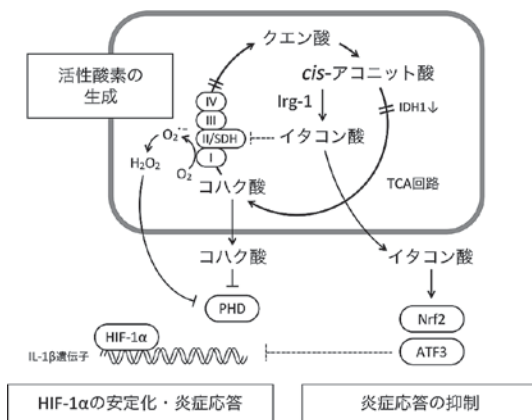


図1. 代謝産物による炎症応答の制御経路

- 1) Rodríguez-Prados, J. C. et al.: *J. Immunol.*, **185**, 605 (2010).
- 2) Tannahill, G. M. et al.: *Nature*, **496**, 238 (2013).
- 3) Mills, E. L. et al.: *Cell*, **167**, 457 (2016).
- 4) Bambouskova, M. et al.: *Nature*, **556**, 501 (2018).
- 5) Okada, T. et al.: *Scand. J. Immunol.*, **83**, 139 (2016).