

過去の代謝ストレスが免疫系に及ぼす持続的影響の解明

—プリン代謝系がT細胞の細胞死を制御する—

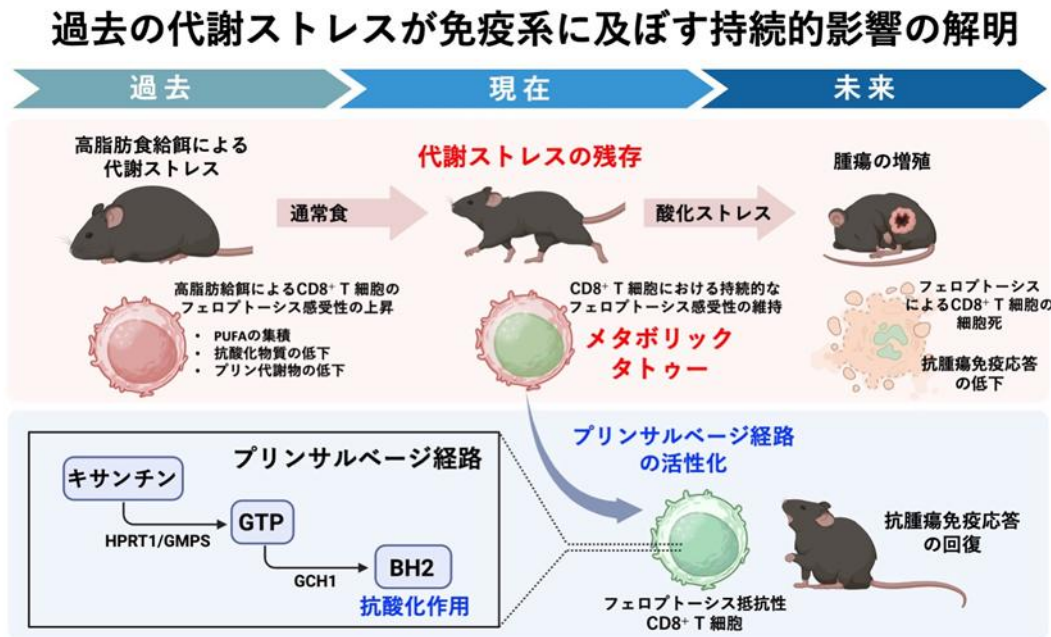
概要

近年の免疫疾患の発症率上昇は、食生活の変化など生活様式の多様化による代謝状態の攪乱（※¹代謝ストレス）が長期間にわたり影響を与えていることが一因と考えられています。しかしながら、代謝ストレスが、いつ、どこで、どのように免疫系に異常を及ぼすのか、その実体は分かっていませんでした。

京都大学大学院医学研究科がん免疫総合研究センターの但馬正樹講師とシドニアファガラサン同特定教授（理化学研究所生命医科学研究センター粘膜免疫研究チームチームディレクター）らの研究グループは、高脂肪食を給餌したマウスにおいてがんを攻撃する※¹CD8⁺T細胞が脆弱化しており、通常食に戻した後も長期間にわたり脆弱性が持続することを見出しました。この脆弱化の原因は、高脂肪食によりCD8⁺T細胞内で※²多価不飽和脂肪酸（PUFA）が集積し、それが通常食に戻した後も維持され、PUFAの過酸化に起因する細胞死（※³フェロプトーシス）に高い感受性を示すことによるものでした。さらに、CD8⁺T細胞はフェロプトーシスに対抗するため、プリン代謝物であるキサンチンを取り込み、抗酸化作用を持つBH4を産生していることも明らかにしました。

本研究により、過去の代謝ストレスがCD8⁺T細胞の持続的な機能低下を引き起こすメカニズムが解明され、この知見はプリン代謝をターゲットとした新たながん治療戦略の開発に繋がることが期待されます。

本研究成果は2026年4月13日に国際学術誌「*Nature Immunology*」にオンライン掲載されました。



高脂肪食給餌による代謝ストレスは、代謝ストレスを取り除いた後もCD8⁺T細胞の脂質構成の変化として長期間にわたって残存し、細胞死の一種であるフェロプトーシスへの感受性を持続的に上昇させてがんに対する免疫応答を減弱させている。CD8⁺T細胞はキサンチンから抗酸化作用を有するBH4を産生することでフェロプトーシス抵抗性を獲得している。

(BioRender で作成。作成者：但馬正樹)

1. 背景

近年のがんや自己免疫疾患の発症率の上昇は、ライフスタイルの多様化が関与していることは疑いの余地がありません。多様な生活様式の中で、我々が受ける代謝ストレスが長期間にわたり免疫系に影響を与え続けることが罹患率に強く影響していると考えられます。すなわち、ヒトの過去から現在に至るまでのライフスタイルが、将来的な免疫関連疾患の発症と重症化に色濃く反映されるのであれば、幅広い時間軸を考慮した病態発症機序の解明が不可欠であると考えられます。

本研究では、さまざまな免疫関連疾患がなぜ起こり、患者による病態の違いはどこに由来するのかという疑問に対し、「代謝ストレスが免疫系にどのような時空間的影響を及ぼすか」という問いへと落とし込むことで、新たな視点から免疫関連疾患発症の要因を突き止め、それをベースにした新たな免疫治療ターゲットの創出を目指しました。

2. 研究手法・成果

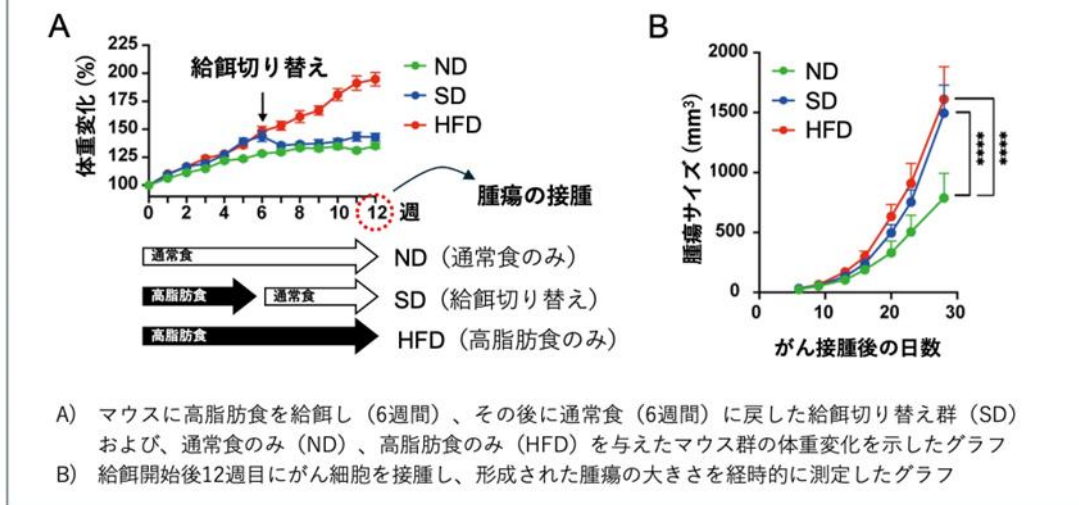
代謝ストレスに晒されるタイミングおよび期間の違いが免疫系にどのような影響を与えるかを解析する実験系として、マウスに高脂肪食 (high fat diet) を 6 週間給餌した後、6 週間通常食 (normal diet) で飼育を継続した、給餌切り替え (switched diet、SD 群) 実験群を設定しました。SD 群とともに、通常食のみ (ND 群)、もしくは高脂肪食のみ (HFD 群) を給餌したマウスに腫瘍を接種しがん免疫応答を比較することで、代謝ストレスが時間経過とともにどのように免疫系に持続的影響を及ぼすのかを解析しました。特にがん免疫応答の中核を担う CD8⁺ T 細胞、および抗腫瘍免疫応答が発動する場であるがん所属リンパ節 (がんから一番近いリンパ節) を中心に、^{※4} マルチオミックス解析を用いて、本実験モデルで代謝ストレスが残存するその分子メカニズムにアプローチしました。

給餌開始から 12 週目における各実験群の体重を比較すると、著しく体重が増加した HFD 群に対し、ND 群および SD 群は同様の穏やかな体重増加のみを認めました (下図 A)。しかしながら、これらのマウスで抗腫瘍効果の評価を行うと、SD 群はむしろ HFD 群と同様の非常に早い腫瘍増殖を認めました (下図 B)。これは過去の高脂肪食給餌による代謝ストレスが、そのストレスを取り除いた後も免疫系に残存していることを示唆していました。

この代謝ストレスの実体を明らかにするために、がん所属リンパ節の脂肪酸組成を質量分析イメージングで解析をしたところ、SD および HFD マウスにて多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の集積を認めました。PUFA は酸化されやすく、それが過度に進行するとフェロプトーシスと呼ばれる細胞死を誘導することが知られています。実際、SD および HFD マウスの CD8⁺ T 細胞を解析するとフェロプトーシスによる細胞死が ND マウスより有意に高いことを明らかにしました。これらのことは、高脂肪食給餌が免疫細胞を構成する脂質の種類を変化させ、その影響は通常食に切り替えた後も長期間にわたり残存し続けることを示唆しており、これを我々は^{※5} メタボリックタトゥーと名付けました。

このメタボリックタトゥーの影響下にある SD および HFD マウスの CD8⁺ T 細胞をさらに解析すると、^{※6} プリン代謝経路の代謝産物であるキサンチンのレベルが ND マウスより有意に下がっており、さらにキサンチンをもとに^{※7} プリンサルベージ経路で産生される抗酸化物質テトラヒドロピオプテリン (BH4) のレベルも連動して低下していることが明らかになりました。そこで、SD および HFD マウスにおいてキサンチンおよび BH2 (BH4 の前駆体) を補充すると、腫瘍が有意に小さくなることが認められました。これらのことから、過去の高脂肪食給餌はフェロプトーシス感受性の上昇という形で CD8⁺ T 細胞に影響を及ぼし続けており、これに対抗するための手段として BH4 などの抗酸化物質を過剰に消費してしまうことで、がんに対する免疫応答が低下することが明らかとなりました。

過去の高脂肪食給餌がもたらすがんに対する免疫応答の減弱



3. 波及効果、今後の予定

本研究において、一時的な高脂肪食摂取であってもその影響は CD8⁺ T 細胞の脂肪酸組成の変化として長期間にわたって維持され、それを起因としたフェロプトーシス感受性の上昇、およびがんに対する免疫応答の低下が起きることを明らかにしました。今後、プリン代謝経路の人為的制御による免疫細胞のフェロプトーシス抑制を目指し、新たながん免疫治療の選択肢を提供することに寄与していきたいと考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は日本学術振興会(JSPS)科学研究費補助金(19K1688、22K15501、24K10092、25H01031)、JST(科学技術振興機構)ムーンショット型研究開発事業(JP21zf0127004、25zf0127003、25zf0127007)、JST-ERATO(JPMJER2101)、JST-CREST(JPMJCR24T6)、JST-SPRING(JPMJSP2110)、AMED(日本医療研究開発機構)CREST(JP25gm2010001)、理化学研究所、持田記念医学薬学振興財団、アステラス病態代謝研究会、武田科学振興財団、CCII Scholarship、柳井基金の支援を受けて実施されました。

<用語解説>

※¹CD8⁺ T 細胞：腫瘍細胞やウイルス感染細胞を攻撃するリンパ球の一種で、抗腫瘍免疫の中心的な役割を果たします。細胞傷害性キラーT細胞とも呼ばれます。

※²多価不飽和脂肪酸：細胞を構成する重要な脂肪酸で、分子内に二重結合を複数持つため酸化されやすく、生体内で酸化が進むと細胞障害や炎症の原因となります。

※³フェロプトーシス：鉄の酸化還元作用によって生成される活性酸素種により細胞膜を構成する多価不飽和脂肪酸の酸化が促進され、その結果として起こる細胞膜の破壊を伴った細胞死の一種で、がんや肝臓病を含む様々な疾患の発症に関与することが知られています。

※⁴マルチオミックス解析：DNA、RNA、タンパク質、脂質など、細胞を構成する各要素を同時に調べて、そのデータをさらに組み合わせる全体像を正確に把握する最新の分析手法です。

※⁵メタボリックタトゥー：過去に晒された代謝ストレスが、そのストレスが取り除かれた後も形を変えて長期

間にわたり生体内で残存し、さまざまな生体反応に影響を及ぼし続ける現象で、刺青（タトゥー）のように一度刻まれると容易に取り除かれないものとして本研究において呼称しているものです。

※⁶ プリン代謝経路： DNA や RNA の構成要素であるプリン塩基（アデニン・グアニン）、及び細胞内のエネルギー通貨である ATP の合成、再利用、分解を司る一連の生化学的反応です。

※⁷ プリンサルベージ経路：プリン代謝経路の反応の中で、ヒポキサンチンやキサンチンなど最終産物に近い代謝物をリサイクルし、生体反応に重要な物質（ATP や GTP）を作り出す代謝経路です。一から作り始めるより短時間、省エネルギーで必要なプリン代謝物を作り出せることが知られています。

<研究者のコメント>

我々が日々の生活で絶えず晒されているストレスが、将来どのように免疫系の「質」に影響しうるかという疑問を出発点に本研究を進めてきました。研究を進める中で、我々の体がいかに精巧な仕組みの上で形づくられているかを知るとはとても興味深く、今回の発見が医療に貢献するものへと繋がるとすれば望外の喜びです。（但馬正樹）

<論文タイトルと著者>

タイトル：Purine salvage pathway protects CD8⁺ T cells from metabolic stress

プリンサルベージ経路は CD8⁺ T 細胞を代謝ストレスから防御する

著者：Masaki Tajima*, He Hao, Baihao Zhang, Yuta Matsuoka, Kazuhiro Sonomura, Koshi Imami, Yosuke Isobe, Rae Maeda, Yu-Hsien Lin, Akihiro Shimba, Ryoma Kato, Pedro Henrique Costa Cruz, Sayaka Washizu, Yosuke Ikejiri, Akiyo Morinibu, Clive Steven Barker, Jun Seita, Yibo Wu, Satomi Ito, Seiko Narushima, Rei Nakano, Mikako Maruya, Wakana Kobayashi, Sai Shanmukha Priya Narayanan, Jumana Shaheen, Hiroyuki Neyama, Ken-ichi Yamada, Makoto Arita, Yuki Sugiura, Sidonia Fagarasan* (*責任著者)

掲載誌：Nature Immunology

DOI：10.1038/s41590-026-02491-w