

# In vivo ライブイメージング技術を活用したイムノメタボリズムの見える化

大阪大学大学院 医学系研究科 免疫細胞生物学教室 宮本 佑

同 免疫細胞生物学教室 准教授 菊田 順一

同 免疫細胞生物学教室 教授 石井 優

## ◎ はじめに

細胞の代謝は、生命の維持に必要不可欠な活動である。それは、単に生体エネルギーであるATPをつくりだすだけでなく、代謝物を介して細胞の形質の決定に働く場合もある。近年、免疫学の領域でも各種免疫細胞の代謝状態と機能的な表現型との関係性について研究が進められており、“イムノメタボリズム”とよばれる研究分野が新たに創出された。現時点において、細胞内代謝を解析するさまざまなツールが普及されているが、そのなかでも生体イメージング技術は非侵襲的に生体内のありのままの環境下で細胞の代謝状態を解析することができるため、当該研究分野において強力な解析ツールとなりうる。本稿では、生体イメージングを活用したイムノメタボリズム研究について、われわれの経験を踏まえて概説する。

## ▶▶ 免疫学における代謝研究の勃興 ～“イムノメタボリズム”の創発～

近年、各種免疫細胞において細胞内代謝系の解析が精力的に行われており、その成果として免疫細胞サブセットごとに固有の代謝状態をとることが明らかになってきた<sup>1-5)</sup> (図1)。このような知見から、免疫細胞の形質決定において代謝シグナルないし代謝産物が重要な働きを

するのではないかと考えられている<sup>6)</sup>。これを裏付ける証拠として、最近、代謝系分子の遺伝子多型が免疫系の異常ひいては免疫性疾患の発症に関係することが明らかとなってきた。その一例を紹介すると、メバロン酸代謝経路に関与する遺伝子に変異が入ったヒトでは、制御性B細胞による抗炎症性分子IL-10の産生が不十分となり、それが過剰な自己攻撃性の炎症応答をもたらす<sup>7)</sup>。したがって、適切な免疫応答には、各種免疫細胞の代謝状態を適切に働かせることが重要である。

細胞の代謝状態を決定するのは、各代謝パスウェイに必要な分子の適切な発現によるところが大きいと考えられるが、細胞外の環境、すなわち利用可能な酸素や栄養素の量も重要な因子である。例えば、腫瘍内環境ではがん細胞が酸素・栄養素をドラスティックに消費するため、腫瘍外から血管を介して侵入した免疫細胞が利用できる栄養素・酸素はごく微量に制限される。こういった状況では、Tリンパ球は本来の抗腫瘍免疫機能を発揮することができなくなることが報告されている<sup>8)</sup>。

以上のことから、免疫応答をより詳細に理解し適切に制御するためには、免疫細胞が定常状態・病態時に各環境下でどのような代謝状態をとるように制御され、それによってどのような機能を示すようになるのかといった統合的なメカニズムの解明が必要となる。今まさにその解明に向けて世界的にイムノメタボリズム研究が進められ