

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	脂肪滴-小胞体-ミトコンドリア連携から探るリンパ球の代謝適応と機能獲得		
研究テーマ (英文)	Metabolic adaptation and functional acquisition of lymphocytes investigated from lipid droplet-endoplasmic reticulum-mitochondria interaction		
研究期間	2019 年 ~ 2020 年	研究機関名	公益財団法人かずさDNA研究所
研究代表者	氏名	(漢字)	遠藤 裕介
		(カタカナ)	エンドウ ユウスケ
		(英文)	Endo Yusuke
	所属機関・職名	公益財団法人かずさDNA研究所 オミックス医科学研究室・室長	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	
		(カタカナ)	
		(英文)	
	所属機関・職名		

概要 (600字~800字程度にまとめてください。)

・抗ウイルス応答を高める脂肪酸代謝スイッチの発見

これまでの予備検討から脂肪酸代謝とT細胞の抗ウイルス活性に関連を示している。数多くある脂肪酸のなかでもどのような種類の脂肪酸がI型IFNの産生に重要であるかを検証した。脂肪酸は化学的な構造により、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸に分類することができる。これらの脂肪酸の合成酵素に着目をして、CRISPR/Cas9法による遺伝子編集を行った。詳細な検討を重ねた結果、オレイン酸に代表される一価不飽和脂肪酸の合成酵素SCD2の欠損により、I型IFN応答が誘導されることが示された。さらに、マウスを用いたインフルエンザウイルスの感染実験では、SCD2欠損T細胞はウイルスへの抵抗性を増強することが示された。また、リピドミクス解析を用いた一連の検討により、オレイン酸を含む脂肪滴がT細胞の抗ウイルス応答に重要な作用をもたらすことを見出した。これらの結果から、脂肪酸の中でもオレイン酸-脂肪滴代謝経路が、I型IFN産生T細胞の誘導に重要な脂肪酸代謝スイッチとして世界で初めて同定した。

さらにSCD2の欠損によって、いかにしてI型IFN産生T細胞が誘導されるかを検証した。I型IFNの産生や抗ウイルス応答には、細胞質内にあるDNAやRNAを認識する分子群が重要な働きをしている。興味深いことに、SCD2欠損T細胞では、細胞質内のDNAを認識するcGAS-STING経路を活性化するcGAMPの産生量が増大した。実際に、SCD2欠損T細胞では、cGAS-STING経路が活性化しており、cGAS-STINGパスウェイを遺伝子欠損させると抗ウイルス応答が消失した。一連の結果より、一価不飽和脂肪酸の抑制によるI型IFN産生T細胞の誘導には、cGAS-STING経路の活性化を介する細胞内DNA認識機構が関与することが想定されました。

これらの成果をまとめ、Communications Biology誌に受理された。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）						
雑誌	論文課題	Scd2-mediated monounsaturated fatty acid metabolism regulates cGAS-STING-dependent type I IFN responses in CD4 ⁺ T cells				
	著者名	Kanno T., Nakajima T., Yokoyama S., Asou K. H., Sasamoto S., Kamii Y., Hayashizaki K., Ouchi Y., Onodera T., Takahashi Y., Ikeda K., Hasegawa Y., Kinjo Y., Ohara O., Nakayama T., and Endo Y.*	雑誌名	Communications Biology		
	ページ	820～	発行年	2 0 2 1	巻号	4
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

Intimate interactions exist between the host lipid metabolism and viral responses. However, how acquired immune systems adapt lipid metabolism to meet demands and whether or not the metabolic rewiring confers a selective advantage in host immunity remains unclear. We found that viral infection attenuated the expression of genes related to lipid metabolism in CD4⁺ T cells, which in turn increased the anti-viral gene expression. The inhibition of the fatty acid synthesis pathway substantially increased the basal expression of anti-viral genes *via* the spontaneous production of type I interferon. Using a combination of CRISPR/Cas9-mediated genome editing technology and a global lipidomics analysis, we found that the decreased production of monounsaturated fatty acid incorporated into triacylglycerol was crucial for the induction of an anti-viral response through the activation of cGAS-STING pathway. These findings demonstrate the novel relationship between fatty acid biosynthesis and type I IFN responses that enhances the anti-viral response.