

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

2-Deoxy-D-glucose induces deglycosylation of proinflammatory cytokine receptors and strongly reduces immunological responses in mouse models of inflammation

2-Deoxy-D-glucose は炎症性サイトカイン受容体の脱グリコシル化を誘導し、炎症モデルマウスの免疫反応を強力に抑制する

日本医科大学大学院医学研究科 遺伝子制御学分野
研究生 上原 郁野

Pharmacology Research and Perspectives, volume 10, Issue 2, 2022 掲載
DOI 10.1002/prp2.940

本論文において申請者は解糖系の阻害剤である 2-Deoxy-D-glucose (2-DG) が、マンノース代謝阻害による炎症性サイトカイン受容体の脱グリコシル化によって、炎症性サイトカイン作用を抑制すること、この機構によって様々な炎症性疾患モデルマウスの症状を緩和すること明らかにした。炎症は、感染などの有害な刺激に対する適応反応であり、様々な疾患の原因となる。炎症反応は、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等の炎症性サイトカインの協調的作用に起因することから、これらサイトカインに対する抗体療法が、様々な炎症性疾患の治療に用いられている。抗 IL-6 抗体等による IL-6 経路阻害は、各種リウマチ性疾患に有効であり、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患 (IBD) に部分的に有効性を示す。TNF- α 経路遮断は、関節リウマチ、強直性脊椎炎、IBD の進行を効率的に防ぐ。また、IL-1 β 経路遮断は、リウマチ性疾患などの炎症性疾患治療に有効である。現在、COVID-19 の一部の患者で、これら炎症性サイトカインレベルの急激な上昇によるサイトカインストームで起こる急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の発症が問題となっている。一方、サイトカイン標的治療は有害な効果を示すことがあり、複数のサイトカインの協調的作用で起こる炎症の過程で、単一のサイトカイン抑制が免疫系へ悪影響を及ぼすことが示されており、多くのサイトカインを同時抑制する薬剤の開発が望まれている。

申請者は解糖系阻害によるがん抑制効果を解析する過程で、培養細胞で IL-6 の受容体への結合とそのシグナルが解糖系阻害剤 2-DG で抑制されること、これが IL-6 受容体 gp130 の N-結合型糖鎖修飾 (グリコシル化) 阻害によることを見出した。gp130 は極めて半減期の短いタンパクであり、投与後 2 時間で全ての gp130 の脱グリコシル化が見られたが、細胞全体のタンパク脱グリコシル化には影響が見られず、サイトカイン受容体などの半減期の短いタンパクのみに影響することが推測された。これまで、2-DG が解糖系と共にマンノース

ス代謝抑制により糖鎖修飾を阻害することは知られていたが、この効果が炎症性疾患の治療に応用できるかを様々なマウス炎症疾患モデルで解析した。

最初に、2-DG の腹腔内投与により腹腔マクロファージの gp130 が急速に脱グリコシル化し *in vivo* でも IL-6 応答を抑制することを見出した。そこで IBD のマウスモデルであるデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘発大腸炎を解析したところ、DSS 投与マウスは1週間で著しい体重減少が観察されたが、2-DG 投与により体重減少はほとんど見られなかった。更に 2-DG 投与により炎症による腸上皮組織の脱落やマクロファージ浸潤はほとんど見られず、組織での炎症性サイトカインの発現誘導も抑制されていた。一方、D-マンノース投与で 2-DG による gp130 グリコシル化や IL-6 シグナル阻害作用の減弱、2-DG による DSS の体重減少や組織破壊の抑制解除は見られたが、ATP 産生は抑制しなかった。このことから、2-DG による IBD 症状の抑制は、解糖系抑制ではなくグリコシル化抑制によると考えられた。次に、SKG マウスのラミナリン誘発性関節炎が 2-DG の経口投与によって緩和することを見出した。SKG マウスは、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 のタンパク質拮抗薬によって治療が可能なヒト関節リウマチのモデルである。炎症性疾患では、様々な炎症性サイトカインが関与することから、2-DG の治療効果には、他の炎症性サイトカインの抑制の関与も考えられる。そこで解析した結果、2-DG により TNF- α 受容体及び IFN- γ 受容体の分子量の減少、およびこれらのサイトカインと IL-1 β のシグナルの抑制が観察された。

これらの結果から、2-DG は複数のサイトカインシグナルを抑制することが示された。COVID-19 で問題となっているサイトカインストームは、循環サイトカインの上昇と免疫細胞の過活性化による生命を脅かす全身性炎症症候群であり、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IFN- γ などが関与する。そこで、サイトカインストームである敗血症モデルを解析した結果、LPS 全身投与による急速な個体死を効果的に防ぐことを見出したとともに、肺での炎症性サイトカイン・ケモカインの発現が抑制された。更に COVID-19 などによる ARDS のモデルである LPS 誘発肺炎の炎症及び肺浮腫を予防することを見出し、この効果はステロイドであるメチルプレドニゾロンと併用することで、より強い予防効果が得られた。

タンパク質製剤による抗炎症性サイトカイン療法は臨床的に有効であるが、高価であり様々な炎症性疾患の治療の第一選択としての妨げとなっている。この点で、2-DG は有望な抗炎症化合物であり、これまでの抗がん剤としての臨床研究から副作用は少ないが、有効量が高く経口投与が困難なことが欠点であった。今後、この代謝経路のさらなる誘導体を検討することやドラッグデリバリーシステムによるマクロファージの標的化で、より投与しやすい薬剤の開発を目指す。