

2024 年 5 月 31 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

新たな酸素感知機構を発見
酸素によるビタミン B6 活性調節は
マクロファージの炎症応答を制御する

【発表のポイント】

- 低酸素状態が長期に続くと、炎症が悪化することを明らかにしました。
- 多くの酵素の補酵素として働くビタミン B6 が、酸素感受性ビタミン^(注 1)として炎症細胞の機能を制御することを明らかにしました。
- 酵素 PNPO^(注 2) が酸素濃度に依存して、不活性型ビタミン B6 を活性型ビタミン B6 (ピリドキサルリン酸 : PLP^(注 3)) に変換することを見出し、これを PNPO-PLP 制御系と命名しました。
- PNPO-PLP 制御系は、従来から知られている低酸素に対する応答機構 (PHD-HIF 制御系^(注 4)) とは異なる経路で働くことを明らかにしました。
- PNPO-PLP 制御系の理解はがんや循環器疾患、呼吸器疾患など慢性的な低酸素を伴う病態の診断・治療への応用につながることで期待されます。

【概要】

虚血などにより引き起こされる急激な低酸素に対する応答の分子機構 PHD-HIF 制御系は、2019 年のノーベル生理・医学賞の対象となったこともあり、広く知られています。その一方で、持続する低酸素を感知する分子機構については未解明のままでした。

東北大学大学院医学系研究科医化学分野・加齢医学研究所遺伝子発現制御分野の関根弘樹准教授、本橋ほづみ教授の研究グループは、慢性的な低酸素では活性型ビタミン B6 (PLP) が減少し、炎症が悪化すること、そして、PLP の生成に必須の酵素 PNPO が慢性低酸素のセンサーとして炎症を制御することをモデルマウスによる実験で解明しました。これらの分子機構を解明した本研究成果は、慢性的な低酸素状態にあるがん、循環器疾患、呼吸器疾患などに対する診断・予防・治療への応用が期待されます。本研究成果は、2024 年 5 月 31 日に Nature Metabolism 誌に掲載されます。

【詳細な説明】

研究の背景

酸素は私たちの生命の維持に必須の元素であり、私たちの体には低酸素を感知する仕組みが備わっています。酸素感知の仕組みとして PHD-HIF 経路（図 1）が有名です。ところが、低酸素が持続すると PHD-HIF 経路が働きにくくなることが報告されており、長期に続く低酸素がどのように感知されているかは長らく不明でした。また、がん、循環器疾患、呼吸器疾患など低酸素を伴う疾患では、多くの場合、炎症が病態の悪化に深く関わることが知られていますが、長期に続く低酸素と炎症の関連にも未解明の部分が多く残されていました。

今回の取り組み

研究グループは、東北大学大学院医学系研究科酸素医学分野の鈴木教郎教授、同東北メディカル・メガバンク機構分子医化学分野の山本雅之教授らにより作出された腎性貧血モデルマウス ISAM を用いて、慢性的な低酸素と炎症の関連を調べました。その結果、大腸炎が慢性低酸素モデルマウスでは悪化すること、その原因はマクロファージという炎症性細胞であることがわかりました。そこで、東北大学大学院情報科学研究科生命情報システム科学分野の木下賢吾教授らと共同で網羅的に遺伝子発現を解析したところ、慢性低酸素に置かれたマクロファージでは炎症性サイトカイン^(注 5)の発現が上昇する一方、リソソーム^(注 6)に関わる遺伝子発現が低下していることがわかりました。詳細な解析から、慢性低酸素では、リソソーム機能が抑制され、それにより炎症性サイトカインの発現が上昇することが明らかになりました。この現象が低酸素応答に重要と考えられている PHD-HIF 経路とは独立して起こることを、東京大学大学院医学系研究科内科学専攻器官病態内科学講座の武田憲彦教授らの協力を得て明らかにしました。

以上の結果から、慢性低酸素を感知する新たな経路の存在が示唆されたため、九州大学生体防御医学研究所附属高深度オミクスサイエンスセンターの馬場健史教授らと共同で、マクロファージで慢性低酸素により変動する代謝物を網羅的に調べたところ、活性型ビタミン B6 である PLP が慢性低酸素で大きく減少していることがわかりました。またそれは、体内で不活性型ビタミン B6 を活性化型である PLP に変換する酵素 PNPO の働きが、低酸素の持続により低下するためであると突き止めました。すなわち、PNPO が酸素のセンサー、PLP がそのエフェクターとなり、PNPO-PLP 制御系という慢性低酸素に対する応答の仕組みを形成していることを明らかにしました。さらに、PLP が炎症性サイトカインの発現やリソソームの活性にどのように寄与しているかを詳細に調べる中で、東北大学大学院医学系研究科環境医学分野の赤池孝章教授らの協力を得て、PLP に依存して合成される超硫黄分子^(注 7)が、慢性低酸素においてリソソームの働きを調節していることを突き止めました（図 2）。

これらの結果から、ビタミン B6 は酸素感受性のビタミンであることが明らかになりました。そして、PNPO は酸素濃度に応じて酵素活性を変化させ、それに伴い細胞内の PLP 量と PLP を必要とする酵素の働きが変化することから、PNPO-PLP 制御系が新たな酸素感知の仕組みであることを解明しました。従来知られている酸素感知の仕組みである PHD-HIF 制御系は、酸素濃度の変化により HIF が制御する遺伝子の働きが変化することで、細胞の代謝が調節されます。一方、今回の発見である PNPO-PLP 制御系は、PLP が制御する代謝の働きが変化し、それに伴い炎症性サイトカインの遺伝子の働きが調節されます（図 3）。このように、PNPO-PLP 制御系は、代謝による酸素感知の仕組みとして、従来知られている仕組みとは一線を画するものです。

今後の展開

世界中で猛威を振るった新型コロナウイルス感染症では、サイトカインストームと呼ばれる炎症性サイトカインの過剰な産生が重篤な状態をもたらしました。本研究成果は、このような病態を説明する分子機構の一端である可能性が考えられます。すなわち、肺炎で低酸素が持続すると PLP が低下し、炎症性サイトカインの発現亢進がもたらされた可能性が考えられます。また、心不全などの循環器疾患では、肺で酸素を取り込んだ血液が体の隅々へ十分に運ばれないため、血中酸素濃度は、体内で酸素が実際にどれほど行き渡っているのかを反映しているとは限りません。本研究成果から、血中の PLP 濃度は、体内の酸素不足の状態を調べるのに有効なバイオマーカーとして利用できるものと期待されます。

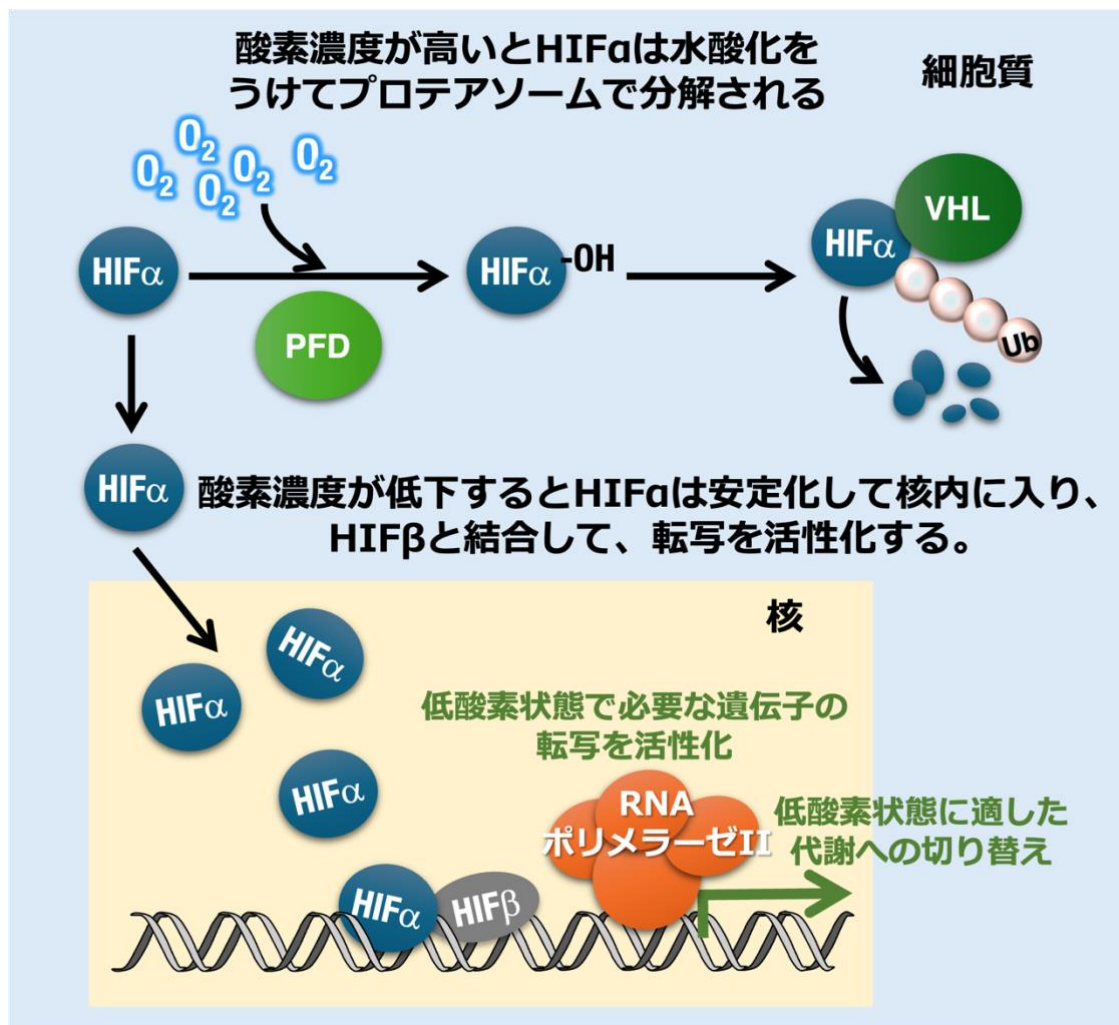


図 1. PHD-HIF 経路。酸素濃度が高い環境では、HIF α が PHD の作用により水酸化されて、その後プロテアソームで分解される。酸素濃度が低下すると、PHD による HIF α の水酸化が停止して、HIF α は安定化して核内に移行し、HIF β と結合して、低酸素に適応するのに必要な遺伝子の発現を誘導する。

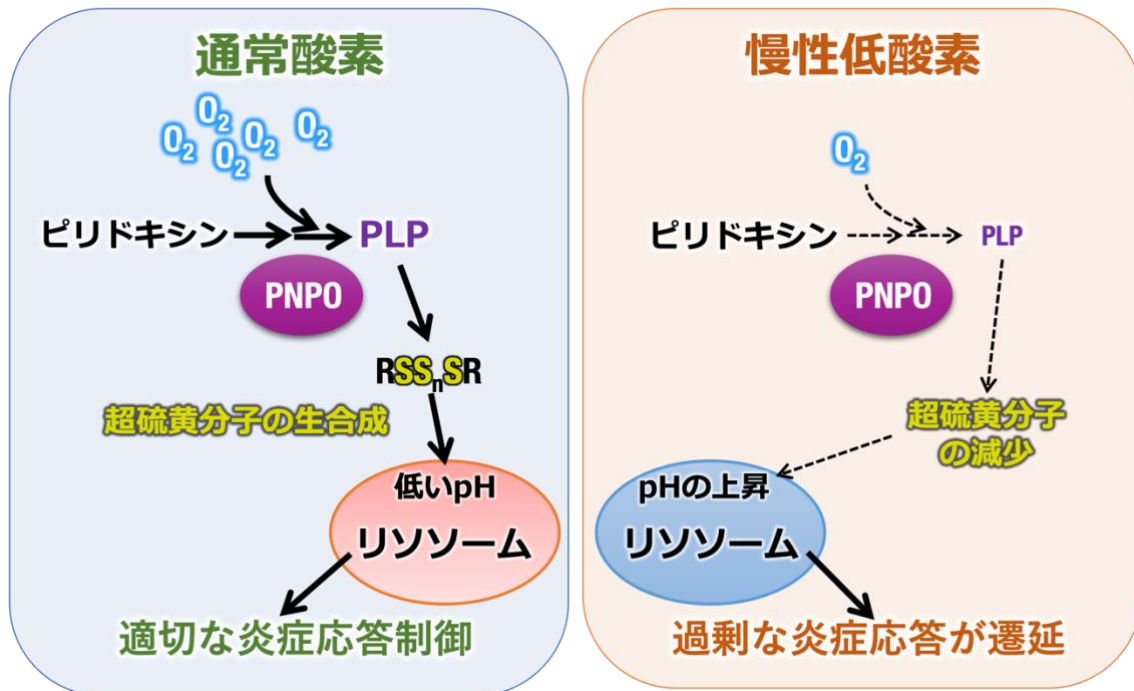


図 2. PNPO-PLP 経路。酸素濃度が高い環境では、PNPO の作用により PLP の産生が促進されている。それにより PLP を必要とする超硫黄分子産生も促進されている。酸素濃度の低下が持続すると、PNPO の働きが抑制されて、PLP が徐々に減少し、超硫黄分子の量も減少する。マクロファージの中では、これにより、激しい炎症応答が長く続く。

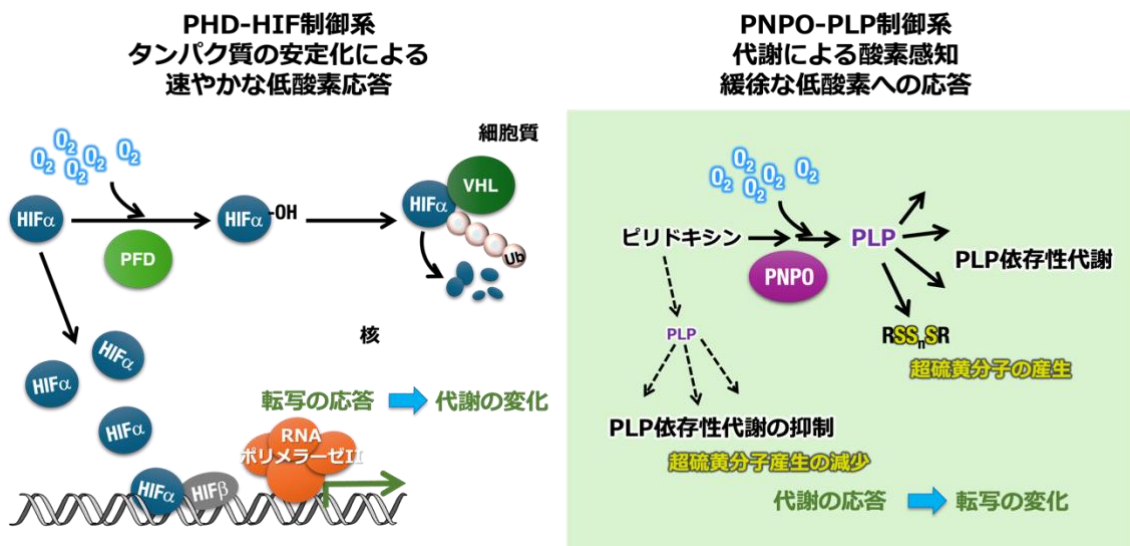


図 3. PHD-HIF 経路と PNPO-PLP 経路の比較。PHD-HIF 経路では、酸素濃度が低下すると速やかに、PHD の働きが低下して、HIF α の分解が停止する。これにより、最初に応答するのは、遺伝子の転写の変化である。それが、代謝の変化をもたらすことが知られている。一方、PNPO-PLP 経路では、酸素濃度の低下が持続すると、PNPO の機能が低下するものの、PLP の濃度は緩やかに低下

する。これにより、PLP に依存する代謝が抑制される。すなわち、最初に応答するのは、代謝の変化である。それが、最終的には、サイトカインの遺伝子発現の変化など、転写の変化をもたらす。

【謝辞】

本研究は、科研費 JP17K08618 (H.S.)、JP20K07320 (H.S.)、JP23H02672 (H.S.)、JP17H06299 (T.B.)、JP17H06304 (T.B.)、JP20H04832 (H.M.)、JP21H04799 (H.M.)、JP21H05258 (H.M.)、JP21H05264 (H.M.)、JP24H00605 (H.M.)、AMED JP21gm5010002 (H.M.)、JP21am0101103 (support number 2320)、JSPS JPJSBP120195402 (H.M.)、武田科学振興財団 (H.S.)、キャノンメディカルシステムズ (K.K., H.M.) の支援により実施されました。

【用語説明】

注 1. 酸素感受性ビタミン：酸素濃度に応じて体内での有効量が変化するビタミンのこと。ビタミン B6 が最初の例といえる。

注 2. 酵素 PNPO：ピリドキシンリン酸オキシダーゼのこと。酸素を使って、ピリドキシンリン酸をピリドキサルリン酸に変換する。

注 3. 活性型ビタミン B6 (PLP)：ピリドキサルリン酸 (Pyridoxal 5'-phosphate: PLP) のこと。食物中のピリドキシンは、体内に取り込まれるとリン酸化を受けて、ピリドキシンリン酸になる。ついで、酵素 PNPO の働きにより、ピリドキシンリン酸はピリドキサルリン酸に変換される。様々な酵素の補酵素として働くのは、ピリドキサルリン酸である。

注 4. 応答機構 (PHD-HIF 制御系)：HIF は、HIF α と HIF β の 2 量体からなる転写因子で、低酸素状態に適応するために必要な遺伝子を活性化させる。酸素濃度が高い時は、PHD の働きにより HIF α は分解されているが、酸素濃度が低下すると分解が停止して、HIF が転写制御因子として働く。

注 5. 炎症性サイトカイン：炎症を促進する作用がある液性因子で、マクロファージを含む免疫担当細胞が産生する。

注 6. リソソーム：細胞の中の小器官の 1 つで、いろいろな加水分解酵素を含んでおり、細胞の中、あるいは、外界から取込んだ物質の分解を行う。内部は酸性に維持されている。

注 7. 超硫黄分子：複数の硫黄原子が直鎖状に連結した構造を有する分子の総称で、生体において抗酸化作用や抗炎症作用など、多様な生理活性を有する。

【論文情報】

タイトル : PNPO-PLP Axis Senses Prolonged Hypoxia in Macrophages by Regulating Lysosomal Activity

「PNPO-PLP 制御系はマクロファージにおいてリソソーム活性制御を通して慢性低酸素を感知する」

著者 : *関根弘樹、武田遥奈、武田憲彦、岸野明洋、安澤隼人、砂河孝行、太田奈緒、村上昌平、岩城英也、加藤伸史、木村秀、劉尊、加藤幸一郎、勝岡史城、山本雅之、三浦史仁、伊藤隆司、高橋政友、和泉自泰、藤田博之、山形仁、馬場健史、赤池孝章、鈴木教郎、木下賢吾、*本橋ほづみ

*責任著者 : 東北大学大学院医学系研究科医化学分野 准教授 関根弘樹

東北大学大学院医学系研究科医化学分野 教授 本橋ほづみ

掲載誌 : Nature Metabolism

DOI : 10.1038/s42255-024-01053-4.

URL : <https://www.nature.com/articles/s42255-024-01053-4>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科医化学分野

准教授 関根弘樹

TEL:022-717-8088

Email: hiroki.sekine.c2@tohoku.ac.jp

東北大学大学院医学系研究科医化学分野

教授 本橋ほづみ

TEL:022-717-8084

Email: hozumi.motohashi.a7@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

TEL: 022-717-8032

Email: press@pr.med.tohoku.ac.jp