

## 論文内容の要旨

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 & Perspectives 掲載

## 【背景・目的】

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- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等の炎症性サイトカインの協調的作用に起因するため、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、炎症性腸疾患（IBD）に部分的に有効性を示す。TNF- $\alpha$ 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経路遮断は、リウマチ性疾患、心血管疾患、2型糖尿病等に併存する炎症性疾患治療に有効である。現在、COVID-19の一部の患者で、炎症性サイトカインレベルが急激に上昇するサイトカインストームによ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において、複数のサイトカインの協調的作用の過程で、単一のサイトカイン抑制により免疫系へ悪影響を及ぼすことが示唆されており、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。

## 【方法】

マウスを用いて、IBDモデルのDSS誘発大腸炎、関節リウマチモデルのSKGマウスを用いたラミナリン誘発関節炎、敗血症モデルのLPS誘発エンドトキシンショック、ARDSモデルのLPS誘発急性肺障害について症状・病理組織、炎症性サイトカインの産生及びシグナルを解析した。

## 【結果】

私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-Deoxy-D-glucose（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。

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することから、2-DGはin vivoでもIL-6応答を抑制する。そこでクローン病や潰瘍性大腸炎などのIBDマウスモデルであるDSS誘発大腸炎を解析したところ、DSS投与マウスは1週間で著しい体重が観察されたが、2-DG投与により体重減少が抑制された。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、組織での急性期タンパクの発現誘導も抑制された。一方、D-マンノース投与で2-DGによるgp130脱グリコシル化や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 の経口投与で緩和することを見出した。SKG マウスは、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 のタンパク質拮抗薬で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ので、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- $\alpha$  受容体及び IFN- $\gamma$  受容体の分子量の減少、これらのサイトカインと IL-1 $\beta$  のシグナルの抑制が観察された。

以上の結果から、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り生命を脅かす全身性炎症症候群であり、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IFN- $\gamma$  等が関与する。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防ぐことを見出した。更に COVID-19 などによる ARDS のモデルである LPS 誘発肺炎の肺浮腫を予防することを見出した。

#### 【結論】

タンパク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る。しかし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としてあげられる。この代謝経路のさらなる誘導体を検討することで、より投与しやすい薬剤の開発が望まれる。