

Title	脊椎関節炎由来CD8T細胞の免疫代謝プロファイルの解明とエフェクター機能発現への関与
Sub Title	Elucidation of the immunometabolic profile of spondyloarthritis-derived CD8T cells and their involvement in effector function expression
Author	秋山, 光浩(Akiyama, Mitsuhiro)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2024
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	代謝トランスポーターの中で、GLUT1は、ヒト末梢血中のCD4+T細胞ではなく、CD8+T細胞上で特異的にタンパク質レベルで発現していた。機能実験により、CD4+T細胞と比較して、CD8+T細胞は細胞生存を維持するためにグルコース供給に依存していることが確認された。興味深いことに、探索的実験により、CD8+T細胞の中でも、CXCR3+CD8T細胞の生存率が特にグルコース供給に依存していることが明らかになった。RNA-seqデータによる包括的な解析により、CXCR3+CD8T細胞は CXCR3-CD8T細胞と比較して、GLUT1を含む解糖系酵素の発現が亢進していることが明らかになった。フローサイトメトリーによる検証でも、CXCR3-CD8T細胞よりもCXCR3+CD8T細胞のタンパク質発現におけるGLUT1レベルの上昇が確認された。重要なことに、CXCR3+CD8T細胞は、TNFおよびIFNγの産生においてCXCR3-CD8T細胞よりも高いエフェクター機能活性を有していたが、この活性は、GLUT1機能の阻害またはグルコースの枯渇によって著しく低下した。注目すべきことに、末梢血中のCXCR3+CD8T細胞の割合は、関節リウマチ患者や健康人と比較して脊椎関節炎患者で特に増加していた。さらに、脊椎関節炎患者の末梢血中のCXCR3+CD8T細胞は、GLUT1の発現が有意に高かった。脊椎関節炎患者の滑液中のCD8T細胞は、CXCR3発現とGLUT1のより高い発現を示し、エフェクター活性を示した。以上より、我々の結果は、CXCR3+CD8T細胞が他のCD8T細胞表現型よりも高いエフェクター活性を示し、解糖系に偏向したGLUT1媒介代謝再プログラミングによって調節されていることを示しており、脊椎関節炎の病態に寄与していることが示唆された。 Among metabolic transporters, GLUT1 was found to be expressed at the protein level specifically on CD8+T cells but not CD4+ T cells in human peripheral blood. Functional experiments confirmed that CD8+T cells depended on glucose supply to maintain their cell survival compared to CD4+T cells. Interestingly, exploratory experiments revealed that among CD8+T cells, the viability of CXCR3+CD8 T cells was particularly dependent on glucose supply. In line with that, comprehensive analysis by RNA-seq data revealed that CXCR3+CD8 T cells had enhanced expression of glycolytic enzymes, including GLUT1, compared to CXCR3-CD8 T cells. Validation by flow cytometry also confirmed the elevated GLUT1 level at the protein expression in CXCR3+CD8 T cells than in CXCR3-CD8 T cells. CXCR3+CD8 T cells had higher effector function activity than CXCR3-CD8 T cells in producing TNF and IFNγ, which was significantly reduced by inhibiting GLUT1 function or depleting glucose. Of note, proportion of CXCR3+CD8 T cells in peripheral blood was specifically increased in spondyloarthritis (SpA) patients compared with rheumatoid arthritis patients and healthy individuals. Furthermore, CXCR3+CD8 T cells in peripheral blood from SpA patients had significantly higher expression of GLUT1 compared to CXCR3-CD8 T cells. Finally, CD8 T cells in the synovial fluids of SpA patients showed dominant CXCR3 expression and higher expression of GLUT1 among metabolic enzymes, exhibiting their effector activity. Our results demonstrate that CXCR3+CD8 T cells exhibit higher effector activity than other CD8 T cell phenotypes, regulated by GLUT1-mediated metabolic reprogramming toward glycolysis. The involvement of GLUT1-high CXCR3+CD8 T cells in SpA suggests that relevant metabolic and molecular pathways serve as potential therapeutic targets for future in this disease.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230272

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2023年度 学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部寄付研究講座	職名	特任助教（有期）	補助額	300千円（A）
	氏名	秋山 光浩	氏名（英語）	Akiyama, Mitsuhiro		
研究課題（日本語）						
脊椎関節炎由来CD8T細胞の免疫代謝プロファイルの解明とエフェクター機能発現への関与						
研究課題（英訳）						
Elucidation of the immunometabolic profile of spondyloarthritis-derived CD8T cells and their involvement in effector function expression						
1. 研究成果実績の概要						
代謝トランスポーターの中で、GLUT1 は、ヒト末梢血中の CD4+ T 細胞ではなく、CD8+ T 細胞上で特異的にタンパク質レベルで発現していた。機能実験により、CD4+ T細胞と比較して、CD8+ T細胞は細胞生存を維持するためにグルコース供給に依存していることが確認された。興味深いことに、探索的実験により、CD8+ T 細胞の中でも、CXCR3+ CD8 T 細胞の生存率が特にグルコース供給に依存していることが明らかになった。RNA-seq データによる包括的な解析により、CXCR3+CD8 T 細胞は CXCR3-CD8 T 細胞と比較して、GLUT1 を含む解糖系酵素の発現が亢進していることが明らかになった。フローサイトメトリーによる検証でも、CXCR3-CD8T細胞よりもCXCR3+CD8 T細胞のタンパク質発現におけるGLUT1レベルの上昇が確認された。重要なことに、CXCR3+CD8 T細胞は、TNFおよびIFNγの産生においてCXCR3-CD8 T細胞よりも高いエフェクター機能活性を有していたが、この活性は、GLUT1機能の阻害またはグルコースの枯渇によって著しく低下した。注目すべきことに、末梢血中のCXCR3+CD8 T細胞の割合は、関節リウマチ患者や健康人と比較して脊椎関節炎患者で特に増加していた。さらに、脊椎関節炎患者の末梢血中の CXCR3+CD8 T 細胞は、GLUT1 の発現が有意に高かった。脊椎関節炎患者の滑液中の CD8 T 細胞は、CXCR3 発現と GLUT1 のより高い発現を示し、エフェクター活性を示した。以上より、我々の結果は、CXCR3 + CD8 T 細胞が他の CD8 T 細胞表現型よりも高いエフェクター活性を示し、解糖系に偏向した GLUT1 媒介代謝再プログラミングによって調節されていることを示しており、脊椎関節炎の病態に寄与していることが示唆された。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
Among metabolic transporters, GLUT1 was found to be expressed at the protein level specifically on CD8+ T cells but not CD4+ T cells in human peripheral blood. Functional experiments confirmed that CD8+ T cells depended on glucose supply to maintain their cell survival compared to CD4+ T cells. Interestingly, exploratory experiments revealed that among CD8+ T cells, the viability of CXCR3+CD8 T cells was particularly dependent on glucose supply. In line with that, comprehensive analysis by RNA-seq data revealed that CXCR3+CD8 T cells had enhanced expression of glycolytic enzymes, including GLUT1, compared to CXCR3-CD8 T cells. Validation by flow cytometry also confirmed the elevated GLUT1 level at the protein expression in CXCR3+CD8 T cells than in CXCR3-CD8 T cells. CXCR3+CD8 T cells had higher effector function activity than CXCR3-CD8 T cells in producing TNF and IFNγ, which was significantly reduced by inhibiting GLUT1 function or depleting glucose. Of note, proportion of CXCR3+CD8 T cells in peripheral blood was specifically increased in spondyloarthritis (SpA) patients compared with rheumatoid arthritis patients and healthy individuals. Furthermore, CXCR3+CD8 T cells in peripheral blood from SpA patients had significantly higher expression of GLUT1 compared to CXCR3-CD8 T cells. Finally, CD8 T cells in the synovial fluids of SpA patients showed dominant CXCR3 expression and higher expression of GLUT1 among metabolic enzymes, exhibiting their effector activity. Our results demonstrate that CXCR3+CD8 T cells exhibit higher effector activity than other CD8 T cell phenotypes, regulated by GLUT1-mediated metabolic reprogramming toward glycolysis. The involvement of GLUT1-high CXCR3+CD8 T cells in SpA suggests that relevant metabolic and molecular pathways serve as potential therapeutic targets for future in this disease.						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）			
Mirei Koroyasu, Mitsuhiro Akiyama, Tomohiro Kaburaki, Keiko Yoshimoto, Yuko Kaneko.	Effector activity of CXCR3+ CD8 T cell is regulated by GLUT1-mediated metabolic reprogramming toward glycolysis and involved in spondyloarthritis pathogenesis.	EULAR2023	May 31-June 3, 2023			