

機関番号 : 14301
研究種目 : 国際共同研究加速基金 (帰国発展研究)
研究期間 : 2016 ~ 2019
課題番号 : 15K21773
研究課題名 (和文) マクロファージの組織発生機構の解明
研究課題名 (英文) Mechanisms of tissue macrophage development
研究代表者 岡部泰賢 (OKABE, Yasutaka) 京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・特定准教授 研究者番号 : 50522124
交付決定額 (研究期間全体) : (直接経費) 44,000,000 円

研究成果の概要 (和文) :

生体内において細胞の分化・増殖は周囲の組織環境 (ニッチ) による支配を受ける。本研究では、マクロファージの組織発生を司るニッチの実体の解明を試みた。研究代表者は、腹腔内臓器の大網組織から産生されるレチノイン酸が腹腔マクロファージの組織発生・固有性の誘導に必須の役割を担うことを明らかにするとともに、大網組織においてレチノイン酸を非常に高発現する非血球細胞種を同定した。本細胞はレチノイン酸合成に必須な遺伝子群を発現するとともに、マクロファージの発生の場である大網乳斑の近傍に局在することから、腹腔におけるマクロファージの発生・固有性を制御するニッチ細胞として機能することが考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、マクロファージが機能的に多様性を示すことで多岐に渡る生命現象に寄与することが明らかにされつつある。同時に、マクロファージの機能異常が癌、炎症性腸疾患、リウマチ、神経変性疾患、生活習慣病、肺胞蛋白症、大理石骨病などの多岐にわたる疾患に密接に関与することが理解され、生体内におけるマクロファージ発生機構を理解することの重要性が提議されている。本研究は、マクロファージ多様性の包括的・体系的な理解の進展に貢献し、マクロファージ機能の破綻に伴う疾患の原因究明・予防に貢献する可能性が考えられる。

研究成果の概要 (英文) :

Macrophages are one of the most multifunctional cell types performing important roles in development, host defense, homeostasis, and tissue repair. They are present in virtually every tissue and display diverse phenotypes depending on their anatomical locations where they perform specialized functions that are essential for normal tissue physiology and homeostasis. Additionally, a variety of diseases are associated with the disruption of tissue-specific macrophage functions. Aberrant macrophage functions contribute to a broad spectrum of pathologies including cancer, metabolic diseases, atherosclerosis, asthma, inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, and fibrosis. Thus, uncovering the specialized functions of tissue macrophages is critical for the understanding of normal tissue functions as well as for therapeutic implication for human diseases. We have identified novel mesothelial cell type which regulate the development and the functional specialization of macrophages in body cavity.

研究分野 : 免疫学

キーワード : マクロファージ、組織恒常性、ビタミンA、自然免疫、免疫学、組織環境

1. 研究開始当初の背景

生体内において細胞の分化・増殖は周囲の組織環境 (ニッチ) による支配を受ける。身体のほぼすべての組織に常在するマクロファージも、組織微小環境による影響のもと、組織固有の機能や形態を獲得すると考えられている。しかしながら、マクロファージの組織固有性を規定する遺伝子発現制御機構や組織環境中に存在するシグナルの実態についてはほとんど明らかにされて

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

いなかった。

2. 研究の目的

研究代表者は腹腔に存在するマクロファージの組織固有性を制御するマスター転写因子、およびその下流で活性化される遺伝子発現機構を明らかにしてきた。本研究ではマクロファージの組織発生やその固有性を規定するニッチの実体を同定することを目的とする。

3. 研究の方法

これまでの研究により、腹腔内臓器の大網組織から産生されるレチノイン酸が腹腔マクロファージの組織発生・固有性の誘導に必須の役割を担うことを明らかにした。そこで本研究では大網組織においてレチノイン酸を産生する細胞を同定し、その組織局在を明らかにすることでマクロファージの組織発生・固有性を規定する組織ニッチの実体を明らかにする。

4. 研究成果

大網組織においてレチノイン酸を非常に高発現する非血球細胞種を同定した。本細胞はレチノイン酸合成に必須な遺伝子群を発現するとともに、マクロファージの発生現場である大網乳斑の近傍に局在することを明らかにした。本細胞が腹腔におけるマクロファージの発生・固有性を制御するニッチ細胞であると考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計2件)

1. Ohteki T., & Okabe Y.

The Origins of Macrophages and Their Roles Beyond Immunology

International Immunology, 30, 483-484, 2018

査読無し

2. Okabe Y.

Molecular Control of the Identity of Tissue-Resident Macrophages

International Immunology, 30, 485-491, 2018

査読あり

[学会発表] (計10件)

1. Okabe Y. Regulation of Body Cavity Immunity, Osaka University, 2019.8

2. 岡部泰賢、免疫の場としての脂肪組織、第40回日本炎症・再生医学会、2019.7

3. 岡部泰賢、第四回京都大学皮膚基礎研究会、2019.3

4. 岡部泰賢、組織マクロファージの生物学、第三回京都大学皮膚基礎研究会、2018.3

5. 岡部泰賢、マクロファージと組織微小環境、Scientific Exchange Meeting in Toyama - マクロファージから考える糖尿病-, 2018.3

6. 岡部泰賢、マクロファージの組織発生、平成29年度北海道大学遺伝子病制御研究所「感染・免疫・がん・炎症」、2018.3

7. 岡部泰賢、生体恒常性と組織マクロファージ、東京大学先端科学技術研究センター LSBM, 2018.2

8. Okabe Y., Functional Specialization of Macrophages in Peripheral Tissues, 第46回日本免疫学会学術集会, 2017.12

9. Okabe Y., Recent Advances in Macrophage Biology, 第46回日本免疫学会学術集会, 2017.12

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

10. Okabe Y., Tissue macrophage identity, 24th East Asia Joint Symposium on Biomedical Research, 2017.10

[図書] (計4件)

1. 岡部泰賢, 組織常在性マクロファージ
Medical Science Digest, 戸邊一之, ニューサイエンス社, 2018, 420-422
2. 岡部泰賢, 組織マクロファージの分化と機能
医学のあゆみ, 福井竜太郎, 三宅健介, 医歯薬出版株式会社, 2018, 1231-1234
3. 岡部泰賢, 腹腔マクロファージ〜機能と発生の分子基盤〜
炎症と免疫, 長澤丘司, 先端医学社, 2018, 197-200
4. 岡部泰賢, 腹腔マクロファージ研究の進歩,
医学のあゆみ, 松島綱治, 医歯薬出版株式会社, 2016, 425-429

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:

[その他]

ホームページ: <https://kyotonewhaven.wixsite.com/mysite>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号 (8桁):

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。