

令和 4 年 5 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03137

研究課題名(和文) 組織マクロファージ多様性の分子基盤

研究課題名(英文) Molecular basis for tissue macrophage diversity

研究代表者

岡部 泰賢 (Okabe, Yasutaka)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任准教授(常勤)

研究者番号：50522124

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：生体各所に存在する組織マクロファージは局在する組織に応じて特異的な機能・役割を担う『組織特異性』を有する。本研究では各組織マクロファージで特異的に発現する転写因子に着目し、それら転写因子がマクロファージの組織特異的な分化や活性化を制御する『マスター転写因子』として機能する可能性について検討した。単一細胞解析により、同一組織環境下に常在するマクロファージ間でもこれら転写因子の発現レベルに変動が生じること、その結果遺伝子発現パターンのグローバルな違いが起こることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

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おいて、マクロファージの機能異常がそれら疾患の発症・増悪化に密接に関与することが理解されつつある。本研究は、マクロファージの組織機能を包括的に解析するとともに、それら機能の異常が種々の疾患を引き起こす原因究明に貢献する可能性が考えられる。

研究成果の概要(英文)：Tissue-resident macrophages are a highly heterogeneous population performing specialized functions that are essential for the maintenance of tissue homeostasis. In this study, we focused on the transcription factors that are uniquely expressed in specific tissue-resident macrophage subsets, and determined whether these transcription factors function as master regulators controlling tissue-specific functions of macrophages. We found that the expression of some of these transcription factors exhibits variation among macrophages present in the same tissue environments. Additionally, we observed the fluctuation of the expression of the transcription factors results in the difference in the global gene expression pattern between tissue macrophages.

研究分野：免疫学

キーワード：マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

哺乳動物の全ての組織にはマクロファージが常在する。これら組織マクロファージは局在する組織に応じて特異的な機能・役割を担う『組織特異性』を有する。マクロファージの組織特異性は、組織の恒常性を維持するうえで必須のメカニズムであり、その破綻は様々な疾患の発症や増悪化に寄与する。研究代表者は、マウスの各組織からマクロファージを単離後ゲノムワイドな遺伝子発現解析を行う手法を樹立し、マクロファージの組織特異性を分子レベルで明らかにすることを試みてきた。

2. 研究の目的

組織マクロファージの機能的特異性を制御する分子メカニズムを明らかにするため、本研究ではマクロファージで組織特異的に発現する転写因子に着目する。これら転写因子は固有の遺伝子発現制御を担うことによりマクロファージの組織特異的な機能を制御することが考えられる。この可能性を検討するため、組織特異的にマクロファージで発現する転写因子をスクリーニングし、それら転写因子がマクロファージの組織特異的な分化もしくは活性化を制御する可能性について検討する。

3. 研究の方法

腎臓、精巣、脂肪組織、腹腔、肺、肝臓などの様々な組織に常在するマクロファージを単離し、網羅的なトランスクリプトーム解析を行った。その結果、各組織マクロファージで特異的に発現する遺伝子を合計で約 200 遺伝子同定することに成功した(図1)。マクロファージはこれら遺伝子の作用により、各組織における特異性を獲得すると考えられた。

組織特異的にマクロファージで発現する遺伝子のうち転写因子に着目して解析を行ったところ、腎臓、精巣、脂肪組織、腹腔の各々の組織マクロファージで特異的に発現する6つの転写因子を同定した。そこでこれら転写因子が、マクロファージの組織特異的な分化や活性化を制御する『マスター転写因子』として機能する可能性について検討した。

4. 研究成果

転写因子 NFE2 は腹腔マクロファージで特異的に発現する。NFE2 は赤血球や巨核球の分化に重要な制御因子であることから、NFE2 はマクロファージの腹腔特異的な分化を制御する可能性が考えられた。そこでマクロファージ特異的に NFE2 遺伝子を欠損するマウスを作製した。

シングルセル解析により腹腔マクロファージにおける NFE2 遺伝子の発現を解析したところ、腹腔マクロファージ間で NFE2 遺伝子の発現に差があることを見出した。一方、腹腔特異的に発

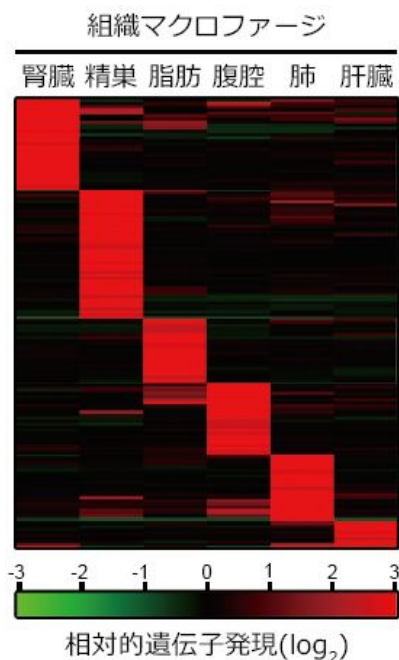


図1、各組織マクロファージで特異的に発現する遺伝子について、ヒートマップで表示した。

現する遺伝子のいくつかが腹腔マクロファージにおいて NFE2 の発現差異と相関するパターンを示すことを見出した。以上の結果から、腹腔マクロファージにおいて NFE2 はこれら遺伝子の発現を制御する可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Okabe Yasutaka	4. 巻 434
2. 論文標題 Immune Niche Within the Peritoneal Cavity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Topics in Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 123 ~ 134
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-3-030-86016-5_6	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡部泰賢
2. 発表標題 免疫の『場』としての脂肪組織
3. 学会等名 第40回 日本炎症・再生医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡部泰賢
2. 発表標題 境界から細胞社会を見る
3. 学会等名 第6回 個体の中の細胞社会学ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡部泰賢
2. 発表標題 Regulation of Body Cavity Immunity
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡部泰賢
2. 発表標題 Macrophage Plasticity in Homeostasis and Diseases
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 新庄紀子、岡部泰賢	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 5
3. 書名 炎症と免疫	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------