

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 9 月 15 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461142

研究課題名(和文) 免疫代謝システムの変調による炎症の慢性化と生活習慣病の分子機構

研究課題名(英文) Dysregulation of immune system and metabolic system that leads to the chronic inflammation in macrophage

研究代表者

大石 由美子(OISHI, YUMIKO)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・テニュアトラック准教授

研究者番号：80435734

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：肥満や、脂質代謝異常が慢性炎症を基盤とした動脈硬化をすすめるように、免疫と代謝とは、個体や組織のレベルで密接に連携している。そこで、私は細胞のレベルでも免疫と代謝とが連携しているのではないかと想定した。免疫応答に重要なマクロファージの細胞代謝としての免疫応答が、細胞内脂肪酸代謝と密接に連携して制御されることを見いだした。特に、マクロファージが炎症応答の後期に合成する不飽和脂肪酸が、マクロファージの自律的な炎症収束形質への変化と同時に、全身の炎症応答の収束に必須であることを明らかにした。本検討の結果、免疫細胞の細胞内代謝が炎症の慢性化を防ぐ、新たな治療標的となる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：It is recognized that macrophages play pivotal roles in the initiation and progression of chronic inflammatory diseases. In response to inflammatory activation via TLR4, macrophages rapidly activate glycolysis, increase inflammatory cytokine expression, acquire M1-like, pro-inflammatory phenotype. By contrast, macrophages increase unsaturated fatty acid synthesis to show M2-like, anti-inflammatory phenotype in the late inflammatory response at 24-48 hour after TLR4 activation. It is likely that unsaturated fatty acids inhibit inflammatory signal, induce anti-inflammatory genes simultaneously by acting as ligands of GPCR and nuclear receptors. These results suggest the functional switch from M1-like to M2-like, and the metabolic switch from glycolysis to lipid metabolism are tightly linked and coordinately regulated during inflammatory response, and these temporal regulatory programs are important for proper inflammatory activation and resolution.

研究分野：循環器内科学

キーワード：マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

食生活の欧米化や運動不足による肥満の増加に伴い、心血管疾患や糖尿病、脂質代謝異常などの生活習慣病が世界的に増加している。肥満や糖尿病の罹患者は、動脈硬化や発癌など、複数の慢性炎症性疾患のリスクが有意に上昇することが近年、複数の疫学調査の結果から明らかとなった (*J.Obes.*13:1349,2013)。この結果は、肥満や加齢に伴う何らかの全身的な変化が、炎症の慢性化を引き起こしやすい素地を形成している可能性を示唆するが、詳細な分子機構は明らかではない。

2. 研究の目的

肥満に伴い、脂肪組織に形成された慢性炎症は、全身で動脈硬化症をすすめる要因となる。また、動脈硬化の病態では、マクロファージをはじめとしたさまざまな免疫細胞が病態形成に寄与する。このように、個体や組織のレベルで、免疫と代謝とは密接に連携している。このような従来の知見を踏まえ、私は、マクロファージの細胞機能としての炎症応答が細胞代謝と連携し、細胞レベルでの「免疫-代謝」の連携を形成しているのではないかと想定した。本研究は、免疫代謝システムの変動に基づくマクロファージ機能の変調と炎症慢性化の分子機構を分子生物学的手法とリポドーム分析やゲノムワイド解析を組み合わせる体系的に理解し、動脈硬化発症・進展における意義を明らかにする。

3. 研究の方法

マウス (C57BL6) より腹腔マクロファージおよび骨髄由来マクロファージを単離し、培養皿に播種した。Toll-like receptor (TLR)4 を特異的に活性化する Kdo2-LipidA (100ng/ml) を培養液中に添加して、細胞に炎症応答を引き起こした。このとき、マクロファージの遺伝子発現の変化を次

世代シーケンサーを用いた RNA-seq 法により、経時的に定量解析した。並行して、培養細胞および培養液中の各種脂肪酸量をリポドミクス法により定量解析した。

4. 研究成果

TLR (Toll-like receptor) 4 活性化による炎症応答の過程で、マクロファージは炎症促進形質から炎症収束形質へと変化した。マクロファージが多彩な脂肪酸を合成することに注目し、細胞内脂肪酸を網羅的に定量解析したところ、マクロファージは炎症応答の後期に抗炎症活性をもつ不飽和脂肪酸の合成を増加させることを明らかにした。

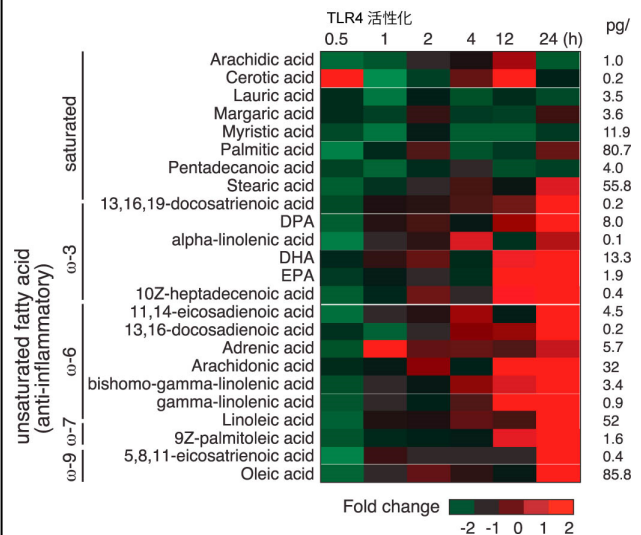


図1 リポドミクスによる細胞内脂肪酸の定量

分子生物学的検討の結果、炎症が生じると、核内受容体 Liver X Receptor (LXR) の機能を低下させ、それまで LXR によって維持されていた不飽和脂肪酸の合成が止まり、マクロファージは炎症を促進する働きを示すと考えられた。

ところが、炎症応答の後期 (刺激から 24 時間目) には、転写因子 Sterol responsive element binding protein (Srebp) 1 の働きで、一旦は低下した不飽和脂肪酸の合成が再び増加した。この不飽和脂肪酸の働きでマクロファージの炎症応答と活動とが抑えられ、組織に起きた炎症は収束に向かうことが明らかとなった。

Srebp1 を欠損したマクロファージでは、TLR4 の活性化によって引き起こされる炎症応答をうまく収束させることができなかつた。さらに、全身で Srebp1 を欠損したマウスでは、全身での炎症応答が長引いてしまった。しかし、このマウスに、あらかじめ不飽和脂肪酸を多く含む餌を食べさせておくと、炎症応答を適切に収束させることができるようになった。この結果は、マクロファージにおいて Srebp1 によって行われる不飽和脂肪酸の合成が、からだの炎症応答の適切な制御に重要であることを示す。

本研究の成果から、マクロファージの脂質代謝と炎症における機能とは密接に関連して制御されており、マクロファージがつくる不飽和脂肪酸が、炎症を長引かせずにうまく収める（収束させる）ために重要であることが明らかとなった。

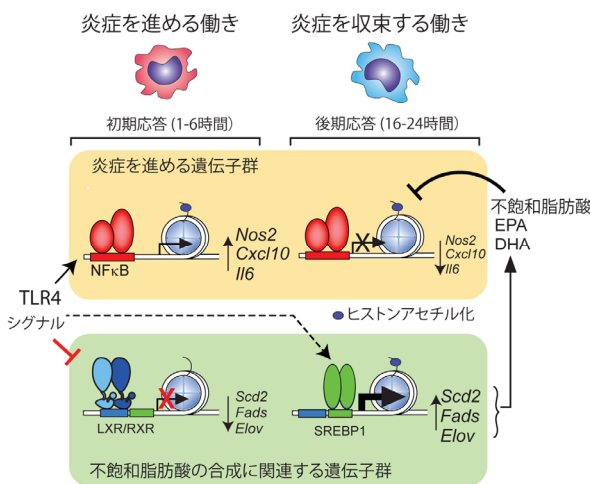


図 2 マクロファージの炎症応答と細胞内の脂肪酸代謝は連携して制御される

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 5 件)

1. Oishi Y, Spann, NJ, Link VM, Muse ED, Strid T, Edillor C, Kolar MJ, Matsuzaka T, Hayakawa S, Tao J, Kaikkonen M, Carlin A, Lam MT, Manabe I, Shimano H, Saghatelian A and Glass CK. SREBP1 contributes to resolution of pro-inflammatory TLR4 signaling by reprogramming fatty acid metabolism. *Cell Metab*, 25:412-427, 2017. 査読有

2. Hayashi S, Manabe I, Suzuki Y, and Oishi Y. Klf5 regulates muscle differentiation by directly targeting muscle specific genes in cooperation with MyoD in mice. *eLife*, DOI: <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.17462>, 2016. 査読有

3. Oishi Y and Manabe I. Macrophages in age-related chronic inflammatory diseases. *Aging and Mechanisms of Disease*, 2016 : doi:10.1038/npjamd.2016.18. 査読有

4. Oishi Y and Manabe I. Integrated regulation of cellular metabolism and function of immune cells in adipose tissue inflammation *Clin Exp Pharmacol Physiol* 43:294-303, 2016. 査読有

5. Oishi Y and Manabe I. Immunometabolic control of homeostasis and inflammation. *Inflammation and Regeneration* 35(4)185-192, 2015. 査読有

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 15 件)

1. 大石由美子 「マクロファージの免疫応答は細胞代謝と連携して制御される」第 39 回日本分子生物学会年会 シンポジウム 2016 年 12 月 2 日 パシフィコ横浜、神奈川県横浜市、
*優秀ポスター賞を受賞
2. 大石由美子 「生活習慣病の基盤となる細胞代謝-機能連携のメカニズム」第 89 回日本生化学会 シンポジウム 2016 年 9 月 27 日 仙台国際センター、宮城県仙台市
3. 大石由美子 「生活習慣病の基盤となる細胞代謝-機能連携」第 159 回日本獣医学会学術集会 シンポジウム 2016 年 9 月 6 日、日本大学藤沢キャンパス、神奈川県藤沢市
4. 大石由美子 「Coordinated regulation of inflammatory response and lipid metabolism in macrophage」第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 シンポジウム 2016 年 7 月 15 日 京王プラザホテル、東京都新宿区
5. 大石由美子 「骨格筋修復・再生における炎症シグナル」第 37 回日本炎症・再生医学会シンポジウム 2016 年 6 月 17 日 京都市勧業館みやこめっせ、京都府京都市
6. 大石由美子 「生活習慣病の基盤となる細胞代謝-機能連携のメカニズム」第 45 回心血管作動物質学会シンポジウム 2016 年 2 月 5 日、阿波国際ホテル、徳島県徳島市
7. 大石由美子 「Coordinated regulation of immune response, circadian rhythm and cellular metabolism in macrophage as a novel therapeutic target」第 80 回日本循環器学会学術集会 シンポジウム 2016 年 3 月 20 日 仙台国際センター 宮城県仙台市
8. 大石由美子 「生活習慣病の基盤となる細胞代謝-機能連携のメカニズム」第 38 回 日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会合同大会 ワークショップ 2015 年 12 月 3 日、神戸ポートピアホテル、兵庫県神戸市
9. 大石由美子 「マクロファージの細胞代謝を標的とした生活習慣病治療の可能性」第 51 回 高血圧関連疾患モデル学会 シンポジウム、2015 年 10 月 31 日、千里ライフサイエンスセンター、大阪府豊中市
10. 大石由美子 "Coordinated regulation of immune response and lipid homeostasis in macrophages" 第 79 回日本循環器学会学術集会 プレナリーセッション 2015 年 4 月 25 日、大坂国際会議場、大阪府大阪市
11. 大石由美子 「生活習慣病の基盤となる免疫細胞の細胞代謝-機能連携」第 37 回日本分子生物学会年会 ワークショップ 2014 年 11 月 27 日 パシフィコ横浜、神奈川県横浜市
12. 大石由美子 「免疫系と代謝系の連携による生活習慣病発症のメカニズム」第 87 回日本生化学会大会 シンポジウム 2014 年 10 月 18 日 京都国際会館、京都府京都市
13. 大石由美子 「Coordinated regulation of Inflammatory Response and Lipid Metabolism in Macrophage」第 78 回 日本循環器学会学術集会 トピックス 2014 年 3 月 21-23 日 東京フォーラム、東京都千代田区
14. 大石由美子 「脂質合成の調節によるマ

クロファージの自律的炎症収束機構」

第 36 回日本分子生物学会年会 2013 年 12 月 3-6 日 神戸国際会議場、兵庫県神戸市

15. 大石由美子 「グローバルな転写ダイナミズムの視点からみた生活習慣病の分子機構」 第 21 回 日本血管生物医学会学術集会 シンポジウム 2013 年 9 月 26-28 日、千里阪急ホテル、大阪府豊中市

〔図書〕(計 19 件)

1. 大石由美子、真鍋一郎 慢性炎症-心血管代謝疾患の基礎病態- 一歩進んだ糖尿病循環器学 pp. 62-68 ISBN978-4-7532-2873-9 医療ジャーナル社 2017

2. 大石由美子、真鍋一郎 高脂肪食と慢性炎症 炎症と免疫 25(1) 51-56, 2017 先端医学社

3. 大石由美子、真鍋一郎 膝関節炎 実験医学増刊 vol35-No.2 pp.175-179, 2017 “糖尿病研究のいまとこれから” 羊土社

4. 大石由美子、真鍋一郎 脂肪組織炎症における B 細胞 最新医学 71 : 2217-2221, 2016 最新医学社

5. 大石由美子、真鍋一郎 パラバイオーシスと老化研究 アンチエイジング医学 vol12, No5 p650-656, 2016 メジカルビュー社

6. 大石由美子、真鍋一郎 動脈硬化におけるマクロファージの多様性 医歯薬出版株式会社 医学のあゆみ 259(5) 475-479, 2016

7. 大石由美子、真鍋一郎 Inflammaging 日本臨床社、日本臨床 74(9) 1441-1445, 2016

8. 大石由美子、真鍋一郎 Zinc-finger 型転写因子 科学評論社、内分泌・糖尿病・代謝内科 2016 ISSN: 1884-2917, pp. 175-180

9. 大石由美子、: 「マクロファージの転写・エピゲノム・トランスクリプトーム解析」 細胞調節における免疫細胞の役割 医学のあゆみ 257 巻 6 号 733-737, 2016

10. 大石由美子、真鍋一郎 : 代謝疾患における臓器連関と免疫系 医学のあゆみ 257 巻 6 号 597-600, 2016

11. 大石由美子、真鍋一郎 慢性炎症と動脈硬化症「特集 動脈硬化症の分子メカニズム」臨床化学 第 45 巻第 1 号 2016 年 1 月 pp.12-17

12. 大石由美子、真鍋一郎 「脂肪組織の炎症」肥満のバイオロジー 実験医学 2016 年 1 月増刊号 34(2) 133-137

13. 大石由美子、真鍋一郎 「慢性炎症とエイジング(老化)」第 3 版アンチエイジング医学の基礎と臨床 メジカルビュー社 2015

14. 大石由美子 「マクロファージの細胞代謝と炎症反応」科学評論社、内分泌・糖尿病・代謝内科 第 41 巻 3 号 230-234, 2015

15. 田中(大石)由美子、真鍋一郎 「疾患モデルの作成と利用-脂質代謝異常と関連疾患」第 1 章第 10 節 pp.111-115 転写因子 KLF5, 株式会社エルアイシー、2015

16. 田中(大石)由美子 「細胞代謝とマクロファージ機能」血管医学-Vascular Biology & Medicine 第 66 号 p17-21 特集 単球

polarity と病態 メディカルレビュー社
2014

17. 田中（大石）由美子 「メタボリック症候
群における慢性炎症」月刊循環器 vol.4
No.4,p31-36, 医学出版 2014

18. 田中（大石）由美子 マクロファージの転
写・エピジェネティクス制御 医学のあゆみ
第 246 卷 11 号、p939-942, 2013

19. 田中（大石）由美子、真鍋 一郎：がんの
基礎病態としての慢性炎症 細胞 vol. 45
No.10, p20-22,2013

〔その他〕

研究室ホームページ

URL:

<http://www.tmd.ac.jp/dcmm/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大石 由美子 (OISHI YUMIKO)

東京医科歯科大学難治疾患研究所・テニユアト
ラック准教授

研究者番号：80435734