

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07976

研究課題名(和文) 傷害肝の修復におけるマクロファージの代謝スイッチと線維形成・吸収の制御機構の解明

研究課題名(英文) Metabolic switch of macrophages infiltrating injured liver, which regulates fibrosis and fibrolysis.

研究代表者

井戸 章雄 (Ido, Akio)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：30291545

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：マウス骨髄より単離したマクロファージを用いてHGFの及ぼす影響を検討した。IFN- $\gamma$ とLPSによって誘導したM1マクロファージにHGFを添加したところ、Arg-1発言とIL-10およびTGF- $\beta$ の産生が誘導され、一方、PI3Kの阻害剤を添加すると、HGFによるM1からM2への形質転換が抑制された。さらにこのHGFによるM1からM2への形質転換実験系を用いて免疫代謝の変化を検討したところ、HGF添加によって、M1マクロファージの細胞内代謝、特に脂肪酸代謝をM2にシフトさせた。HGFはPI3Kを介して、M1マクロファージをM2に形質転換させることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

傷害組織の修復過程において、組織修復マクロファージが重要な役割を果たしている。HGFは肝再生を強力に促進する増殖因子であるが、種々の組織の傷害組織の再生・修復における重要な液性因子である。本研究では、組織傷害時に浸潤した炎症性(M1)マクロファージが、組織の修復過程において抗炎症性(M2)マクロファージに形質転換にHGFが関与していることを明らかにした。HGFが、細胞増殖や細胞遊走といった上皮系細胞への作用に加えて、組織修復の微環境で重要な役割を果たしているマクロファージに対しても炎症から抗炎症、組織修復に関わる形質転換を誘導することが明らかになり興味深い。

研究成果の概要(英文)：Macrophages are innate immune cells involved in homeostasis, the immune response, inflammation, regeneration, and the resolution of inflammation in tissues. Macrophage polarization states are mainly divided into two types, the pro-inflammatory or classically activated M1 phenotype and the anti-inflammatory or alternatively activated M2 phenotype. In this study, we investigated the effect of HGF on macrophage phenotype using mouse bone marrow-derived macrophages. HGF specific receptor, c-Met, was expressed in M1 macrophages polarized by treatment with interferon- $\gamma$  and LPS. Treatment with HGF induced expression of Arg-1 mRNA and secretion of IL-10 and TGF- $\beta$ , and decreased iNOS expression through PI3K pathway. Additionally, HGF treatment sifted the M1 macrophage intracellular metabolism toward an M2 phenotype, especially with respect to fatty acid metabolism.

研究分野：肝再生

キーワード：マクロファージ 形質転換 肝細胞増殖因子 肝再生

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

傷害肝の壊死巣周囲には炎症性単球が TNF- や IFN- などによって分化した M1 マクロファージが浸潤し、壊死巣の修復期にはマクロファージは IL-4 や IL-13 などによって抗炎症性の M2 マクロファージに分化して組織修復に重要な役割を果たしている。しかし、組織修復に関わるマクロファージは M1 および M2 両方の形質を併せ持った不均一な細胞集団であり、その詳細は明らかになっていない。

## 2. 研究の目的

傷害肝の再生・修復過程では組織修復マクロファージが重要な役割を果たしている。我々は傷害肝に浸潤する gp130 陽性マクロファージが高い貪食能を有して、その修復過程において線維形成と吸収の両者に関与していることを報告した。一方、炎症性の M1 マクロファージでは解糖系が活性化され、抗炎症性の M2 マクロファージでは酸化的リン酸化にシフトしている。本研究では、M1 と M2 両者の形質を併せ持った組織修復マクロファージにおいて、傷害肝の修復過程において線維形成から線維吸収を制御する分子スイッチと解糖系と酸化的リン酸化の代謝シストの関わりを明らかにする。

## 3. 研究の方法

- (1) マウス骨髄からマクロファージを単離し、M1 あるいは M2 マクロファージに形質転換させ、c-Met の発現を解析した。
- (2) M1 および M2 に形質転換させたマクロファージに HGF(肝細胞増殖因子)を添加し、その形質を解析する。
- (3) HGF によって形質転換したマクロファージにおける免疫代謝の変化を解析する。

## 4. 研究成果

- (1) HGF 特異的受容体は IFN と LPS によって誘導された M1 マクロファージに発現していた(図1)。
- (2) M1 マクロファージに HGF を添加すると、M2 マーカーである Arg-1 の発現が誘導され、IL-10 および TGF- の分泌が増加したが、M1 マーカーである iNOS 発現は抑制された(図1)。  
また、HGF による Arg-1 発現および IL-10 分泌は PI3K 阻害剤を添加すると抑制されたが、TNF- および IL-6 発現には変化はみられなかった。一方、NF- $\kappa$ B の非活性化が PI3K とは独立して認められた。以上の結果から、HGF は PI3K を介して、M1 マクロファージを M2 様の形質に転換させることが明らかになった。

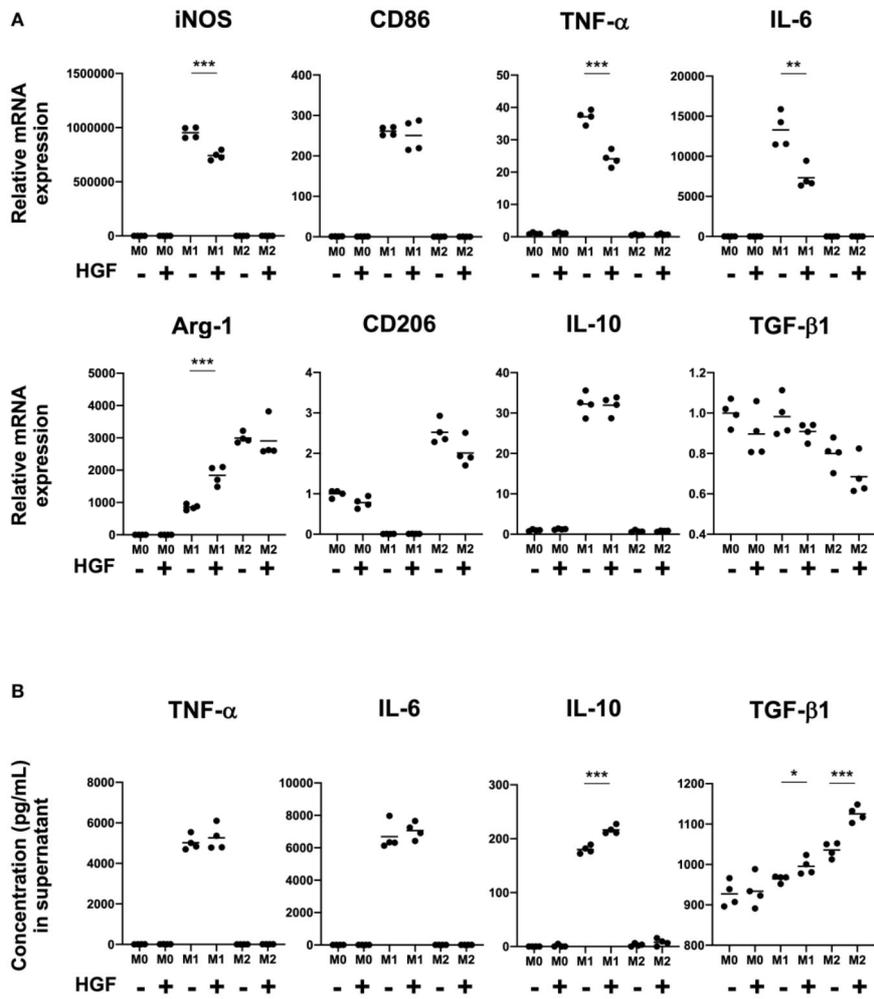


図1 HGFはM1マクロファージをM2に形質転換させる。

(3) HGFはマクロファージの細胞内代謝、特に脂肪酸代謝について、M1からM2に変化させた。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Nishikoba Nao, Kumagai Kotaro, Kanmura Shuji, Nakamura Yuko, Ono Mayumi, Eguchi Hiromi, Kamibayashiyama Tomomi, Oda Kohei, Mawatari Seiichi, Tanoue Shiroh, Hashimoto Shinichi, Tsubouchi Hirohito, Ido Akio	4. 巻 11
2. 論文標題 HGF-MET Signaling Shifts M1 Macrophages Toward an M2-Like Phenotype Through PI3K-Mediated Induction of Arginase-1 Expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 2135
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2020.02135	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------