

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08548

研究課題名（和文）The interaction between High Fat Diet, lung stem cells, and lung fibrosis

研究課題名（英文）The interaction between High Fat Diet, lung stem cells, and lung fibrosis

研究代表者

ヒガブ中井 アハマド（Hegab, Ahmed E）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・共同研究員

研究者番号：00507915

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：肺幹細胞への影響に焦点を当て、線維症を誘発する損傷後の肺の修復に対する高脂肪食の影響を調査しました。高脂肪食は、標準的な食事と比較して、修復プロセスにおける肺幹細胞の寄与を遅らせ、炎症と線維化の解消を遅らせることを以前に報告しました。これらの新しい研究では、この遅延における気管支肺幹細胞の特定の役割を特定しました。気管支肺幹細胞は、肺胞細胞と比較して肺ではまれであるため、修復に対するそれらの重要な影響を特定することは、私たちの知識の大きな進歩を表しています。また、脂肪酸酸化のさまざまな阻害剤が、高脂肪食によって引き起こされる肺胞修復と線維症の解消の遅延に及ぼす影響も調べました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Our results helps to improve our understanding of how the high fat diet negatively influence the lung repair such as after an injury that induces fibrosis. Our results explains that such negative effect of high fat diet happens because of an inhibitory effect on lung stem cells.

研究成果の概要（英文）：We have explored the effect of High fat diet on lung repair after a fibrosis-inducing injury, focusing on the effect on lung stem cells. We previously reported that High fat diet delayed the contribution of alveolar stem cells in the repair process and delayed the resolution of inflammation and fibrosis compared to the standard diet. In these new studies, we have identified the specific role of bronchioalveolar stem cells in this delay. Bronchioalveolar stem cells are rare in the lung compared to alveolar cells, so identifying their critical influence on repair represents a major advance in our knowledge. We also examined the effect of various inhibitors of Fatty Acid Oxidation on the high fat diet-induced delay in alveolar repair and fibrosis resolution.

研究分野：lung stem cells

キーワード：lung stem cells lung fibrosis high fat diet

1. 研究開始当初の背景

高脂肪食 (HFD) は老化を促進し、心血管疾患、糖尿病、がん、早期死亡などの多くの病気のリスク増加を伴います。HFD はまた、中枢神経系、脂肪組織、肝臓などのいくつかの臓器に炎症を引き起こします。臓器の適切な機能は効率的な細胞に依存し、ホメオスタシス中の再生と損傷後の修復。このようなプロセスは、臓器内に十分かつ機能的な幹細胞プールが存在することに依存しています。したがって、幹細胞の数および/または機能を減少させる因子は、より重篤な疾患や修復の遅延を促進する可能性があります。現在、HFD のさまざまな欠点の一部は幹細胞とそのニッチへの影響によるものであると広く信じられています。たとえば、腸に対する HFD の影響は、腸幹細胞の活性化によって媒介され、腸腫瘍形成のリスクを高めます。成体マウスを数週間の HFD に曝露すると、骨格筋幹細胞の数が減少し、筋線維形成形質転換が促進されました。世界中で「西洋型の食事パターン」への変化が進み、その高脂肪含有量に伴い、体の器官や細胞に対する HFD のさまざまな影響、およびさまざまな疾患との相互作用を理解することが不可欠です。

2. 研究の目的

高脂肪食 (HFD) は老化を促進し、心血管疾患、糖尿病、がん、早期死亡などの多くの疾患のリスクを増加させます。HFD はまた、中枢神経系、脂肪組織、肝臓など、いくつかの臓器で炎症を引き起こします。臓器の適切な機能は、ホメオスタシス中の効率的な細胞更新および損傷後の修復に依存しています。これらのプロセスは、臓器内の十分に機能的な幹細胞プールの存在に依存しています。したがって、幹細胞の数と/または機能を減少させる要因は、より重篤な疾患や遅延した修復を促進する可能性があります。現在では、HFD のさまざまなデメリットの一部が幹細胞およびそのニッチへの影響によるものと考えられています。たとえば、HFD の腸への影響は、腸幹細胞の活性化を介しておこり、腸腫瘍の形成リスクを高めます。成体マウスを数週間にわたって HFD に曝露させることも、骨格筋幹細胞の数の減少と筋線維形成の促進をもたらしました。世界的に「西洋型食事パターン」への移行とその高脂肪含有量に伴う変化が増える中で、HFD が体の臓器や細胞に及ぼすさまざまな影響と、さまざまな疾患との相互作用を理解することが重要です。

3. 研究の方法

A. フィブrosis誘導とダイエットプロトコル: マウスのグループは、異なるダイエットプロトコルを提供されました。グループ 1: SD+フィブrosis+3 週間で肺を採取、グループ 2: SD+フィブrosis+6 週間で肺を採取、グループ 3: HFD+フィブrosis+3 および 6 週間で肺を採取、グループ 4: SD+フィブrosis+9 週間で肺を採取、グループ 5: HFD+フィブrosis+9 週間で肺を採取しました。後から 2 つのアドホックなグループが追加されました。これらはグループ 2 と似ていましたが、1 つは 3 および 6 週間の間、エトモキシルまたは薬剤で処理されました。

B. 肺は組織学的評価のために処理されました。

C. PCR および定量的リアルタイム PCR が実施されました。

D. フィブローシスの重症度およびフィブローシスの解消および肺泡マクロファージの蓄積のスコアリングシステムが評価されました。

E. BASC(支持細胞免疫反応)が定量化されました。AT2 細胞およびクラブ細胞のフィブローシス領域への浸潤が定量化されました。

4 . 研究成果

次のことがわかりました。 A- HFD は、線維症の重症度、マクロファージの数と表現型、あるいは線維症と炎症マーカーの発現には影響を与えませんが、AT2 細胞の増殖と線維化巣の浸潤を著しく損ない、線維化巣の近傍および線維化巣内の BASC の数を減少させます。 クラブ細胞による異常な修復の増加。 マウスグループ 2 と 3 の間に有意差は見られなかったため (HFD は線維症の誘導またはその前に開始した)、簡単にするために、これら 2 つのグループからのデータをプールし、HFD 給餌マウスと SD 給餌マウスとして示しました。 B-HFD は、線維症および炎症消散の大幅な遅延/失敗を引き起こし、AT2 細胞の増殖と線維化巣の浸潤を大幅に遅らせ、上皮修復への BASC の寄与を損ないます。 6 週間で観察された C-HFD による線維症および炎症消散の遅延は、9 週間では検出できなかったが、一部の異常に修復された領域は (細気管支形成および蜂の巣に耐える形で) 残存した。 D- HFD を与えられたマウスにおける脂肪酸酸化の遮断 (FAO) は、プレオマイシン誘発肺線維症の修復における HFD 誘発の遅延を軽減しました。 E- 私たちのデータは、カロリー制限と絶食が成体幹細胞の機能に有益である一方、HFD は幹細胞の機能を損なったり、腫瘍形成の機会を生み出したりする可能性があることを初めて示したものであり、非常に重要です。 しかし、幹細胞生物学に対する各食事 (または、カロリー量に影響を与えない食事の成分の変化でさえも) の影響は複雑であり、組織間およびさまざまな傷害/疾患の間で大きく異なります。 さまざまな疾患や障害の治療法として、食事介入の利用や食事模倣物の開発に対する関心が継続していることを考えると、成体 (肺) 幹細胞の特異的な反応や、代謝およびエネルギー経路における食事誘発性の変化をより詳しく説明するには、さらなる研究が必要です。

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 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hegab Ahmed E., Ozaki Mari, Kagawa Shizuko, Fukunaga Koichi	4. 巻 30
2. 論文標題 Effect of High Fat Diet on the Severity and Repair of Lung Fibrosis in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cells and Development	6. 最初と最後の頁 908 ~ 921
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/scd.2021.0050	査読の有無 有
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 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Ahmed E. hegab
2. 発表標題 Effect of high fat diet on the severity and repair of lung fibrosis in mice
3. 学会等名 The 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology (APSR 2021)（国際学会）
4. 発表年 2021年

〔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
---------	---------