



報道関係各位

平成 28 年 12 月 30 日

国立大学法人 東京医科歯科大学
国立大学法人 筑波大学
国立大学法人 千葉大学

**「マクロファージがつくる不飽和脂肪酸が、炎症を収めるのに重要であることを発見」
—炎症の慢性化を抑え生活習慣病を防ぐ、新しい治療標的の可能性—**

【ポイント】

- マクロファージは病原体の感染に対する防御だけでなく、肥満・糖尿病など生活習慣病の発症につながる「慢性炎症」の制御にも関わっています。
- 本研究で、マクロファージが、炎症を抑える働きを持つ不飽和脂肪酸を活発に合成すること、合成された不飽和脂肪酸が体の炎症を抑え、収束させるのに重要であることを明らかにしました。
- この成果は、マクロファージの脂質合成や分解(代謝)を標的とする、新しい生活習慣病の治療・予防法の開発へと道を拓く可能性があります。

東京医科歯科大学難治疾患研究所 細胞分子医学分野(テニュアトラック研究室)の大石由美子テニュアトラック准教授の研究グループは、カリフォルニア大学サンディエゴ校の Christopher K. Glass 教授、Nathanael J. Spann 博士、筑波大学の島野仁教授、松坂賢准教授、千葉大学の真鍋一郎教授、ソーク研究所の Alan Saghatelian 教授との共同研究で、マクロファージがつくる抗炎症性不飽和脂肪酸が、炎症応答をうまく収める(収束する)ために重要であることを明らかにしました。

この研究は文部科学省科学研究費補助金ならびに科学技術人材育成費補助金テニュアトラック普及・定着事業の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Cell Metabolism (セル メタボリズム)に、2016 年 12 月 29 日(米国東部時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

肥満・糖尿病をはじめとした生活習慣病の罹患者は近年ますます増加し、生活習慣病に対する治療・予防法の開発が大きな課題となっています。生活習慣病は、炎症がうまくおさめられない(収束しない)で長引いてしまう「慢性炎症」を基盤として発症することが知られていますが、なぜ炎症が慢性化するのか、そのメカニズムは明らかではありません。

マクロファージは多彩な機能をもつ免疫細胞で、生活習慣病の病態形成に重要な役割を果たします。マクロファージが炎症を引き起こす刺激に应答して活性化されると、自ら細胞の中でさまざまな種類の脂肪酸を合成

します。また、エイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)などの不飽和脂肪酸は、マクロファージにおいて炎症を抑える働きを持っています。ところが、これらの脂肪酸の合成と、炎症におけるマクロファージの機能制御との関連は明らかではありませんでした。

【研究成果の概要】

マクロファージに TLR4 受容体(病原体などの分子を認識する Toll 様受容体の一種)を介して炎症を引き起こす刺激を与えると、炎症反応を進めるように活性化します。このとき、マクロファージの細胞内にある、種々の脂肪酸量をリポミクス法(網羅的な脂質の解析法)を用いて調べました。すると、細胞内の不飽和脂肪酸は刺激後、1-2 時間目には減少しますが、12-24 時間目には増加に転じることが明らかとなりました。炎症を引き起こす刺激は核内受容体 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ことがわかりました。

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ます。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りました。

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ませんでした。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いました。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りました。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しています。

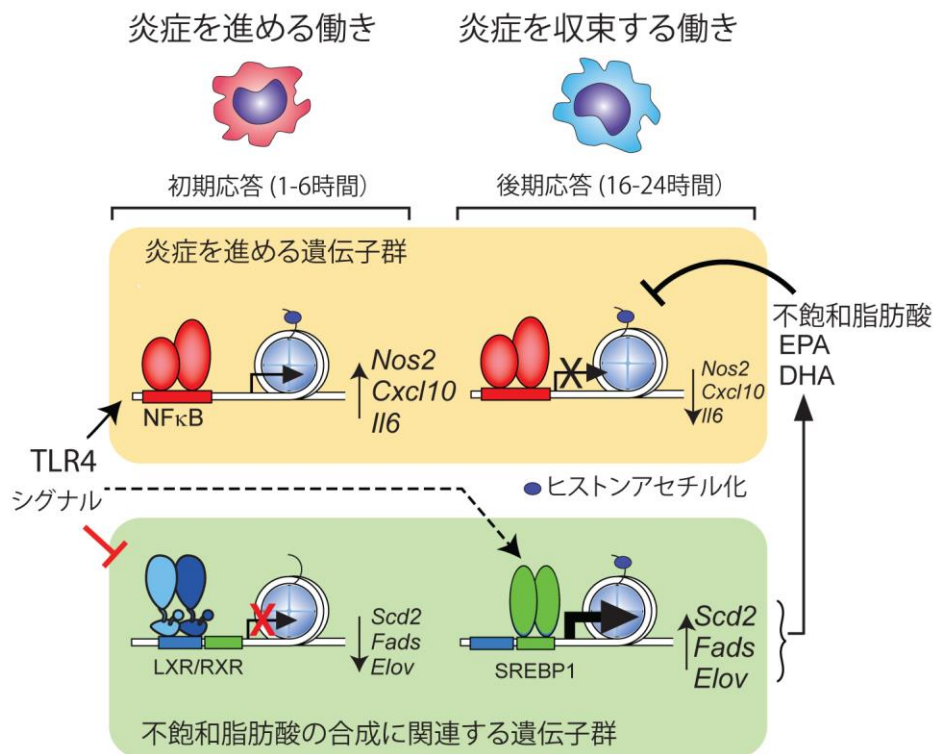


図1 マクロファージの炎症応答と細胞内の脂肪酸代謝は連携して制御される

【研究成果の意義】

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適切に収める(収束させる)ために重要であることが明らかとなりました。マクロファージの炎症が適切に抑えられずに長引くと、「慢性炎症を」引き起こし、生活習慣病を発症する原因にもなります。本研究の成果は、マクロファージの脂質代謝(合成や分解)を標的とした、生活習慣病に対する新しい治療・予防法開発への道を拓くものと期待されます。

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 難治疾患研究所
細胞分子医学分野(テニュアトラック研究室)
大石 由美子(オオイシ ユミコ)

千葉大学 大学院医学研究院
長寿医学
真鍋 一郎(マナベ イチロウ)

筑波大学 医学医療系
大学院 人間総合科学研究科
疾患制御医学専攻
内分泌代謝・糖尿病内科
島野 均(シマノ ヒトシ)