

令和2年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		炎症性疾患および担がん生体におけるミエロイド系細胞群の新規制御機構解明とその制御による治療効果		
新規・継続の別		新規 ・ 継続		
研究代表者	所属	鈴鹿医療科学大学 大学院薬学研究科	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	教授・西田 圭吾		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	鈴鹿医療科学大学 大学院薬学研究科	/	/
	職名・氏名	大学院生・中川 直也		○
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	准教授・北村秀光		
概要 (100～150 字程度)		本共同研究では、担がん生体の慢性炎症や腫瘍微小環境における樹状細胞などミエロイド系細胞集団の誘導とその機能制御について、細胞内亜鉛シグナルに着目した検討を行う。また細胞内亜鉛ウェーブの制御により、担がん生体の免疫抑制状態が改善することや樹状細胞の活性化を介して宿主抗腫瘍免疫を賦活することを明らかにする。		
研究目的 (300 字程度)		亜鉛は、私たちの生命維持に重要な役割を担う必須微量元素の一つで、これまでマスト細胞や樹状細胞などミエロイド系細胞群において、刺激依存的に細胞内亜鉛濃度が変化する現象(亜鉛シグナル)を見出し、この亜鉛シグナルが、それぞれの細胞機能の制御に深く関与することを明らかとしてきた。 そこで本共同研究では、炎症性疾患モデルマウスの病変組織や担がんマウスの腫瘍微小環境における各種ミエロイド系細胞集団の誘導と、その機能制御について、細胞内亜鉛シグナルに着目した検討を行い、慢性炎症や担がん生体における細胞内亜鉛ウェーブを介した新たな炎症反応・免疫応答の調節メカニズムを明らかにする。		

研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)	本共同研究において、マウス生体から誘導したマスト細胞および樹状細胞に対してL-typeカルシウムチャネル (LTCC) 拮抗阻害剤や亜鉛キレーターで処理することで、細胞内亜鉛ウェーブの発生を遮断したところ、TLRリガンドやIL-33を介した刺激が起因となって生じる炎症性サイトカインIL-6の産生誘導が有意に減弱することを見出した。 また経口亜鉛製剤をC57BL/6マウスに経口摂取させたところ、ドーズ依存的な血中亜鉛レベルの上昇とともに、脾臓細胞についてフローサイトメトリーによる免疫担当細胞の解析を行なった結果、亜鉛の経口摂取により、CD11c陽性樹状細胞やLy6C陽性細胞の割合が増加する知見を得た。 さらに大垣市民病院および桜の森白子ホーム施設とも連携し、経口亜鉛製剤を摂取した被験者の臨床検体（血液、糞便）を用いた網羅的解析により、ヒト血清亜鉛レベルとQOLおよび腸内細菌叢のバランスに関連することを確認した。 以上の結果から生体内における亜鉛とその細胞内ウェーブが、炎症反応や免疫応答の調節に関与すること、さらにヒト生体の恒常性維持に関与することが示唆され、生体内での亜鉛ウェーブの発生、あるいは下流関連分子の調節により、慢性炎症や抗腫瘍免疫応答も制御し得る可能性が考えられた。 本共同研究成果の一部については、専門科学雑誌 (Biol Pharm Bull, 42: 87-93, 2019, 食と医療 16, 36-40, 2021) に掲載されるとともに、現在、新規論文の作成に着手し、現在、国際専門科学雑誌への投稿を検討している。 本共同研究の遂行にあたり、Web 会議を 3 回実施し、実験結果や進捗状況について報告するとともに、今後の実験の進め方について、意見交換やディスカッションを行った。
成果	【学会報告】 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと 令和 2 年度 なし 【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと ① 西田圭吾、中川直也、北村秀光、亜鉛と感染症—免疫システムにおける役割、<i>食と医療</i>、16:36-40、2021 (IF なし) ② Deguchi M, Jose H, Nishida K, and Ooi K. Transepidermal water loss (TEWL)-decreasing effect by administration of zinc in the elderly people. <i>YAKUGAKU ZASSHI</i>. 140:313, 2020 (IF=0.333)

	③ Uchida R, Kato M, Hattori Y, Kikuchi H, Watanabe E, Kobayashi K, and <u>Nishida K</u>. Identification of 5-hydroxymethylfurfural (5-HMF) as an active component citrus Jabara that suppresses FcεRI-mediated mast cell activation. <i>International Journal of Molecular Sciences</i>. 21:2472, 2020. (IF=4.556) ④ Kimura H, Yoneya Y, Mikawa S, Kaji N, Ito H, Tsuchida Y, Komatsu H, Murata T, Ozaki H, Uchida R, <u>Nishida K</u>, and Hori M. A new zinc chelator, IPZ-010 ameliorates postoperative ileus. <i>Biomedicine & Pharmacotherapy</i>. 123:109773, 2020. (IF=4.545)
	【新聞報道】 令和 2 年度 なし