

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		脂質が関与する自然免疫応答の制御機構の解析		
新規・継続の別		新規 ・ 継続		
研究代表者	所属	日本医科大学	40歳 以下○	35歳 以下○
	職名・氏名	助教・早川清雄		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属	遺伝子病制御研究所・分子生体防御分野	/	/
	職名・氏名	教授・高岡晃教		
	所属	遺伝子病制御研究所・分子生体防御分野	/	/
	職名・氏名	助教・山田大翔		○
受け入れ教員	職名・氏名	教授・高岡晃教		
概要 (100～150字程度)		生活習慣病と密接に関わる癌や心臓・血管疾患の割合は非常に高く、それら疾患の基盤病態として炎症が遷延した状態と考えられる「慢性炎症」の関与が示唆されている。そこで免疫システムと脂質代謝関連の解明につながる基盤的研究を進める。		
研究目的 (300字程度)		日本における死因として、生活習慣病と密接に関わる癌や心臓・血管疾患の割合は非常に高く、またその割合は年々増加している(厚生労働省 統計資料)。近年の研究から、それら疾患の基盤病態として炎症が遷延した状態と考えられる「慢性炎症」の関与が示されており、申請者の研究から、炎症応答には、脂質の代謝異常が免疫システムと密接に関わることがわかってきた。 そこで申請者は、免疫システムと脂質代謝関連の解明につながる基盤的研究を進めることを計画する。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		脂質、特にコレステロールが関与する生体内/外の異物の認識(炎症応答の活性化)に伴うシグナルと細胞内の脂質代謝の変化について解析を行った。 最初に、免疫応答を担当する細胞の1つであるマクロファージにおいて、炎症応答へのコレステロールの関与について検討した。コレステロールの局在変化を解析するため蛍光試薬を用いて、共焦点レーザー顕微鏡で観察を行うと、炎症誘導刺激に伴い急速に、細胞へのコレステロールの蓄積がみられた。そこで、そのコレステロールの蓄積をガスクロマトグラフィー質量分析法(GC-MS)で定量的に解析を行うと、細胞の活性化に伴いコレステロール生合成経路が活性化され、コレステロールおよびその前駆体が細胞内に蓄積されることが明らかとなった。また、炎症応答によって速やかに誘導・活性化される因子が、脂質合成系を制御することもわかってきた。		

	<p>通常、生体内のコレステロールは厳密に調節されており、過剰なコレステロールの輸送/細胞外への排泄には、ATP-binding-cassetteタンパク質（ABC トランスポーター）が深く関与していることがわかりつつある。そこで、蓄積するコレステロールが炎症応答に関与することを明らかにするため、トランスポーターを阻害した結果、コレステロールの蓄積に依存して炎症応答が促進された。現在、関与するトランスポーターを明らかにしつつある。</p> <p>コレステロールは、炎症応答のみならず細胞にとって必須な物質であり、またウイルス感染や複製、粒子形成にも関与する。今後、脂質を介する炎症応答/ウイルス制御機構の調節について、詳細な分子機構を明らかにすることを目指す。さらに、コレステロールを調節する機能性分子を用いてウイルス制御を試みることを計画している。引き続き分子生体防御分野で使用されているウイルス等を用いた実験系において解析を進める予定である。</p>
成果	<p>【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</p> <p>【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</p> <p>【新聞報道】</p>