

令和3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 ・ <span style="border: 1px solid black;">継続</span>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |            |            |
| 研究代表者                            | 所属    | 日本医科大学<br>代謝・栄養学                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 40歳<br>以下○ | 35歳<br>以下○ |
|                                  | 職名・氏名 | 助教・早川清雄                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |            |
| 研究分担者<br>(適宜行を追加し<br>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<br>(100～150字程度)               |       | 生活習慣病は食事や運動をはじめとした「生活習慣」と密接に関わっており、日本人の死因の上位を占める。また、癌や心臓・血管疾患の基盤病態として、慢性炎症の関与が示唆されている。本課題で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た。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |            |
| 研究目的<br>(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。近年の研究から、それら疾患の基盤病態には、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、細胞レベルにおける脂質代謝の異常が、免疫システムと連携していることが明らかとなってきた。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礎的研究を行った。                                                                                                                                                                                                                                        |            |            |
| 研究内容・成果<br>(1000字程度・Web会議の回数も記載) |       | <p>申請者は、炎症応答と細胞構成成分であるコレステロールが、どのように連携して炎症活性化を制御するのか、その分子メカニズムについて細胞レベルで解析を行った。</p> <p>最初に、マクロファージを用いて炎症応答に対するコレステロールの関与について検討した。コレステロール量および細胞内局在を解析するため filipin を用いて細胞を染色し、共焦点レーザー顕微鏡で観察を行った。その結果、炎症誘導に伴い急速に、細胞内にコレステロールが drop 状に蓄積する様子が観察された。次に、炎症応答がコレステロールの蓄積と連携するのかどうかを調べるため、トランスポーターの阻害剤や合成 siRNA でトランスポーターの発現を抑制した結果、炎症応答が有意に増強されることがわかった。そこで蓄積とは逆に、細胞内コレステロールの排泄促進を目的として、新規合成薬剤で細胞を処理したところ、炎症応答が有意に抑制された。これらの結果から、細胞コレステロールと炎症応答が密接に連</p> |            |            |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>携し、炎症応答が調節されていることが示唆された。さらに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っても同様に、細胞内にコレステロールが蓄積されることがわかった。そこで現在、コレステロールが細胞内のどのようなオルガネラに蓄積し炎症応答の制御に関わるのかを、共焦点レーザー顕微鏡を用いた局在変化または密度勾配遠心法でオルガネラを分離し解析を進めている。</p> <p>コレステロールは、細胞の生存や恒常性維持に関わる物質のみならず、ウイルス感染や複製、粒子形成にも関与している。近年、SARS-CoV-2 の侵入を促進する宿主因子として HDL の受容体である SR-B1 が報告された (<i>Nature metabolism</i>, 2020)。</p> <p>炎症応答と脂質代謝の分子メカニズムを詳細に解析することを通して、生活習慣病の基盤病態となる慢性炎症の基礎的な理解を深め、さらには感染制御を視野にいれ、細胞レベルで分子メカニズムを明らかにしていくことを目指す。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も解析を進める予定である。</p> |
| 成果 | <p>【学会報告】</p> <p>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】</p> <p>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>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |