

令和4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 代謝・栄養学	40歳 以下○	35歳 以下○
	職名・氏名	講師・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。本課題では感染と炎症-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 (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いる。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/生体防御システムと連携していることが明らかとなってきた。そこで感染-免疫システムと脂質代謝関連の解明を目指す基礎的研究を行った。		
研究内容・成果 (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。これまでに、マウス由来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。その結果、炎症応答の誘導とコレステロールの蓄積に有意な相関がみられ、さらに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、炎症応答が増強されることがわかった。一方、細胞内コレステロールの排泄促進を目的とした新規合成薬剤で細胞を処理したところ、炎症応答が抑制された。また、ガスクロマトグラフィー質量分析法(GC-MS)で詳細な定量的な解析を行なった結果からも、炎症応答と細胞内コレステロールの蓄積が相関していることが明らかとなった。</p> <p>細胞内コレステロールは、細胞の生存や恒常性維持に関わる物質であるのみならず、ウイルス感染や複製、粒子形成にも深く関与し</p>		

	<p>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)。そこでウイルス複製に関して細胞内コレステロールの制御という観点から抑制できるのかどうか、Vero 細胞を用いて検討した。ウイルスは、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV1) を用い、ウイルス粒子表面の糖タンパク質である glycoprotein D (gD) を指標に FACS 解析を行いウイルス量の測定を行なった。その結果、細胞内のコレステロール排泄促進に働く薬剤で前処理した細胞に HSV1 感染を行うと、30~40% のウイルス抑制効果がみられた。また、プラークの数およびサイズ (直径) も抑制された。このことから、細胞内コレステロールの制御が、ウイルス量を直接的に抑制することがわかってきた。現在、そのメカニズムの詳細を解析している。</p> <p>感染・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は、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ることにつながる。さらに、その炎症応答の引き金となりうる感染制御を視野にいれ、今後、細胞レベルで分子メカニズムを明らかにしていきたい。</p> <p>引き続き分子生体防御分野で使用されている実験系を利用させていただき、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 早川清雄、脂質が制御する自然免疫応答、第一回 Signaling X 研究会、北海道大学、2023 年 3 月 17 日</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>