

令和7年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		MafB/c-Maf と IL-6 アンブの相互作用による非免疫細胞を介した炎症性疾患の分子メカニズム解析		
新規・継続の別		新規・継続		
研究代表者	所属	筑波大学医学医療系	35歳 以下○	40歳 以下○
	職名・氏名	系長・高橋 智		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属		/	/
	職名・氏名			
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授・村上 正晃		
概要 (100～150字程度)		本共同研究は、MafB/c-Mafによるマクロファージ制御と非免疫細胞におけるIL-6アンブの関連を検討し、慢性炎症性疾患の新たな病態理解と治療標的探索を目指すものである。		
研究目的 (300字程度)		本共同研究は、申請者がこれまで解析を進めてきたMafBおよびc-Mafによるマクロファージ機能制御と、村上研究室が明らかにしてきた非免疫細胞における炎症増幅機構であるIL-6アンブとの関連を解明することを目的とした。MafB/c-Mafは、動脈硬化、自己免疫疾患、骨融解症などの病態形成に関与する一方、IL-6アンブは血管内皮細胞や線維芽細胞などの非免疫細胞において炎症性サイトカイン・ケモカイン産生を増幅する。本研究では、非免疫細胞とマクロファージ間の相互作用に着目し、MafB/c-MafがIL-6アンブ活性に及ぼす影響を検討することで、慢性炎症性疾患の新たな病態理解と治療標的探索につなげることを目指した。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		本共同研究では、MafB/c-Mafによるマクロファージ制御機構と、村上正晃教授が研究を進めるIL-6アンブを介した炎症増幅機構を結びつけ、非免疫細胞と免疫細胞のクロストークが炎症性疾患の発症・増悪に及ぼす影響を明らかにすることを旨とした。申請時の研究計画では、線維芽細胞株や上皮細胞株などの非免疫細胞をIL-6とIL-17、あるいはTNF-αで共刺激し、IL-6アンブを誘導した際の培養上清がマクロファージにおけるMafB/c-Maf活性に与える影響を解析することを想定した。また、非免疫細胞とMafB/c-Mafノックダウンまたはノックアウトマクロファージをトランスウェルチャンバーで共培養し、IL-6アンブの代表的標的分子であるIL-6の発現変化をRT-qPCRなどで評価することで、MafB/c-Mafが非免疫細胞側の炎症増幅に及ぼす影響を検討する計画であっ		

	<p>た。さらに、MafB/c-Maf 欠損により変動する可溶性因子を同定し、それらを非免疫細胞に作用させることでIL-6アンブ活性の変化を解析し、炎症制御に関わる新規治療標的を探索することを目的とした。また、MafB/c-Maf ノックアウトマウスに関節リウマチや多発性硬化症などの IL-6 アンブ依存性自己免疫疾患モデルを適用し、in vivo における病態形成への関与を評価する構想であった。当該年度においては、上記の共同研究構想と関連する成果として、申請者が村上教授が主催した第 44 回国際重力生理学会において講演を行い、宇宙環境における骨格筋制御機構、特に重力環境に応答する遺伝子群と Large Maf 転写因子の役割について発表した。講演では、JAXA との共同研究により、国際宇宙ステーションに設置された人工重力発生装置付き小動物飼育装置を用いて、マウスを微小重力、人工 1g、1/6g など複数の重力環境下で飼育し、骨格筋への影響を解析した成果を紹介した。その結果、微小重力により誘導されるヒラメ筋萎縮および速筋線維化は、人工 1g 環境では完全に抑制された。一方、月面重力に相当する 1/6g では筋萎縮は抑制されたものの、速筋線維化は抑制されなかった。これにより、骨格筋萎縮と筋線維タイプ変化は同一の現象ではなく、異なる重力閾値および分子機構により独立して制御される可能性が示された。</p> <p>さらに、重力環境に応答して変動する遺伝子群を網羅的に解析した結果、これまで十分に明らかにされていなかった Type IIb 速筋線維誘導に関与する Large Maf 転写因子群を同定した。Maf ファミリー転写因子が、マクロファージや炎症性疾患だけでなく、骨格筋の環境応答や組織適応にも関与する可能性が示されたことは、申請者の MafB/c-Maf 研究をさらに発展させる重要な知見である。また、宇宙環境による組織変化は、短期間で筋萎縮や加齢様変化を誘導する実験系としても有用であり、炎症、代謝、組織恒常性の破綻を理解する上で村上研究室の IL-6 アンブ研究とも接点を有する。本共同研究を通じて、MafB/c-Maf を中心とする転写制御機構、マクロファージ機能、非免疫細胞における炎症増幅、さらに重力環境応答による骨格筋制御を統合的に議論する機会が得られた。今後は、Maf ファミリー転写因子が免疫細胞・非免疫細胞間クロストークや IL-6 アンブ活性に及ぼす影響を検証し、慢性炎症性疾患および組織機能障害の新たな制御機構の解明へと発展させることが期待される。</p>
成果	<p>【学会報告】</p> <p>Satoru Takahashi, <i>Elucidation of Skeletal Muscle Regulation Mechanisms Using Mouse Space Experiments</i>, The 44<sup>th</sup> Annual ISGP Meeting, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, May 20 (Tue), 2025, 9:45-10:10</p>

	【論文発表】
	【新聞報道】
	【学位取得者】