

生活習慣病の基盤となる免疫-代謝連関の分子機構の解明

大石由美子

東京医科歯科大学難治疾患研究所 細胞分子医学分野

【研究の背景】

肥満・糖尿病・動脈硬化症などの生活習慣病や神経変性疾患、発癌に共通した発症基盤として、慢性炎症が注目されている。慢性炎症は、刺激に対する応答としての炎症反応が適切に収束せずに慢性化したものと捉えることができるが、そのメカニズムは明らかではない。生活習慣病などの慢性炎症に関連した病態においては、病態形成のプロセスにマクロファージが重要な役割を果たしていると考えられている(文献 1, 2)。マクロファージの機能は多彩で、様々な刺激に応答して活性化され、炎症を促進するのみならず、炎症を積極的に収束させ組織恒常性の維持を担う。そこで、マクロファージの炎症収束機構が障害されて炎症応答が慢性化するのではないかと考え研究をすすめた。一方、興味深いことにマクロファージが炎症応答を受けると、炎症初期には解糖系が亢進して活性化され、炎症促進形質を示すが、後期には脂質合成が増加して炎症収束形質を示す。特に炎症後期には不飽和脂肪酸に代表される抗炎症性脂質の合成が著しく亢進し、それらがオートクリン・パラクリンを介して自身を安定化させる機構が、マクロファージの炎症収束形質の獲得に重要であることをこれまでに明らかにした(論文投稿中)。すなわち、マクロファージの形質は固定したものではなくむしろ可塑性に富み、組織微小環境の影響を受けて変化する。そこで、肥満による全身の代謝変動が全身の諸臓器に分布するマクロファージにメタボリックリプログラミングとも言うべき転写・エピジェネティック応答の変調をもたらし、細胞代謝が変化して炎症が慢性化している可能性が高いのではないかと考えた。

【目 的】

肥満においてマクロファージの細胞代謝や機能がどのように変調しているか、その制御機構を明らかにすることを目的として実施した。

【方 法】

高度肥満を呈する *ob/ob* マウスならびにコントロールマウス(*ob/+*)より腹腔マクロファージを採取し、TLR4 の活性化を経て炎症応答を惹起するリポポリサッカライド(LPS)刺激後の遺伝子発現の変動を、次世代シーケンサー(Gene analyzer II、Illumina 社)を用いた RNA-seq 法により全ゲノムスケールで比較検討した。解析は HOMER software (<http://homer.salk.edu/homer/>)を用いた。

【結 果】

肥満を呈する *ob/ob* マウスとそのコントロールマウス(*ob/+*)から腹腔マクロファージを採取し、炎症応答後 0、6、24 時間目のトランスクリプトームの時系列変化を RNA-seq を用いグローバルに観察した。これまでに私はマクロファージにおける抗炎症性不飽和脂肪酸の合成に関連する遺伝子群の発現に関する検討を行い、これらの遺伝子の発現は炎症刺激後に一過性に抑制されるが、炎症後期には SREBP が活性化されて脂質関連遺伝子群の発現が増加することを見いだした。すなわち、SREBP 標的遺伝子の多くは炎症後期に活性化され、抗炎症性脂質合成が増加し、マクロファージが炎症収束形質へと転換する鍵となると考えられる。そこで、炎症後期に活性化される遺伝子について、コントロールマクロファージと肥満マウス由

来マクロファージとで発現を比較した。siRNA を用いて SREBP を特異的にノックダウンした際に発現が変動する遺伝子を SREBP 標的遺伝子と定義し、その発現をコントロール細胞と肥満マウス由来マクロファージで比較したところ、肥満マウス由来マクロファージでは多くの SREBP 標的遺伝子の炎症後期における発現誘導が抑制されていることを見いだした。

【考 察】

肥満マクロファージでは、コントロール細胞と比較し炎症応答の制御が異なることが明らかとなった。肥満に伴う血清脂質代謝異常など、組織微小環境の変化がマクロファージにおける SREBP の活性化に影響を与えている可能性が示唆された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

慢性炎症の病態形成に重要なマクロファージの機能が、細胞代謝と連携して制御されること、肥満ではその制御機構に変調が生じていることを分子生物学的検討ならびにグローバルなトランスクリプトーム解析によって明らかにした。本検討の結果は、マクロファージの細胞代謝を是正することによる新しい抗生活習慣病治療への展開が期待される。

【参考・引用文献】

1. Olefsky, J.M. and C.K. Glass, *Macrophages, inflammation, and insulin resistance*. Annu Rev Physiol. 72: p. 219-46.
2. Odegaard, J.I. and A. Chawla, *The immune system as a sensor of the metabolic state*. Immunity, 2013. 38(4): p. 644-54.