

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	単球系細胞上の G 蛋白質共役型受容体による慢性炎症制御機構の解析				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	梅本 英司
	研究分担者	所属・職名	浜松医科大学 皮膚科学講座・教授	氏名	本田 哲也
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	梅本 英司

講演題目	単球系細胞上の G 蛋白質共役型受容体による慢性炎症制御機構の解析
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>現在社会において肥満症は健康を脅かす要因として世界的な問題となっている。肥満の基盤病態として慢性炎症が知られ、肥満の脂肪組織では組織そのものが炎症性変化を示す。肥満に伴う脂肪組織炎症にはマクロファージなど自然免疫系の細胞が重要な役割を果たすことが知られる。脂肪組織マクロファージには、複数の細胞集団が存在し、個々のマクロファージ集団が異なる肥満病態に関与すると考えられている。</p> <p>G蛋白質共役型受容体 (GPCR) のひとつGPR35は、トリプトファンの代謝分子キヌレン酸に結合する。キヌレン酸は免疫抑制的に作用する代謝分子として報告されており、近年、キヌレン酸をマウスに投与すると脂肪組織において抗炎症性分子や2型免疫応答に関わるサイトカインの遺伝子発現が増加し、GPR35欠損マウスでは体重が増加することが報告されたが (LZ Agudelo et al. <i>Cell Metabolism</i>, 2018)、このGPR35応答における免疫系細胞の関与は不明である。</p> <p>申請者らは、GPR35が末梢血において単球に選択的に発現することを見出だした。単球は末梢組織に移動してマクロファージに分化することから、高脂肪食を与えたGPR35欠損マウスにおけるマクロファージ集団を解析した。その結果、野生型マウスでは内臓脂肪および皮下脂肪のいずれでも、高脂肪食の投与によってF4/80⁺ CD11c⁺マクロファージ集団が増加したが、GPR35欠損マウスではこの増加が認められなかった。F4/80⁺ CD11c⁺マクロファージのうちCD9⁺集団は炎症性細胞集団であるが、CD9⁻集団の生理的機能は殆ど知られていない。そこで、CD9の発現を指標にF4/80⁺ CD11c⁺ マクロファージ集団を解析したところ、GPR35欠損マウスではF4/80⁺ CD11c⁺ CD9⁺集団の割合に変化が見られなかったが、野生型マウスに比べてF4/80⁺ CD11c⁺ CD9⁻集団が選択的に減少していた。GPR35欠損マウスの脂肪組織ではTNF-αなど炎症性サイトカインの発現が亢進したことから、脂肪組織にはGPR35シグナル依存的に炎症を抑制する細胞集団を含むと考えられた。次に、GPR35欠損マウスにBrdUを経口投与して脂肪組織マクロファージ集団の細胞増殖を評価したところ、GPR35欠損マウスでは野生型マウスと比較してF4/80⁺ CD11c⁺ CD9⁻集団における細胞増殖が低い傾向が認められた。これらの結果より、脂肪組織のF4/80⁺ CD11c⁺ CD9⁻マクロファージ集団は炎症抑制性の細胞集団であり、GPR35シグナルはF4/80⁺ CD11c⁺ CD9⁻集団の細胞増殖を促進することで、脂肪組織の炎症を負に制御する可能性が考えられた。今後、F4/80⁺ CD11c⁺ CD9⁻集団におけるGPR35シグナルの役割を更に解析し、肥満炎症の病態制御におけるGPR35の生理学的重要性を明らかにしたいと考えている。</p>