

Banyu Foundation Research Grant 2013—生活習慣病領域—

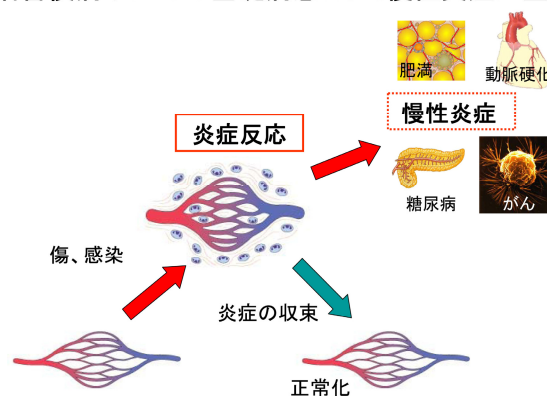
研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	東京医科歯科大学難治疾患研究所 細胞分子医学分野
氏 名	大石 由美子
研究テーマ	マクロファージの動的恒常性の変容による生活習慣病の分子機構

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

肥満を基盤とした糖尿病、高脂血症などの生活習慣病の罹患数は世界的に増加しています。肥満や生活習慣病の基盤となる病態として慢性炎症が知られています。また、慢性炎症の病態では、マクロファージなどの免疫細胞が重要な役割を担うことが最近注目されています。これまでに私は、マクロファージをはじめとした免疫細胞の機能は細胞代謝と関連していること、マクロファージには細胞内代謝と細胞機能との密な連絡によって炎症を収束させ、組織の恒常性を保つ

生活習慣病やがんの基礎病態として慢性炎症が重要



機構があることを明らかにしました。興味深いことにマクロファージが炎症刺激を受けると、初期には解糖系を亢進させて炎症を促進する形質を示しますが、後期には抗炎症性の不飽和脂肪酸合成を増加させて炎症を収束する形質へと変化します。

生活習慣病においては、マクロファージの機能異常が炎症を慢性化させるひとつの要因となる可能性があります。そこで、肥満や脂質代謝異常では個体レベルでの代謝変動に起因して、免疫細胞の機能を制御する細胞代謝に変調が生じ、炎症収束に向かう機序が破綻して炎症が慢性化するのではないかと考えました。この仮説を検証するために、著しい肥満を呈する *ob/ob* マウスのマクロファージとコントロール細胞における炎症に対するトランスクリプトームの発現の相違を網羅的な RNA-seq 法を用いて解析しました。その結果、肥満個体由来のマクロファージでは炎症応答後期における SREBP 依存的な脂肪酸合成が有意に抑制されていることが明らかとなりました。炎症応答後期における脂質合成の増加は、マクロファージの炎症収束形質への転換と炎症反応の積極的な収束に重要です。従って、「肥満ではマクロファージの不飽和脂肪酸合成が低下する」との本検討結果は、肥満において炎症収束が妨げられ炎症の慢性化が生じる分子機構の一端を説明する重要な知見と考えられます。今後は、本研究の成果を生かして免疫細胞の機能を改善することによって生活習慣病の発症や進展を防ぐ予防・治療法の開発へと発展させてゆきたいと考えています。

## Banyu Foundation Research Grant 2013—生活習慣病領域—

## 研究成果報告書(最終) &lt;発表実績/予定一覧&gt;

所 属	東京医科歯科大学難治疾患研究所 細胞分子医学分野
氏 名	大石 由美子

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。</li> <li>掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。</li> <li>国内外雑誌を問わない。</li> <li>印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。</li> <li>欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>
1	<u>Oishi Y</u> , Manabe I. Immunometabolic control of homeostasis and inflammation. <i>Inflammation and Regeneration</i> 35(4)185-192, 2015
2	<u>大石 由美子</u> 、「マクロファージの細胞代謝と炎症反応」科学評論社、内分泌・糖尿病・代謝内科 2015 No. 9 (in press,)
3	<u>大石 由美子</u> 、 <u>真鍋 一郎</u> 「慢性炎症とエイジング(老化)」第3版 アンチエイジング医学の基礎と臨床 メジカルビュー社 2015
4	<u>田中(大石)由美子</u> 「メタボリック症候群における慢性炎症」月刊循環器 vol.4 No.4,p31-36, 医学出版 2014
5	<u>田中(大石)由美子</u> 「細胞代謝とマクロファージ機能」血管医学-Vascular Biology & Medicine 第66号 p17-21 特集 単球 polarity と病態 メディカルレビュー社 2014
6	Shen H, Eguchi K, Kono N, Fujiu K, Shibata M, <u>Oishi-Tanaka Y</u> , Komuro I, Arai H, Nagai R, and Manabe I. The saturated fatty acid palmitate aggravates neointima formation by promoting smooth muscle phenotypic modulation. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> 33, 2596-2607, 2013.
7	<u>田中(大石)由美子</u> マクロファージの転写・エピジェネティクス制御 医学のあゆみ 第246巻 11号、2013
8	<u>田中(大石)由美子</u> 、 <u>真鍋 一郎</u> :がんの基礎病態としての慢性炎症 細胞 vol 45 No.10, 2013

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2015年4月25日	第79回日本循環器学会学術集会 プレナリーセッション 大石由美子、 "Coordinated regulation of inflammation and lipid homeostasis in macrophage"
2	2015年1月28日	Keystone symposium, Diabetes and Metabolic Dysfunction, Yumiko Oishi, "Coordinated regulation of inflammation and lipid homeostasis in macrophage"
3	2014年11月27日	第37回日本分子生物学会年会 ワークショップ 大石由美子、「生活習慣病の基盤となる免疫細胞の細胞代謝-機能関連」
4	2014年10月18日	第87回日本生化学会大会 シンポジウム、大石由美子、「免疫系と代謝系の連携による生活習慣病発症のメカニズム」
	2014年3月21-23日	第78回 日本循環器学会学術集会 トピック、大石由美子、 "Coordinated regulation of Inflammatory Response and Lipid Metabolism in Macrophage"
	2014年1月12日	Keystone symposium, Nuclear receptor and diseases, (short talk) Yumiko Oishi, " Coordinated regulation of inflammation and lipid homeostasis in macrophage"
	2013年12月3-6日	第36回日本分子生物学会年会 ワークショップ 大石 由美子、「脂質合成の調節によるマクロファージの自律的炎症収束機構」
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2015年12月	第38回日本分子生物学会、第88回日本生化学会大会 合同大会 ワークショップ
2		
3		
4		