

女性研究者支援 研究助成 2016—感染症領域—

研究成果報告書(公表用) <概要>

所 属	日本医科大学 生化学・分子生物学(代謝・栄養学)
氏 名	大石 由美子
研究テーマ	食品による自然免疫応答の活性化機構の解明と感染予防への応用

- ・ 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)

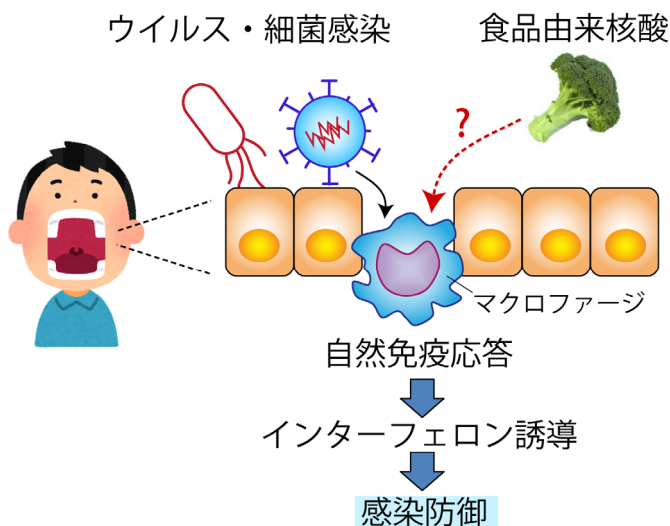
口腔は鼻腔と並び、インフルエンザウイルスをはじめとした種々の呼吸器感染症の感染経路として重要である一方、摂食時には食べ物を咀嚼したり、唾液と混合して嚥下する機能も併せ持つ。口腔内には種々の免疫担当細胞が存在し、中でもマクロファージは口腔内の自然免疫応答において重要な役割を担う。

一方、腸管も常に食物や外界からの病原体など異物にさらされており、宿主にとって排除すべきものと許容すべきものを選択する腸管免疫が、生体の恒常性の維持や自己免疫疾患や生活習慣病、癌の発症にもつながることが明らかになっている。このことから、感染防御のフロントラインとして機能する口腔内の免疫環境を整えることによって、歯周病などの口腔内疾患のみならず、糖尿病をはじめとした生活習慣病や、脳卒中・心筋梗塞など動脈硬化症の循環器疾患、インフルエンザ等の感染症に対する予防が可能となるのではないかと想定した(図)。

本研究ではまず、口腔内において、食品由来のDNAがウイルスや細菌などの病原体と同様の経路で、マクロファージに自然免疫応答を引き起こすことを明らかにした。また、マウス口腔内において、食品由来のDNAが抗ウイルス効果をもつインターフェロン応答を誘導することを、口腔内組織のmRNA解析およびインターフェロン活性を評価できるレポーターマウスを用いた解析により明確にした。さらに、*in vitro*でのプラークアッセイの結果、食品由来DNAを投与し活性化したマクロファージは、インフルエンザA型ウイルス(IAV)の増殖抑制効果を有した。興味深いことに、この抗ウイルス効果の発現には、非自己DNAの認識が必須であった。

本研究によって、**食品由来のDNAは口腔内マクロファージに自然免疫応答を引き起こし、感染に対する防御や生体の恒常性維持に寄与する**ことが示唆された。

今後は、食物の咀嚼など生活習慣の改善による口腔内免疫活性化の重要性を、一般市民に向けて広く啓発すると同時に、食品由来核酸を用いた、抗ウイルス効果をもつ健康補助食品や、介護用の口腔ケア製品の開発にもつなげてゆきたい。



女性研究者支援 研究助成 2016—感染症領域—
研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>

所	属	日本医科大学 生化学・分子生物学(代謝・栄養学)
氏	名	大石 由美子

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 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。 ・ 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。 ・ 国内外雑誌を問わない。 ・ 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。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	Orekhov A, Pushkarsky, T, <u>Oishi Y</u> , Nikiforov N, Zhelankin A, Duborovsky L, Makeev V, Foxx K, Jin X, Kruth H, Sobenin I, Sukhorukov V, Burkinsky M. HDL activates expression of genes stimulating cholesterol efflux in human monocyte-derived macrophages. <i>Exp Mol Pathol</i> . 105: 202-207, 2018.
2	<u>Oishi Y*</u> . and Manabe I. Macrophages in inflammation, repair and regeneration. <i>International Immunology</i> . 30:511-528, 2018.
3	Orekhov AN, Oishi Y, Nikiforov NG, Zhelankin AV, Dubrovsky L, Sobenin IA, Kel A, Stelmashenko D, Makeev VJ, Foxx K, Jin X, Kruth HS, Bukrinsky M. Modified Ldl Particles Activate Inflammatory Pathways In Monocyte-Derived Macrophages: Transcriptome Analysis. <i>Curr Pharm Des</i> 2018. doi: 10.2174/1381612824666180911120039
4	<u>Oishi Y*</u> . and Manabe I. Kruppel –like factors in metabolic homeostasis and cardiometabolic diseases. <i>Frontiers in cardiovascular medicine</i> . 2018. doi: 10:3389/fcvm.2018.00069. *corresponding author.
5	Saeki K, Hayakawa S, Nakano S, Ito S, <u>Oishi Y</u> , Suzuki Y, Isemura M. In vitro and in silico studies of molecular interaction of epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG) with proteins that explain the health benefits of green tea <i>Molecules</i> 23(6)E1295, 2018.
6	<u>Oishi Y*</u> , Hayashi S, Isagawa T, Oshima M, Iwama A, Shimba S, Okamura H and Manabe I. Bmall regulates inflammatory responses in macrophages by modulating enhancer RNA transcription. <i>Sci Rep</i> 7:7086, 2017. *corresponding author.
7	<u>Oishi Y*</u> , Spann, NJ, Link VM, Muse ED, Strid T, Edillor C, Kolar MJ, Matsuzaka T, Hayakawa S, Tao J, Kaikkonen M, Carlin A, Lam MT, Manabe I, Shimano H, Saghatelian A and Glass CK. SREBP1 contributes to resolution of pro-inflammatory TLR4 signaling by reprogramming fatty acid metabolism. <i>Cell Metab</i> , 25:412-427, 2017. *corresponding author
8	Hayakawa S, <u>Oishi Y</u> , Tanabe H, Isemura M, Suzuki Y. Tea, Coffee and Health Benefits <i>Bioactive Molecules in Food</i> , Reference Series in phytochemistry p.1-58, Springer doi:10.1007/978-3-319-54528-8_14-1
9	Hayashi S, Manabe I, Suzuki Y, and <u>Oishi Y</u> . Klf5 regulates muscle differentiation by directly targeting muscle specific genes in cooperation with MyoD in mice. <i>eLife</i> ,5:e17462, 2016. *corresponding author.
10	<u>Oishi Y*</u> and Manabe I. Macrophages in age-related chronic inflammatory diseases. <i>Aging and Mechanisms of Disease</i> , 2016 : doi:10.1038/npjamd.2016.18. *corresponding author.

11	Hachiya, R, Shiihashi T, Shirakawa I, Iwasaki Y, Matsumura Y, <u>Oishi Y</u> , Nakayama Y, Miyamoto Y, Manabe I, Tanaka M, Goda N, Sakai J, Suganami T, and Ogawa Y. The H3K9methyltransferase Setdb1 regulates TLR4-mediated inflammatory responses in macrophages <i>Sci Rep</i> 2016; 28;6:28845.
12	Hayakawa S, Saito K, Miyoshi N, Ohishi T, <u>Oishi Y</u> , Isemura M, and Nakamura Y. Anti-Cancer Effects of Green Tea by Either Anti- or Pro- Oxidative Mechanisms. <i>Asian Pc J Cancer Prev</i> 17 (4): 1649-54, 2016.
13	<u>Oishi Y</u> * and Manabe I. Integrated regulation of cellular metabolism and function of immune cells in adipose tissue inflammation <i>Clin Exp Pharmacol Physiol</i> 43:294-303, 2016. *corresponding author.

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2018年11月	第41回 日本分子生物学会年会 ワークショップ、大石由美子 「組織恒常性における「免疫-代謝」関連」
2	2018年10月	The 6 th International Conference on biology and pathobiology of KLF/Sp transcription factors. Yumiko Oishi “KLF5 in muscle development and regeneration.”
3	2018年9月	第91回 日本生化学会大会 シンポジウム「マクロファージの機能異常と病態形成」、大石由美子 「細胞内脂質代謝による炎症応答の制御」
4	2018年9月	第2回 日本循環器学会基礎研究フォーラム シンポジウム4「Interorgan Communication Network」 大石由美子 “Immunometabolism in macrophage as a novel therapeutic target of metabolic syndrome”
5	2018年7月	第39回 日本炎症再生医学会 シンポジウム1 免疫代謝による炎症・再生、大石由美子 「生活習慣病における「免疫・代謝」関連」
6	2018年7月	第33回 老化促進モデルマウス学会、シンポジウム、大石由美子 「「免疫-代謝」の連携から加齢関連疾患の病態を考える」
7	2018年5月	第61回 日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム15 臓器関連とメタボリックシンドローム、大石由美子 「マクロファージによる代謝・炎症・再生関連」
8	2018年5月	第18回 日本抗加齢医学会総会 若手プログラム2、食事の科学から考える炎症性疾患の理解と制御、大石由美子 「食餌性脂質による慢性炎症の制御」
9	2018年5月	Asian Pacific Society of Cardiology, APSC Congress 2018. Symposium, Yumiko Oishi. “Coordinated regulation of inflammatory response and lipid metabolism as a novel therapeutic target for metabolic diseases in geriatrics.
10	2018年4月	第91回 日本内分泌学会学術総会 シンポジウム、大石由美子、 「脂質代謝がつなぐ「免疫-代謝」連携のメカニズムと生活習慣病治療への応用」
11	2018年4月	Annual Spring Scientific Conference of the Korean Society of Cardiology (KSC). Symposium, Yumiko Oishi. “Coordinated regulation of inflammatory response and lipid metabolism as a novel therapeutic target of metabolic disorders and atherosclerosis.
12	2018年3月	第95回 日本生理学会学術集会 大石由美子 「脂肪酸代謝のリプログラミングは炎症の収束に必須である」
13	2018年3月	第82回 日本循環器学会学術集会、大石由美子 Coordinated regulation of inflammatory response, lipid metabolism and circadian rhythm as a novel therapeutic target of metabolic syndrome.

14	2017年12月	ConBio2017 (2017年度生命科学系学会合同年次大会) ワークショップ、大石由美子、 「マクロファージにおける細胞代謝-機能連携のメカニズム」
15	2017年12月	CVMW (心血管代謝週間) 2017、シンポジウム、大石由美子 「加齢関連疾患に対する新たな治療標的としての「免疫-代謝」関連のメカニズム」
16	2017年6月	第59回 日本脂質生化学会シンポジウム、大石由美子 「自然免疫応答の収束に重要な「細胞代謝-機能連携」の分子機構」
17	2017年1月	第11回研究所ネットワーク国際シンポジウム、大石由美子 SREBP1 contributes to resolution of pro-inflammatory TLR4 signaling by reprogramming fatty acid metabolism.
18	2016年12月	第39回日本分子生物学会年会 シンポジウム、大石由美子 「マクロファージの免疫応答は細胞代謝と連携して制御される」

3.投稿、発表予定 (投稿中の論文も含める)

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2019年3月	Cholesterol is necessary for the TLR4 mediated inflammatory signaling (投稿中)
2	2019年3月	日本薬学会第139回年会シンポジウム 脂質がつなく「免疫-代謝」連携と組織修復
3	2019年3月	日本循環器学会学術集会 Coordinated Regulation of Inflammatory Response and Lipid Metabolism in Macrophages.