

様式 F - 7 - 1

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）実施状況報告書（研究実施状況報告書）（令和元年度）

所属研究機関名称		奈良先端科学技術大学院大学	機関番号	14603
研究代表者	部局	先端科学技術研究科		
	職	助教		
	氏名	川崎 拓実		

1. 研究種目名 基盤研究(C)(一般) 2. 課題番号 19K076083. 研究課題名 脂質代謝によるマクロファージ分化と肥満の制御メカニズムの解明4. 補助事業期間 令和元年度～令和3年度

5. 研究実績の概要

高脂肪摂取が、過食による肥満では、脂肪組織が肥大化し、体重の増大とともに肥満ともなう糖尿病や高血圧などの病態を引き起こす。肥満では、脂肪組織が単に肥大化するだけでなく、脂肪組織中に免疫細胞が浸潤し、持続的に炎症応答が起きる慢性炎症を伴う。慢性炎症は多様な疾患に伴っており、肥満とそれに伴う疾患も慢性炎症が関与することが明らかとなってきている。肥満において慢性炎症ともなう脂肪組織中のマクロファージの分化制御が、脂肪代謝や血中グルコースの制御に重要な役割を果たすことが示されている。そこで、本研究において脂質代謝によるマクロファージ分化と肥満の制御メカニズムの解明を行うため、脂質代謝酵素であるマクロファージ特異的PIKfyve欠損マウスを用いて研究を行っている。その結果、通常食 (Normal Control Diet (NCD)) では野生型及びPIKfyve欠損マウスともに体重に大きな差はなかったものの、高脂肪食 (High Fat Diet (HFD)) を付加することにより肥満を誘導したところ、野生型マウスでは肥満を誘導できたものの、PIKfyve欠損マウスでは肥満状態が抑制されていることが明らかとなった。また、脂肪細胞の肥大化がPIKfyve欠損マウスで抑制されていることが明らかとなった。今後、脂肪組織内の免疫応答にどのような影響を及ぼすかを明らかにするため、野生型及びPIKfyve欠損マウスの脂肪組織中に浸潤する免疫細胞の増減をFACS解析を用いて明らかにする。

6. キーワード

自然免疫 マクロファージ 慢性炎症 肥満

7. 現在までの進捗状況

区分 (2) おおむね順調に進展している。

理由
野生型及びPIKfyve欠損マウスに通常食 (Normal Control Diet (NCD)) を付加したところ変化がなかった。一方、高脂肪食 (High Fat Diet (HFD)) を付加することにより肥満を誘導したところ、野生型マウスでは肥満を誘導できたものの、PIKfyve欠損マウスでは肥満状態が抑制されていることが明らかとなった。食事誘導性の肥満が起こることで、脂肪細胞の肥大化に伴う内臓脂肪の肥大化が知られている。そこで、Control及びPIKfyve欠損マウスの卵巣周囲脂肪組織を採取し、重量を計測した。その結果、NDを摂餌させた場合では脂肪組織の大きさ、重量に差は見られなかった。一方、HFDを摂餌させた場合では、野生型マウスで脂肪組織が肥大化していたのに対し、PIKfyve欠損マウスにおいては、肥大化が抑制されていた。次に、HFD摂餌後のPIKfyve欠損マウスにおいて、脂肪細胞の肥大化が起きているかを確認するために、パラフィンにより作製した脂肪組織切片のH&E染色を行った。NCDを摂餌させた場合は、野生型及びPIKfyve欠損マウスの脂肪細胞の大きさに差は見られなかった。HFDを摂餌させた場合では、野生型マウスにおいて脂肪細胞が肥大化しているのに対し、PIKfyve欠損マウスでは肥大化が抑えられていることが観察された。

2 版

8. 今後の研究の推進方策

高脂肪食投与による体重増加が、脂肪組織内の免疫応答にどのような影響を及ぼすかを明らかにするため、野生型及びPIKfyve欠損マウスの脂肪組織中に浸潤する免疫細胞の増減をFACS解析を用いて明らかにする。また、健康な通常状態の脂肪組織内には、炎症抑制性マクロファージ(M2マクロファージ)が常在し、脂肪組織の恒常性維持に寄与している一方で、肥満状態になると脂肪組織は肥大化し、肥満状態では脂肪組織内に集積したTh1細胞が分泌した型のインターフェロン(IFN-)によって活性化された炎症性マクロファージ(M1マクロファージ)が集積している。M1マクロファージは、TNFやIL-6などの炎症性サイトカインを分泌し、インスリンシグナルに影響を与え、インスリン抵抗性を亢進する。好中球に続いて単球も誘引され、脂肪組織内に流入し、炎症性サイトカインをさらに産生することで、脂肪組織内を慢性的な炎症状態にすることが知られている。そこで、特にマクロファージをさらに詳しく調べるため、脂肪組織内マクロファージをCD45+CD11b+F4/80+でゲートした後、さらにCD11cとCD206を用いてM1(CD45+CD11b+F4/80+CD11c-CD206+)およびM2(CD45+CD11b+F4/80+CD11c+CD206-)マクロファージとして分離しその割合を解析する。また、脂肪組織内のマクロファージの遺伝子発現をmRNAシークエンスなどを用いて網羅的に調べる。

9. 次年度使用が生じた理由と使用計画

次年度使用額が無いため、記入しない。

10. 研究発表(令和元年度の研究成果)

[雑誌論文] 計3件(うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件)

1. 著者名 Zainol Mohd Izwan Bin, Kawasaki Takumi, Monwan Warunthorn, Murase Motoya, Sueyoshi Takuya, Kawai Taro	4. 巻 9
2. 論文標題 Innate immune responses through Toll-like receptor 3 require human-antigen-R-mediated Atp6v0d2 mRNA stabilization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20406
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56914-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Monwan Warunthorn, Kawasaki Takumi, Hasan Md Zobaer, Ori Daisuke, Kawai Taro	4. 巻 521
2. 論文標題 Identification of nucleoporin 93 (Nup93) that mediates antiviral innate immune responses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1077 ~ 1082
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.11.035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Dewi Pamungkas Putri Dyningtyas, Kawasaki Takumi, Murase Motoya, Sueyoshi Takuya, Deguchi Tomoya, Ori Daisuke, Suetsugu Shiro, Kawai Taro	4. 巻 294
2. 論文標題 PtdIns3P phosphatases MTMR3 and MTMR4 negatively regulate innate immune responses to DNA through modulating STING trafficking	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 8412 ~ 8423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.005731	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Takumi Kawasaki, Taro Kawai
2. 発表標題 HuR controls cancer-microenvironment to suppress anti-cancer immune responses
3. 学会等名 第48回 日本免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takumi Kawasaki
2. 発表標題 Local CD8+ T cells expansion by tissue resident macrophages
3. 学会等名 Rising Stars in Cutting Edge Immunology Research (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

1 1. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

計0件 (うち出願0件 / うち取得0件)

1 2. 科研費を使用して開催した国際研究集会

計0件

1 3. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

-

1 4. 備考

-