

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	千 葉 明 子
主 論 文 題 名				
Glycolysis regulates LPS-induced cytokine production in M2 polarized human macrophages (ヒトM2マクロファージにおいて解糖系はLPS刺激時のサイトカイン産生を制御している)				
(内容の要旨)				
<p>マクロファージは大きく分けて2種類存在し炎症性 (M1)、炎症抑制性 (M2) と大別される。腸管に存在するマクロファージの多くが炎症抑制性であり、また腸管内の恒常性維持に寄与している。一方で炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease :IBD) 患者では、M1型マクロファージ増加により慢性炎症を惹起しているとされる。IL-10などの抗炎症性サイトカインを産生し組織修復や恒常性維持に深く関わっているM2型マクロファージにおいては、その表現系の維持に脂肪酸酸化を介した酸化的リン酸化が重要であることが明らかとなった。しかしながらマクロファージの、常在菌などへの免疫・炎症応答時のサイトカイン産生における細胞内代謝の関与については不明な点が多い。本研究では菌体成分であるLipopolysaccharide (LPS) による刺激時のM2型マクロファージのサイトカイン産生と細胞内代謝の関係を明らかにすることを目的とし研究を進めた。</p> <p>健康人ヒト末梢血から単離したCD14陽性細胞にM-CSFを添加し、6日間培養することでマクロファージ (M-MΦ) を得た。M-MΦのLPS刺激下でのサイトカイン産生プロファイルを検証したところ、M-MΦはIL-10高産生性のM2型マクロファージのフェノタイプを示した。また、M-MΦはLPS刺激により解糖系が亢進することを見出した。そこでIL-10をはじめとしたサイトカイン産生時における細胞内代謝に着目した。M-MΦに対し解糖系・脂肪酸酸化阻害剤存在下でLPS刺激を行い、細胞内代謝を変動させることによるサイトカイン産生量を評価した。解糖系・脂肪酸酸化阻害剤添加は、細胞のviabilityには影響を与えずにそれぞれ解糖系・脂肪酸酸化経路特異的に細胞内代謝を抑制することを確認した。M-MΦをLPSで刺激すると、IL-6、IL-10の産生が亢進したが、解糖系阻害剤処理によりIL-6の産生量は低下した。一方、脂肪酸酸化阻害剤処理によってIL-10産生量は低下したが、IL-6産生量は変化しなかった。LPS刺激によるM-MΦのサイトカイン産生は、炎症性サイトカインであるIL-6は解糖系依存的、IL-10はミトコンドリアにおける酸化的リン酸化依存的であることを証明した。マクロファージのLPS刺激によるサイトカイン産生にはMAPKやNF-κB経路が関与している。そこで我々は代謝阻害剤処理が細胞内シグナルに与える影響を検討した。解糖系阻害剤処理によりMAPKの一つであるERKのリン酸化が低下したが、脂肪酸酸化阻害剤では変化しなかった。</p> <p>これらの結果から、ヒトM2型マクロファージのLPS刺激下のサイトカイン産生におけるエネルギー利用依存性はサイトカイン毎に異なることが示唆された。さらに、解糖系はERKのリン酸化調整に関与していることが示唆された。</p>				