

|                  |   |
|------------------|---|
| Title            | マクロファージにおける酸化リン脂質の炎症制御機構の解明   |
| Sub Title        | Elucidation of the molecular mechanism underlying anti-inflammatory activity of oxidized phospholipids in murine peritoneal macrophages   |
| Author           | 青柳, 良平(Aoyagi, Ryohei)  |
| Publisher        | 慶應義塾大学  |
| Publication year | 2021  |
| Jtitle           | 学事振興資金研究成果実績報告書 (2020. )  |
| JaLC DOI         |   |
| Abstract         | <p>本研究は、酵素活性依存的に生成した酸化リン脂質に着目し、酸化リン脂質の炎症制御機構および責任分子の同定を目指して遂行した。マウス腹腔常在マクロファージは酸化リン脂質合成酵素12/15-lipoxygenase(12/15-LOX)を高発現することが知られている。実際に申請者はこれまでに12/15-LOX欠損マクロファージにおいて、12-HETEや14-HDoHEをアシル基に有する酸化リン脂質が顕著に減少していることを見出している。そこでまず、野生型および12/15-LOX欠損マウスから単離した腹腔常在マクロファージの炎症応答を比較することで、酸化リン脂質の炎症応答に対する機能を検証した。野生型および12/15-LOX欠損マクロファージをLPSで刺激し、炎症性サイトカインのmRNA発現量をリアルタイムPCRで解析した。その結果、野生型に比べて12/15-LOX欠損マクロファージでは、IL-6やIL-1bなどの炎症性サイトカインのmRNA発現量が顕著に亢進した。また、12/15-LOX欠損マクロファージに各種酸化脂肪酸を添加した結果、DHA由来代謝物である14-HDoHE添加により炎症応答の抑制傾向が見られた。以上の結果から、14-HDoHEが膜リン脂質に取り込まれ、酸化リン脂質となることで炎症を制御する可能性が考えられた。今後は、14-HDoHEが実際に膜リン脂質に取り込まれているか、ならびに取り込みを阻害した場合に抗炎症作用が消失するかを検証する必要がある。</p> <p>In this study, we aimed to characterize the role of oxidized phospholipids (OxPLs) on inflammation. Murine peritoneal macrophages highly express 12/15-lipoxygenase (12/15-LOX) which can directly oxidize polyunsaturated fatty acyl chain in phospholipids and generate OxPLs in a 12/15-LOX-dependent manner. We previously reported that several molecular species of OxPLs were significantly lower in 12/15-LOX knockout (12/15-LOX KO) peritoneal macrophages than wild-type (WT) peritoneal macrophages.</p> <p>At first, we compared the mRNA expression levels of pro-inflammatory cytokines such as IL-6, TNF-<math>\alpha</math> and IL-1b in 12/15-LOX KO macrophages with WT macrophages. As a result, the mRNA levels were significantly higher in 12/15-LOX KO macrophages than in WT macrophages, suggesting that 12/15-LOX-derived OxPLs have anti-inflammatory activity in murine peritoneal macrophages. We next exogenously added a series of free oxidized fatty acids to peritoneal macrophages isolated from 12/15-LOX KO mice and measured the cytokine mRNA levels. In 14-HDoHE-treated macrophages, the mRNA levels were tend to be lower than other oxidized fatty acid-treated macrophages. 14-HDoHE might exert anti-inflammatory effect by being incorporated into cellular phospholipids.</p> |
| Notes            |   |
| Genre            | Research Paper  |
| URL              | <a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200233">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200233</a>   |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

|   |                   |                        |                          |               |     |           |
|---|-------------------|------------------------|--------------------------|---------------|-----|-----------|
| 研究代表者   | 所属                | 薬学部                    | 職名                       | 助教            | 補助額 | 500（特B）千円 |
|   | 氏名                | 青柳 良平                  | 氏名（英語）                   | Ryohei Aoyagi |     |           |
| 研究課題（日本語）   |                   |                        |                          |               |     |           |
| マクロファージにおける酸化リン脂質の炎症制御機構の解明   |                   |                        |                          |               |     |           |
| 研究課題（英訳）  |                   |                        |                          |               |     |           |
| Elucidation of the molecular mechanism underlying anti-inflammatory activity of oxidized phospholipids in murine peritoneal macrophages   |                   |                        |                          |               |     |           |
| 1. 研究成果実績の概要  |                   |                        |                          |               |     |           |
| <p>本研究は、酵素活性依存的に生成した酸化リン脂質に着目し、酸化リン脂質の炎症制御機構および責任分子の同定を目指して遂行した。マウス腹腔常在マクロファージは酸化リン脂質合成酵素 12/15-lipoxygenase(12/15-LOX)を高発現することが知られている。実際に申請者はこれまでに 12/15-LOX 欠損マクロファージにおいて、12-HETE や 14-HDoHE をアシル基に有する酸化リン脂質が顕著に減少していることを見出している。そこでまず、野生型および 12/15-LOX 欠損マウスから単離した腹腔常在マクロファージの炎症応答を比較することで、酸化リン脂質の炎症応答に対する機能を検証した。野生型および 12/15-LOX 欠損マクロファージを LPS で刺激し、炎症性サイトカインの mRNA 発現量をリアルタイム PCR で解析した。その結果、野生型に比べて 12/15-LOX 欠損マクロファージでは、IL-6 や IL-1b などの炎症性サイトカインの mRNA 発現量が顕著に亢進した。また、12/15-LOX 欠損マクロファージに各種酸化脂肪酸を添加した結果、DHA 由来代謝物である 14-HDoHE 添加により炎症応答の抑制傾向が見られた。以上の結果から、14-HDoHE が膜リン脂質に取り込まれ、酸化リン脂質となることで炎症を制御する可能性が考えられた。今後は、14-HDoHE が実際に膜リン脂質に取り込まれているか、ならびに取り込みを阻害した場合に抗炎症作用が消失するかを検証する必要がある。</p>   |                   |                        |                          |               |     |           |
| 2. 研究成果実績の概要（英訳）  |                   |                        |                          |               |     |           |
| <p>In this study, we aimed to characterize the role of oxidized phospholipids (OxPLs) on inflammation. Murine peritoneal macrophages highly express 12/15-lipoxygenase (12/15-LOX) which can directly oxidize polyunsaturated fatty acyl chain in phospholipids and generate OxPLs in a 12/15-LOX-dependent manner. We previously reported that several molecular species of OxPLs were significantly lower in 12/15-LOX knockout (12/15-LOX KO) peritoneal macrophages than wild-type (WT) peritoneal macrophages. At first, we compared the mRNA expression levels of pro-inflammatory cytokines such as IL-6, TNF-<math>\alpha</math> and IL-1b in 12/15-LOX KO macrophages with WT macrophages. As a result, the mRNA levels were significantly higher in 12/15-LOX KO macrophages than in WT macrophages, suggesting that 12/15-LOX-derived OxPLs have anti-inflammatory activity in murine peritoneal macrophages. We next exogenously added a series of free oxidized fatty acids to peritoneal macrophages isolated from 12/15-LOX KO mice and measured the cytokine mRNA levels. In 14-HDoHE-treated macrophages, the mRNA levels were tend to be lower than other oxidized fatty acid-treated macrophages. 14-HDoHE might exert anti-inflammatory effect by being incorporated into cellular phospholipids.</p> |                   |                        |                          |               |     |           |
| 3. 本研究課題に関する発表  |                   |                        |                          |               |     |           |
| 発表者氏名<br>(著者・講演者)   | 発表課題名<br>(著書名・演題) | 発表学術誌名<br>(著書発行所・講演学会) | 学術誌発行年月<br>(著書発行年月・講演年月) |               |     |           |
|   |                   |                        |                          |               |     |           |