

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	単球系細胞上の G 蛋白質共役型受容体による慢性炎症制御機構の解析				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	梅本 英司
	研究分担者	所属・職名	浜松医科大学 皮膚科学講座・教授	氏名	本田 哲也
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	梅本 英司

講演題目	単球系細胞上の G 蛋白質共役型受容体による慢性炎症制御機構の解析
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>慢性炎症は緩やかな炎症反応が長期間持続して慢性化した状態を指す。慢性炎症は、肥満を中心とするメタボリックシンドローム発症の素因としても着目されているが、その分子機構については不明な点が多い。</p> <p>G 蛋白質共役型受容体 (GPCR) のひとつ GPR35 は、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) により潰瘍性腸炎との関連が示唆されている。近年、GPR35 欠損マウスは肥満を示すこと、また脂肪細胞上の GPR35 を介したシグナルは脂肪組織の脂質代謝や抗炎症関連遺伝子の発現を促進することが報告された (Agudelo LZ et al. <i>Cell Metabolism</i>, 27: 378-392, 2018)。そこで、野生型および GPR35 欠損マウスに高脂肪食を与え、脂肪量を比較したところ、GPR35 欠損マウスでは高脂肪食摂取時の内臓および皮下脂肪量が有意に増加した。末梢血中の白血球集団では、GPR35 は単球に高発現する。単球は脂肪組織に移動しマクロファージに分化すること、また脂肪組織中のマクロファージは肥満の制御に重要な役割を果たすことから、脂肪組織におけるマクロファージ集団を解析したところ、GPR35 欠損マウスでは特定のマクロファージ集団が減少する傾向が認められた。今後、脂肪組織のマクロファージ集団における GPR35 シグナルの役割をさらに解析する予定である。</p> <p>GPR35 の内因性リガンドとして、トリプトファンの代謝中間体であるキヌレン酸などが報告されているがその結合定数は必ずしも高くない。私たちは腸管で産生される代謝分子が血中に運ばれ、末梢組織に発現する GPR35 に作用する可能性を考えた。そこで、マウスの腸管内容物を、有機溶媒を用いて分画化し、β-アレスチンの動員を指標に GPR35 の反応性を評価した。その結果、比較的水溶性が高い画分で GPR35 に対する反応性が認められ、GPR35 反応性分子は腸管内容物に存在することが示された。現在、この画分に含まれる GPR35 反応性分子を同定するため、種々のクロマトグラフィーにより精製を進めている。ごく最近、活性化した血小板などが産生する 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) が GPR35 に結合することが報告された (De Giovanni M et al. <i>Cell</i>, 185: 1-16, 2022)。腸管内容物に含まれる GPR35 反応性分子が 5-HIAA であるかどうかを含めて、今後の解析を進めたいと考えている。さらに、GPR35 シグナルを標的とした慢性炎症制御の可能性について検討を加える予定である。</p>