

### 研究成果報告書の概要

講座等名	侵襲反応制御部門	事業推進者名	広田 喜一
所属部門	代謝部門		
分担研究課題	酸化ストレスがミトコンドリアの機能・動態に及ぼす影響の探求		
キーワード	酸化ストレス、酸素代謝、ミトコンドリア、炎症		
講座内の本プロジェクト参加研究者数	5名		
研究組織（本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割）	<p>教員</p> <p>広田 喜一（学長特命教授，研究統括）</p> <p>松尾 禎之（講師，分子・細胞生物学的解析）</p> <p>大学院生</p> <p>楠 宗矩（分子・細胞生物学的解析）</p> <p>正司 智洋（分子・細胞生物学的解析）</p> <p>右馬 猛生（分子・細胞生物学的解析）</p>		
研究成果の概要（令和元（2019）・令和2（2020）年度の研究成果について）	<p>1. マクロファージ活性化における代謝リプログラミングの分子機序</p> <p>自然免疫細胞の活性化に伴う代謝変容について、細胞外フラックス解析の手法を用いて検証を行った。マウスマクロファージ様細胞株 RAW264.7 を LPS/IFN-<math>\gamma</math> の投与により活性化したところ、数時間以内にミトコンドリア呼吸の抑制（酸素消費量の低下）が誘導された。活性化後も細胞内 ATP レベルの大きな変動は認められなかったが、ほぼ解糖系に依存したエネルギー代謝にシフトしており、マクロファージの活性化に伴う代謝リプログラミング現象が観察された。酸素消費速度を指標としてミトコンドリア呼吸鎖複合体の活性を個別に測定したところ、活性化型マクロファージにおいても呼吸鎖複合体 II、III、IV の機能は正常に保たれており、基質の供給経路の変容がミトコンドリア呼吸抑制に関わることが示唆された。</p> <p>2. ポリサルファイド (<math>H_2S_n</math>) が細胞機能に与える影響の探究</p> <p>硫化水素 (<math>H_2S</math>) は、神経伝達調節、血管弛緩、酸化ストレスからの細胞保護、抗炎症など様々な作用を持つシグナル分子として機能している。しかし、その作用メカニズムの詳細は未だ解明されていなかった。新規シグナル分子として最近注目を集めているポリサルファイド (<math>H_2S_n</math>) が生体内で <math>H_2S</math> から酸化反応により生成されることが示され <math>H_2S</math> の作用の一部を担っているという報告も存在する。本研究室では従来の <math>H_2S</math> を用いた研究を発展させ <math>H_2S_n</math> の低酸素誘導性遺伝子発現に対する作用、グルコース依存性インスリン分泌に及ぼす影響について検討してきた。<math>H_2S_n</math> がミトコンドリアを標的として生体内の低酸素感知機構を攪乱することにより低酸素誘導性の転写因子 HIF の活性化を阻害すること、また <math>H_2S_n</math> が KATP チャネルを開口させることによりグルコース依存性インスリン分泌を抑制する事を見いだした。この研究との関連で静脈麻酔薬プロポフォールが Kv2.1 チャネルへの影響を介してインスリン分泌を更新するという事実を見いだした。</p> <p>3. 喫煙による子宮内膜での低酸素誘導性因子の活性化の探究</p> <p>喫煙 (CS) は、癌を含む多くの致死障害の発生に寄与する主要な要因である。また、喫煙や受動喫煙は妊娠の成立や維持にも影響を及ぼすが、ヒトの子宮内膜に及ぼす喫煙の影響については、いまだ十分に理解されていない。私たちはヒト初代子宮内膜間質細胞と不死化細胞株 (KC02-44D) を用いて、CS 誘導性低酸素誘導因子 (HIF)-1<math>\alpha</math> 活性化の制御機構を検討した。その結果、CS 抽出物 (CSE) は子宮内膜間質細胞において活性酸素種レベルを上昇させ、HIF-1<math>\alpha</math> タンパク質の安定化を促進すること、また、低酸素環境下では濃度および時間に依存して HIF-1<math>\alpha</math> 依存性の遺伝子発現を誘導することを明らかにした。さらに、低酸素環境下でも、CSE 処理後に低酸素誘導遺伝子の発現が上昇することを明らかにした。これらの結果から、HIF-1<math>\alpha</math> は CSE による細胞ストレス、炎症、子宮内膜リモデリングに重要な役割を果たしている可能性が示唆された。</p>		