

課題番号 12

ミトコンドリア機能と自然免疫との関係:調節性代謝産物による制御

[1] 組織

代表者: 松本 健

(東北大学大学院医学系研究科)

対応者: 松田 盛

(東北大学加齢医学研究所)

研究費: 物件費 20 万円

[2] 研究経過

(2-1) 研究の目的・概要

本共同研究では、自然免疫応答とミトコンドリア機能の相関に着目し、その制御メカニズムを「調節性代謝産物 (Regulatory metabolite)」とその標的分子の機能発現の観点から解明することを目的とした。高脂肪食 (HFD) の摂取は、白色脂肪組織における自然免疫系の惹起 (マクロファージの浸潤・活性化) を誘導し、慢性炎症を引き起こすことが知られている。本研究では、この代謝性炎症下でのミトコンドリア応答を詳細に解析するため、食品由来エラグ酸の代謝産物である Urolithin A (UA) および、その標的分子として申請者が同定した UA 結合蛋白質 (UBP) の機能に着目した (図1. 本研究の概念図)。UBP は既知の蛋白質であり、ミトコンドリアの外膜に局在することから、その機能はミトコンドリアダイナミクスに関係していることがすでに知られている。

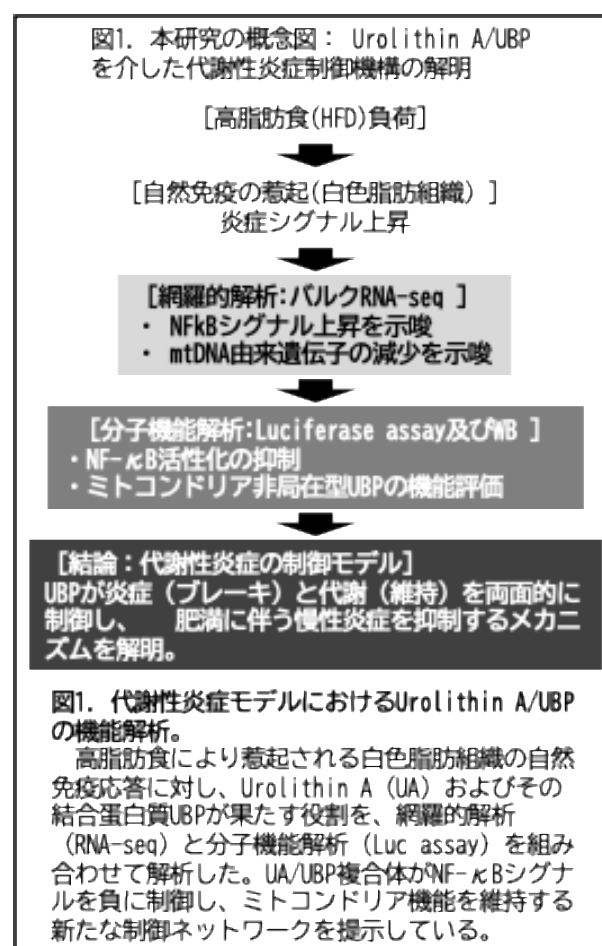
まず、HFD 負荷した Ubp 遺伝子破壊マウスの白色脂肪組織 (WAT) を用いたバルク RNA-seq 解析を実施した。本来はマクロファージ直接の解析が望ましいが、技術的制約から、マクロファージの活発な浸潤が認められる組織全体の解析を採用した。この網羅的解析から得られた「UBP による炎症シグナル抑制」という示唆に基づき、次段階として 293T 細胞を用いた Luciferase assay による分子機能解析へと展開した。これにより、UBP による既知の炎症シグナル制御能を直接的に検証し、分子メカニズムの解明を試みた。

(2-2) 研究打ち合わせ等の開催状況

共同研究者の松田助教には、細胞からのミトコンド

リア精製法の指導や、RNA-seq データの生物学的意義の抽出について専門的な知見から担当していただいた。特に、UBP の分子機能解析 (Luc assay) への展開にあたっては、ミトコンドリア非局在型 UBP の挙動に関する重要なアドバイスをいただき、解析の深化に繋がった。

研究遂行にあたっては、2~3 ヶ月に一度の頻度で電話や Web 会議を用いた定期的な打ち合わせを実施し、実験手法の検討やデータ解釈について密な連携を図りながら推進した。



[3] 成果

(3-1) 研究成果

まず第1に、高脂肪食負荷による自然免疫の惹起を反映した病態解析と網羅的遺伝子発現解析を実施した。高脂肪食負荷において、UBP 欠損マウスは野生型

と比較して体重差を認めなかったが、白色脂肪組織のRNA-seq解析では顕著な表現型の違いを見出した。UBP欠損群では、発現低下する遺伝子に比して上昇（Up-regulate）する遺伝子が約1.8倍に達しており、特にNF- κ B標的遺伝子群を筆頭とする自然免疫・炎症マーカーの有意な上昇が確認された。

第2に、体重変化と遺伝子発現プロファイルの相関解析を行った。炎症の惹起にもかかわらず体重差が生じなかった要因として、UBP欠損群ではミトコンドリアの電子伝達系遺伝子 *mt-Atp6*, *mt-Nd3*, および脂質代謝関連遺伝子が軒並み著しく下方制御（Down-regulate）されていることが判明した。これにより、UBP欠損下では炎症による体重増加のポテンシャルがある一方で、ミトコンドリア機能不全に伴う代謝活性の低下がブレーキとなり、最終的な表現型として体重差が現れなかったというメカニズムが強く示唆された。

さらに、これらの網羅的解析から得られた知見を検証するため、培養細胞を用いた Luciferase assay を実施した（図2, UBP変異体による炎症シグナル抑制能の比較）。その結果、UBPが炎症シグナルを負に制御する活性を持つことが裏付けられた。松田助教との共同研究により、ミトコンドリア非局在型UBPの解析を進めたことで、オルガネラを超えた新たな炎症制御ネットワークの存在を明らかにしつつある。

（3-2）波及効果と発展性など

本研究により、UBPが「ミトコンドリア代謝の維持」と「自然免疫応答の抑制」という、代謝と炎症のクロストーク（代謝性炎症）において不可欠な役割を担っていることが明らかとなった。特に、体重変化というマクロな指標には現れない潜在的な代謝不全と炎症加速のメカニズムを捉えた点は、本領域における重要な知見である。

これまでの報告により、UBPの結合分子である Urolithin A が優れた抗炎症作用を示すことが広く知られている。本共同研究で得られた「UBPが炎症を負に制御する」という成果と併せると、Urolithin A は UBP のアゴニスト（作動薬）として機能し、その抑制活性を増強している可能性が強く予想される。これは、Urolithin A を基盤とした新規の炎症制御薬や、UBP を標的とした代謝性疾患治療薬の開発に向けた極めて重要な萌芽的知見である。

今後は、松田助教との連携をさらに深め、Urolithin A 投与下における UBP の分子動態や、ミトコンドリア・核間のシグナル伝達機構をシングルセルレベルで解明することを目指す。本成果を基軸として、国際学術誌への論文投稿を加速させるとともに、大型外部資金の獲得や国際シンポジウムでの成果発表を通じ、本研究領域のさらなる発展と研究ネットワークの拡大を図る。

〔4〕成果資料

本共同研究の成果の一部は現在投稿中である。今後、さらなる成果が得られ次第、追って論文発表を行う。

