

見いだした。また、末梢組織における ADAMTS9 の機能を検討するため、マウス脂肪細胞由来の培養細胞 (3T3-L1) とヒト肝臓由来の培養細胞 (HepG2) を用い、ADAMTS9 の機能を抑制した結果、インスリン依存的なグルコースの取り込みが減少していた。3T3-L1 において、ADAMTS9 の機能を抑制することにより、GLUT4 の細胞膜への局在が阻害されていた。これらの結果より、ADAMTS9 の機能低下によりインスリン分泌低下とインスリン抵抗性の両方が惹起されている可能性が示された。

2. 歯周病が NAFLD 病態形成に与える影響

(微生物学免疫学)

大坂利文

非アルコール性脂肪肝疾患 (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease : NAFLD) はメタボリックシンドロームの肝表現型である。約 2 割の NAFLD 患者は、予後不良な非アルコール性脂肪肝炎 (Non-Alcoholic Steatohepatitis : NASH) を発症し、肝硬変および肝癌への進展リスクが高い。NASH は、細菌感染・エンドトキシン・サイトカインなどが肝細胞障害ストレスとなって発症すると考えられているが、その実体は不明のままである。そこで本研究では、肥満個体における免疫応答および腸内細菌叢の質的・量的な変化に着眼し、口腔細菌の異所性感染などの内因性感染症と NAFLD 病態形成の関連性を解明することを目的としている。本研究では、食事誘導性肥満マウスモデルに歯周病原細菌である *Porphyromonas gingivalis* を持続投与 (経胃投与) した場合に、NAFLD の病態進展に与える影響を評価した。*P. gingivalis* を約 12 週間投与したマウス肝臓の病理解析を行ったところ、脂肪肝の形成は認められたものの、対照群と比べて大きな変化は認められなかった。また興味深いことに、*P. gingivalis* の持続投与は小腸あるいは大腸における炎症性サイトカインの産生に影響を与えなかったが、肝臓における炎症性サイトカインの産生能が亢進していることがわかった。つまり、肝臓は *P. gingivalis* 投与に伴う腸内環境の変化を感知しており、NAFLD 感受性が増加している可能性が示唆された。今後、*P. gingivalis* の長期投与の影響あるいは他の NAFLD モデルマウスを用いた検証を進めていく。

[平成 26 年度佐竹高子研究奨励賞受賞者研究発表]

1. ヘルパー T 細胞由来 Bach2 が気管支喘息に及ぼす影響について

(微生物学免疫学)

芦野 滋

臨床研究において、'Bach2' という機能性タンパク質をコードする遺伝子多型が、気管支喘息の病態に関わっているという報告が最近発表された。Bach2 は転写因子の一つであり、様々な免疫細胞に発現し得ることが示唆

され、機能は多岐にわたるといわれている。しかし、気管支喘息を想定した病態モデルにおける Bach2 の研究は少なくその意義が未だ不明瞭である。そこで、本研究ではアレルギー性気管支喘息のモデルマウスを用い、Bach2 の役割を解析している。現在までに、喘息マウスでの肺組織においては、Th2 サイトカインレベルの上昇を伴って、Bach2 mRNA 発現が減弱する結果が得られている。さらに、Th2 型の気管支喘息に有効であるステロイド薬 (デキサメサゾン) を投与して、病態が軽減した際は、Bach2 mRNA 発現が回復することも確認した。この気管支喘息モデルで中軸的な役割を担う Th2 細胞における Bach2 の役割を検証するため、*in vitro* 実験系で shRNA knockdown 法により Th2 細胞の Bach2 遺伝子機能を消失させたところ、Th2 サイトカイン産生能が亢進することがわかった。Th1 や Th17 にも同様の処理をしたが有意な機能変化は認められなかった。よって Bach2 は Th2 細胞を選択的に制御する転写因子である可能性が推察された。今後、Bach2 が、アレルゲンに感作される時期 (Th2 細胞が生体内で分化し始めるフェーズ)、あるいは感作成立後のアレルゲンに暴露される時期 (Th2 細胞が機能して喘息症状を誘導するフェーズ) のどちらに重要な意義をもつのかを検討する予定である。

[平成 26 年度中山恒明研究奨励賞受賞者研究発表]

1. NMD-小胞体品質管理クロストーク機構の分子機構と生理的役割の解析

(生理学 (第二))

榊建二郎

我々の体を形作る“細胞”において営まれる代謝調節や物質輸送といった生命活動は、セントラルドグマに沿った遺伝子発現と細胞内小器官 (オルガネラ) の機能調節のもとで行われる。また遺伝子機能発現の過程では遺伝子産物 (RNA やタンパク質) を監査する「細胞内品質管理」と呼ばれる防御システムが働き、異常産物を感じ・分解することで生体への適正な遺伝子産物の安定供給を保証している。近年、細胞内品質管理が多彩な生理機能調節に重要な役割を担うことが明らかとなり、その破綻について数多くの疾患との関連性が示されたことから、発症機構の解明や新規治療薬開発に結びつく重要な研究分野として注目されている。我々はこのような細胞内品質管理の 1 つである「小胞体品質管理」に焦点を当て、研究を展開している。小胞体品質管理は、分泌タンパク質合成の中心である小胞体において新生タンパク質の折り畳み構造 (フォールディング) を監査して異常構造タンパク質を分解し、また異常タンパク質の蓄積に対しては小胞体ストレス応答 (UPR) を活性化することで小胞体の恒常性を維持している。我々は最新の研究報告において、小胞体品質管理が新生 mRNA を監査するナ