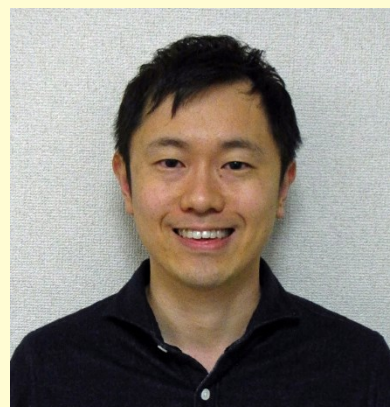


NASHにおける単球・マクロファージのニッチェ特異的なリプログラミング

酒井 真志人 先生

Department of Cellular & Molecular Medicine
University of California, San Diego



日時

7月19日(金) 16:00～

会場

神緑会館 多目的ホール

組織マクロファージの形質は、組織環境におけるシグナルによって確立・維持されているが、その分子メカニズムは十分に理解されていない。Kupffer細胞は肝臓の類洞内皮細胞上に存在する常在性の組織マクロファージであり、自然免疫および鉄代謝に重要な役割を果たしている。しかし、Kupffer細胞の維持に必要な肝臓ニッチェの働きについては、明らかとなっていなかった。本研究で、我々は、まずKupffer細胞に必要なニッチェシグナルの同定をおこなった。マウスの肝臓を構成する細胞を分取し、トランスクリプトーム、エンハンサー等を解析した結果、肝類洞内皮細胞による、Notch-RBP1シグナルおよびTGF- β /BMP-SMADシグナルの活性化と、肝細胞由来の内因性LXRアゴニストがKupffer細胞に特異的な遺伝子の発現に必要なことが明らかとなった。

Non-alcoholic steatohepatitis(NASH)では、肝臓マクロファージが炎症・線維化に関与することが知られている。そこで、次にNASHモデルにおけるマクロファージの多様性を、single cell RNA-seq、エンハンサー解析、イメージング等を用いて検討した。NASHにおいては、Kupffer細胞のエンハンサーの活性の変化と、新規に肝臓に誘導された単球の肝臓の微小環境依存的なクロマチンリモデリングにより、異なる遺伝子発現を示す複数のマクロファージ集団が形成されることが明らかとなった。

本研究により、我々は、マクロファージ前駆細胞が組織特異的表現型を獲得するメカニズムを解明するための基盤を確立し、NASHにおける疾患特異的なマクロファージが単球・マクロファージのニッチェ特異的なリプログラミングによって出現することを明らかにした。本講演では、組織マクロファージ研究の現状と、我々が組織マクロファージにおけるChIP-seqに用いている手法も合わせて紹介したい。

1. Sakai M, et al. The GCN5-CITED2-PKA signalling module controls hepatic glucose metabolism through a cAMP-induced substrate switch. *Nat Commun.* 7:13147, 2016
2. Sakai M, et al. CITED2 links hormonal signaling to PGC-1 α acetylation in the regulation of gluconeogenesis. *Nat Med.* 18(4):612-617, 2012

担当

糖尿病・内分泌内科学部門 教授 小川 渉

主催

シグナル伝達医学研究展開センター

連絡先

研究支援課研究企画係(内線5195) E-mail: k9shien@med.kobe-u.ac.jp