

マクロファージの殺菌作用における遊離脂肪酸の役割に関する研究

The roles of free fatty acids in the expression of the antimicrobial activity of macrophages

グループ紹介

研究代表者：富岡治明(医学部・教授)
 研究協力者：清水利朗(医学部・助教)，佐野千晶(医学部・講師)，赤木竜也(医学部・講師)，多田納豊(医学部・助教)，安元剛(医学部・助教)

Leader : Haruaki Tomioka (Faculty of Medicine・Professor)
 Cooperator : Toshiaki Shimizu (Faculty of Medicine・Assistant Professor), Chiaki Sano (Faculty of Medicine・Associate Professor), Tatsuya Akaki (Faculty of Medicine・Associate Professor), Yutaka Tatano (Faculty of Medicine・Assistant Professor), Ko Yasumoto (Faculty of Medicine・Assistant Professor)

概要

マクロファージ (Mφ) は、細胞内寄生菌に対する生体の感染防御システムの中心的な役割を演じる細胞です。Mφが捕食した細菌に対して発揮する殺菌作用を担う分子としては、活性酸素分子種 (ROI)、活性酸化窒素分子種 (RNI)、塩基性抗菌ペプチドなどが知られています。本研究室では、特に結核菌などの病原性抗酸菌に的を絞って、Mφの抗菌活性の発現におけるその他の殺菌因子のかわりについて調べています。これまでの研究で、遊離脂肪酸 (FFA) が重要な役割を演じていることが明らかになってきていますが、現在は、その分子生物学的なメカニズムについてフォスホリパーゼA₂ (PLA₂)という酵素との関連からの研究を進めています。

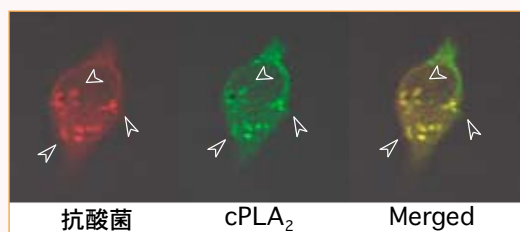
Macrophages play a central role in host resistance to infections by facultative intracellular bacteria. Reactive oxygen intermediates, reactive nitrogen intermediates, and cationic antibacterial peptides are known to participate as bactericidal/bacteriostatic effectors in macrophage antimicrobial mechanisms against intracellularly replicating pathogens. We investigated the roles of other types of antibacterial effector molecules in the expression of macrophage antimicrobial activity against pathogenic mycobacteria, including *Mycobacterium tuberculosis* and *M. avium* complex for more than ten years, and found that free fatty acids (FFAs), including arachidonic acid and linolenic acid, play important roles in macrophage antimicrobial activity against mycobacterial pathogens. We are currently investigating the molecular biological mechanisms of FFA-mediated antimicrobial action of host macrophages, in particular on the basis phospholipase A₂, which generates FFAs, especially arachidonic acid, from phospholipids of macrophage phagosomal membranes.

特色研究成果今後の展望

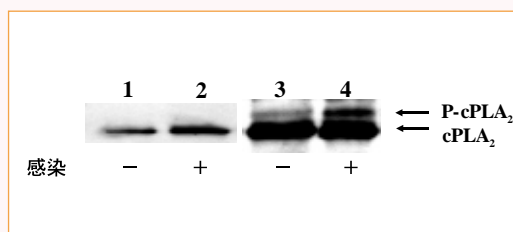
病原性抗酸菌に対するMφの殺菌能には、ROIやRNIには依存しないメカニズムの寄与もまた否定出来ません。そこで私達は、Mφのこれら病原性抗酸菌に対する抗菌活性には、抗酸菌に強い抗菌力を示すFFAが重要な役割を果していると言う仮説を立て、その検証のための研究を進めています。

まず、FFA, RNI, ROIの結核菌と*Mycobacterium avium* complexという細菌に対する抗菌活性について、免疫細胞学的な手法で調べてみたところ、Mφの病原性抗酸菌に対する抗菌活性にはFFAとRNIが主要なエフェクターとして働いていることが明らかになりました。次に、どのようなメカニズムでMφ内でのFFA産生が起こり、Mφ内の抗酸菌に作用するのかについて検討していますが、殺菌能が増強したMφでは感染抗酸菌への細胞質PLA₂ (cPLA₂)の細胞内移行が有意に亢進することや、抗酸菌感染によりcPLA₂のリン酸化が誘導されることが明らかになって来ています。

現在、病原性抗酸菌に感染したMφ内でのMAPKというリン酸化酵素の作用によるcPLA₂のセリン残基の活性化と細胞内移行のプロフィールについての詳しい検討を進めつつあります。こうした取り組みは、Mφ内での細胞内寄生菌に対する新たなタイプの殺菌メカニズムの全容の解明に大いに資するものと考えられます。



抗酸菌感染 Mφ での cPLA₂ の細胞内移行



抗酸菌感染によってマクロファージに誘導される cPLA₂ のリン酸化