



TOHOKU MEDICAL AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

4-4-1, Komatsushima, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-8558, Japan

Tel: +81-22-234-4181; Fax: +81-22-275-2013

<http://www.tohoku-mpu.ac.jp/>

令和2年5月7日

報道関係者 各位

学校法人 東北医科薬科大学

メタボリックシンドロームに伴う慢性炎症の 新たな制御因子を発見

【概要】

東北医科薬科大学 分子生体膜研究所の井ノ口仁一特任教授と狩野裕考助教らの研究グループは、ミラノ大学、東京大学、大阪大学、岐阜大学との共同研究で、肥満やメタボリックシンドロームに伴う慢性炎症の新たな制御因子(ガングリオシド GM3)を発見し、慢性炎症が原因で発症する様々な疾患に関する次世代の診断と治療の可能性を見出しました。

この発見は、欧州分子生物学機構の科学雑誌「The EMBO Journal」の5月7日午後7時(日本時間)のオンライン版に掲載されました。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業基盤研究(B)、挑戦的研究(萌芽)、若手研究(B)、研究活動スタート支援および武田科学振興財団特定研究助成、医用薬物研究奨励富岳基金、水谷糖質科学財団の助成を受けて行われました。

【研究内容】

自然免疫^{*1}受容体 Toll-like receptor 4 (TLR4)^{*2}を介した慢性炎症^{*3}は、メタボリックシンドロームの発症を決定づける強力な増悪因子です。どのような手法で慢性炎症を予測・予防し、恒常性維持状態へと回復・正常化できるのか、その作用点となる分子メカニズムの解明と新たな診断法・治療法の開発が大きく期待されています。脂肪組織や血清中に存在するスフィンゴ糖脂質^{*4}であるガングリオシド GM3^{*5}には、異なるセラミド構造を持つ多様な分子種が存在しています(図1A)。これらの GM3 分子種の血清中の発現パターンは、メタボリックシンドロームの発症過程で変動しています(図1B)。これらの GM3 分子種の生理活性を検討したところ、極長鎖飽和・水酸化 GM3 分子種 (C22:0, C24:0, hC24:0) は、LPS^{*6}刺激による TLR4 の活性化によるマクロファージからの TNF α や IL6 などの炎症性サイトカインの産生を著しく促進し(図1C)、炎症反応を増大させました。一方、長鎖 GM3 分子種 (16:0, 18:0, 20:0) および不飽和 GM3 分子種 (24:1, h24:1) は、炎症反応を抑制しました(図1C)。さらに、長鎖・不飽和 GM3 分子種は炎症促進性 GM3 の作用をキャンセルしました。これらのことから、肥満やメタボリックシンドローム発症初期においては、GM3 分子種の炎症促進性シフトに伴って慢性炎症が生じていると考えられます(図1B, D)。計算シミュレーション

ヨンの結果からは、GM3がTLR4に直接結合している可能性が得られました。自然免疫に重要な役割を持っているTLR4を介した慢性炎症は、多様な炎症性疾患やがんの発症にも深く関与しており、全身を循環する血清GM3分子種の発現変動パターンと、さまざまな疾患との関連性が明らかになれば、慢性炎症性疾患の新規診断・治療法の開発につながっていくものと期待されます(図2)。

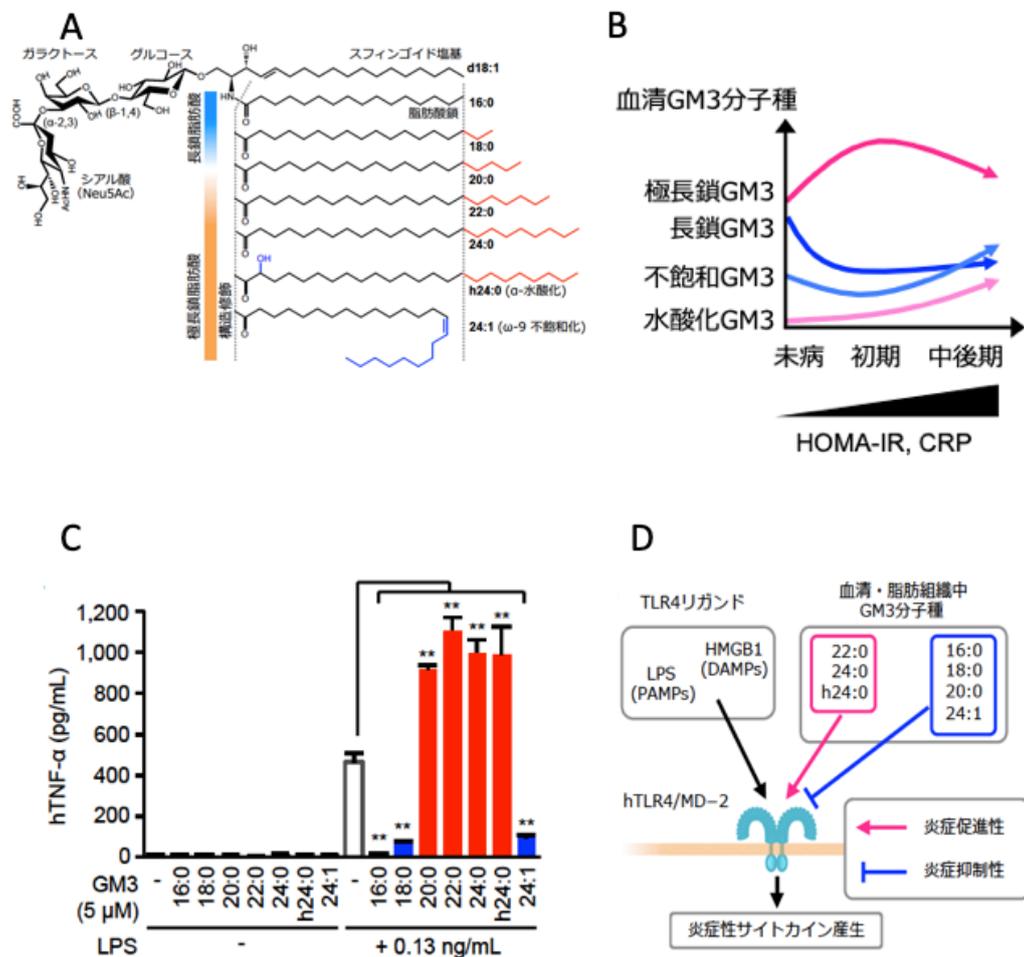


図1 GM3分子種の自然免疫および肥満などの慢性炎症性疾患への関与
 ガングリオシドGM3の分子種多様性。(B)GM3分子種のメタボリックシンドローム発症過程における発現変化。(C)極長鎖GM3分子種によるTLR4の活性化促進と長鎖GM3分子種による抑制。
 (D)GM3分子種によるTLR4活性化および抑制作用の構造活性相関。

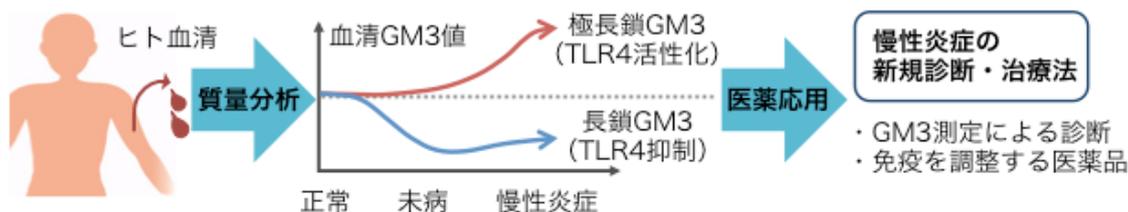


図2 GM3分子種にもとづく次世代の診断・治療法開発への発展性
 血清中のガングリオシドGM3の生理活性が判明したことにより、様々な医薬応用が期待できる。血清GM3の測定による病気の診断や、GM3を応用した免疫抑制・活性化医薬品の開発などが挙げられる。

【論文名】

Homeostatic and pathogenic roles of GM3 ganglioside molecular species in TLR4 signaling in obesity.

掲載誌: *EMBO J* <https://www.embopress.org/doi/10.15252/embj.2019101732>

【著者名】

Kanoh, H., Nitta, T., Go, S., Inamori, K., Veillon, L., Nihei, W., Fujii, M., Kabayama, K., Shimoyama, A., Fukase, K., Ohto, U., Shimizu, T., Watanabe, T., Shindo, H., Aoki, S., Sato, K., Nagasaki, M., Yatomi, Y., Komura, N., Ando, H., Ishida, H., Kiso, M., Natori, Y., Yoshimura, Y., Cattaneo, A., Letizia, M., Zonca, A., Ciampa, M., Mauri, M., Prinetti, A., Sonnino, S., Suzuki, A. and Inokuchi, J. (2020)

【用語説明】

*¹ 自然免疫、獲得免疫：細菌やウイルスの感染から身体を守るはたらきを免疫と呼びます。生まれながらに備えている免疫が自然免疫であり、細菌やウイルスの感染を最前線で検知し、排除する働きを持ちます。自然免疫が活性化することで、さらなる免疫（獲得免疫）が働き始め、2度目の感染を予防したり、ワクチンの効果が発揮されるようになります。免疫機能の低下や過多によって、多様な病気が引き起こされます。

*² TLR4：Toll様受容体(TLR)は、細菌やウイルスなどの特徴的な構造（病原体関連分子パターン）を見分けるセンサー（受容体）で、主にマクロファージや樹状細胞などの自然免疫系の細胞が持っています。マウスで13種類、ヒトで10種類のTLRが存在しています。TLR4は、体外から侵入した細菌の成分であるリポ多糖（下記参照）に反応します。近年では、体内で作られる物質の一部にも反応することがわかり、これが様々な病気につながる慢性炎症（下記）の原因になると指摘されています。

*³ 慢性炎症：体内に細菌やウイルスなどの病原体が侵入したときや、臓器や組織が傷ついたときに生じる反応の一つに、炎症反応があります。適度な炎症は、病原体を体内から排除し、免疫（再感染を防ぐ能力）を獲得するために必要です。しかし、炎症が過剰に生じ、慢性的に持続すると、臓器や組織の本来の働きが損なわれて、様々な病気の原因となります。このような炎症は「慢性炎症」と呼ばれています。

*⁴ スフィンゴ糖脂質：脂質は、細胞を形作る膜＝「細胞膜」の主な成分です。スフィンゴ糖脂質は、「セラミド」と「糖鎖」部分からなり、疎水性の強いセラミド部分を細胞膜（脂質二重層外層）に挿し込み、親水性の糖鎖部位を細胞の外側に突出した形で存在しています。図3にスフィンゴ糖脂質生合成経路を示しています。

*⁵ ガングリオシド GM3：シアル酸を含有するスフィンゴ糖脂質をガングリオシドと呼びます。その生合成は、GM3合成酵素（ST3GAL5）によってラクトシルセラミドにシアル酸が転移されることから始まります(図3)。セラミド部分はスフィンゴイド塩基および脂肪酸鎖の炭素数・不飽和度の違い、水酸基の付加により多様な構造が存在します(図1A)。GM3は、細胞膜の成分として働くだけで

なく、血液中にも多く分泌されています。しかし、分泌後の役割や、多様な構造による生理的作用の違いについては、十分に理解されていませんでした。

*⁶LPS (リポ多糖) : LPS は、グラム陰性菌の細胞壁外膜の成分で、主に脂質と多糖から構成された糖脂質です。内毒素とも呼ばれ、ヒトやマウスなどの動物細胞に作用して、多彩な生物活性を示します。LPS は、感染症や肥満に伴い、体内で増加することが知られています。LPS の生理作用は、マクロファージや樹状細胞などの細胞膜表面に存在する TLR4 (上記参照) を介して生じます。

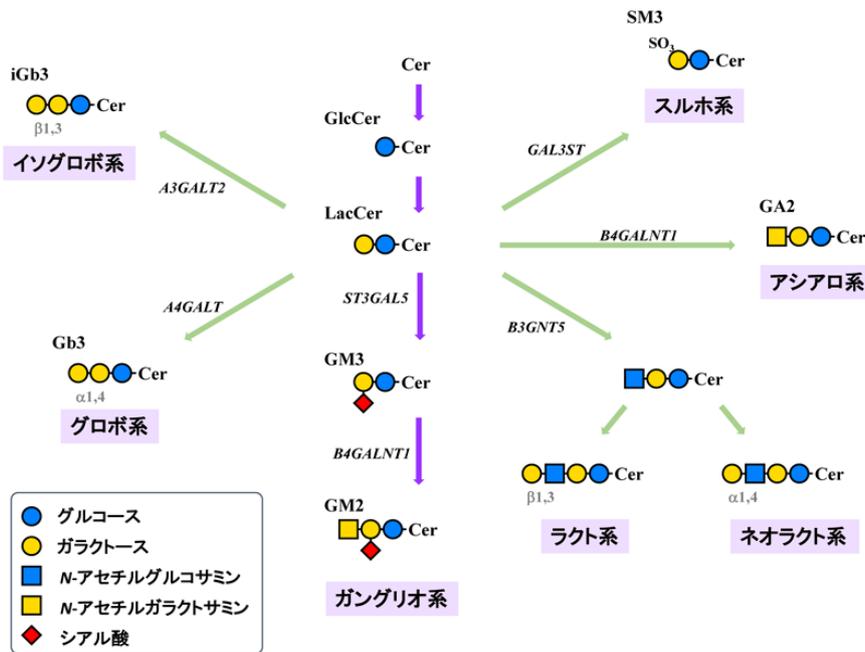


図 3 スフィンゴ糖脂質の生合成経路

<p>【本件に関するお問い合わせ先】 東北医科薬科大学 分子生体膜研究所 機能病態分子学教室 教授 井ノ口 仁一 TEL:022-234-4181(小松島) E-mail: jn@tohoku-mpu.ac.jp</p>	<p>〈機関窓口〉 学校法人東北医科薬科大学 広報室 担当:多田(ただ)、関根(せきね) TEL:022-727-0357(直通) FAX:022-727-2383</p>
--	--