

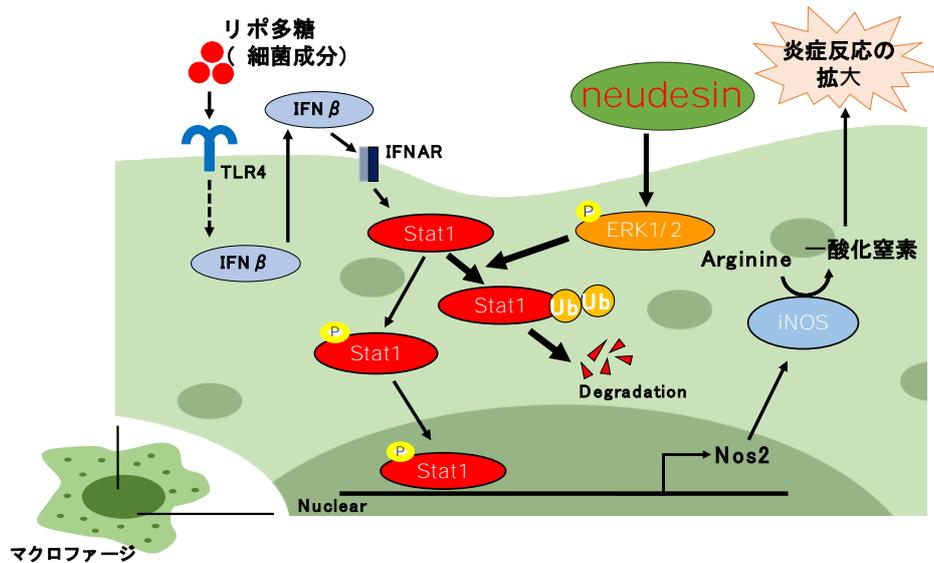


報道関係者 各位

2024年12月2日

分泌タンパク質「ニューデシン」が炎症反応を抑制するメカニズムを解明
～過剰な炎症を抑える新たな治療標的の可能性～

神戸薬科大学 微生物化学研究室の中山 喜明 准教授、小西 守周 教授らは、分泌タンパク質「ニューデシン^{*1}」が、炎症性マクロファージの活性化を抑制し、過剰な炎症反応を制御する新しいメカニズムを発見しました。研究チームは、ニューデシン遺伝子が欠損したマクロファージを用いた実験により、リポポリサッカライド(LPS)による刺激を受けたマクロファージにおいて、ニューデシンが Stat1 タンパク質のプロテアソーム分解^{*2}を促進することで Jak/Stat1 シグナル伝達経路^{*3}を抑制し、一酸化窒素(NO)の産生を抑制することを確認しました。この研究成果は、炎症関連疾患の新たな治療標的としての可能性を示唆しており、2024年12月1日に、国際科学雑誌「Life Sciences」に掲載されました。



<研究に関する問い合わせ>

神戸薬科大学微生物化学研究室

教授 小西守周

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7567

FAX: 078-441-7567

E-mail: mkonishi@kobepharm-u.ac.jp

URL: <https://www.kobepharm-u.ac.jp/micro-s/>

<報道に関する問い合わせ>

神戸薬科大学企画・広報課

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7505

FAX: 078-441-7506

E-mail: kikaku@kobepharm-u.ac.jp

URL: <https://www.kobepharm-u.ac.jp>



【研究の背景】

本研究は、免疫応答における新規調節因子としての「ニューデシン」に着目したものです。ニューデシンは、以前から神経栄養因子として知られており、食欲や不安行動の調節、交感神経系の活動に関与することが報告されていました。また、脂肪組織での代謝やテストステロンの調節、腫瘍形成における役割も示唆されています。しかし、免疫細胞、特に炎症性マクロファージにおける機能については、これまでほとんど解明されていませんでした。

炎症性マクロファージは、感染や炎症に反応して活性化し、サイトカインや一酸化窒素(NO)を産生することにより免疫応答を制御します。特に、リポポリサッカライド(LPS)による刺激を受けた際には、iNOS(誘導型一酸化窒素合成酵素)の発現が促進され、大量のNOが生成されます。この過剰なNOの生成は、炎症の拡大や組織の損傷を引き起こし、敗血症や慢性炎症性疾患の進行に寄与することが知られています。そのため、iNOSの発現制御は様々な炎症性疾患の治療法の開発につながることを考えられ、重要な課題とされています。

【研究の方法】

ニューデシンをもつ正常マウス(WTマウス)とニューデシンをもたない遺伝子欠損マウス(KOマウス)の2種類のマウスを研究に用いました。これら2種類のマウスに炎症を誘導するLPSによる刺激を行い投与後の生存率などを評価しました。さらに2種類のマウスの骨髄中の造血幹細胞から作製した培養マクロファージの性質を比較することで、マクロファージに対するニューデシンの機能を評価しました。

【研究成果の概要】

ニューデシンの欠損がマクロファージの炎症応答に与える影響を明らかにするため、ニューデシン欠損マウスを用いてリポポリサッカライド(LPS)刺激によるマクロファージの活性化を解析しました。その結果、ニューデシン欠損マウスのマクロファージでは、iNOS(誘導型一酸化窒素合成酵素)の発現が有意に増加し、一酸化窒素(NO)の生成量も増加していることが確認されました。これにより、ニューデシンが炎症性マクロファージにおけるiNOS発現の調節に関与していることが示唆されました。

さらに、ニューデシンの作用メカニズムについて詳細な解析を行ったところ、ニューデシンはJak/Stat1シグナル伝達経路を抑制することが判明しました。具体的には、ニューデシンがERK/MAPK経路を活性化し、それによりStat1タンパク質のプロテアソーム分解を促進することで、iNOSの発現を抑制していることが明らかになりました。加えて、ニューデシン欠損マウスでは、LPS投与後の生存率が低下し、心臓組織においてiNOS発現が増加していることが確認されました。これらの結果から、ニューデシンが過剰な炎症応答を制御し、組織損傷を防ぐ役割を果たしていることが示唆されました。

本研究の意義は、ニューデシンが免疫応答の制御において新たな役割を持つことを示した点にあります。ニューデシンが炎症性マクロファージにおけるiNOS発現を抑制し、NOの過剰生成を防ぐことで、過剰な炎症反応を抑制する働きがあることが示されました。この発見は、ニューデシンが多様な炎症性疾患の治療において有望なターゲットとなる可能性を示しています。

加えて、今回の研究により、ニューデシンがどのようにして炎症応答を抑制するかのメカニズムが明らかになったことは、将来的な治療法の開発に向けた重要なステップとなります。特に、ニューデシンがERK/MAPK経路を通じてStat1の分解を促進し、それによりJak/Stat1経路を抑制するという新たな調節メカニズムは、他の炎症性疾患や免疫応答の制御にも応用できる可能性があります。



以上のように、本研究はニューデシンがマクロファージの炎症応答を抑制し、組織損傷を防ぐ新しいメカニズムを解明したものであり、免疫関連疾患の新たな治療標的としての可能性を示しています。今後、ニューデシンの機能や作用メカニズムについてさらなる研究を行うことで、具体的な治療法の開発が進むことが期待されます。

本研究の一部は JSPS 科研費 (JP20K07060) の助成により行われました。

【用語説明】

*1 **ニューデシン(Neudesin)**:ニューデシンは、さまざまな組織で分泌されるタンパク質で、神経栄養因子としての役割が知られています。また、脂肪組織や神経系での代謝調節に加え、免疫細胞の機能にも関与することが新たに示されています。特に、本研究では炎症性マクロファージにおける NO 産生の抑制作用が明らかになりました。

*2 **プロテアソーム分解**:プロテアソーム分解は、細胞内の不要または損傷したタンパク質を分解するシステムです。この過程では、まずターゲットとなるタンパク質が「ユビキチン」と呼ばれる小さな分子で標識され、その後プロテアソームという細胞内の構造で分解されます。本研究では、ニューデシンが Stat1 タンパク質のプロテアソーム分解を促進し、炎症応答を抑制するメカニズムが明らかになりました。

*3 **Jak/Stat1 シグナル伝達経路**:Jak/Stat1 経路は、細胞の外部からの刺激を受け取って遺伝子の発現を調節するシグナル伝達経路の一つです。この経路は、免疫反応や炎症反応の調整に重要な役割を果たしており、過剰に活性化されると一酸化窒素(NO)の過剰生成など、組織損傷を引き起こすことがあります。

【掲載論文】

雑誌名: *Life Sciences*

論文名: Neudesin, a secretory protein, attenuates activation of lipopolysaccharide-stimulated macrophages by suppressing the Jak/Stat1/iNOS pathway

著者: Yoshiaki Nakayama, Yuki Masuda, Ryohei Shimizu, Morichika Konishi

DOI: 10.1016/j.lfs.2024.123185

URL: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.123185>