

166 鉄による細胞内シグナル制御機構の解明	諸石 寿朗
------------------------	-------

**【目的】**鉄は地球上に重量比で最も多く存在する元素であり、生命はその起源から鉄を利用して代謝活動を行ってきた。われわれ哺乳類においても、鉄や鉄補欠分子族（ヘムなど）は呼吸鎖複合体や代謝経路、エピジェネティクスの制御などに関わる酵素の活性に必須である。このように、鉄は電子を容易に授受しやすい化学的性質から酸化還元反応の足場となり、多くの酵素の補因子として働くため、ほとんどの生物にとって広範な生命機能に必須の役割を担う。われわれは過去の研究において、細胞における鉄代謝が細胞内シグナルと連動して細胞機能を制御する可能性を見出した。特に、癌の進展において鉄代謝の変容と免疫応答の変化が示唆された。そこで、本研究では、全身性の鉄代謝制御に重要な役割を担うマクロファージに着目し、近年腫瘍微小環境中で存在が注目されている細菌に対する応答性と細胞内鉄量の関係性を調べることで、鉄による細胞機能の新たな制御機構の解明を目指した。

**【方法】**腫瘍微小環境中存在することが知られている細菌 (*Fusobacterium nucleatum*) とヒト THP-1 マクロファージを共培養し、細胞内鉄量の増減と遺伝子発現変化の関係を RNA シーケンス法にて調べた。また、細胞内鉄量の変化に伴うシグナル応答の変化について、分子生物学・細胞生物学的手法により検討した。さらに、ヒト大腸癌において *F. nucleatum* 感染とマクロファージにおける鉄の蓄積、および患者予後の関係性を調べた。

**【結果】**マクロファージにおける細胞内鉄量の変化は、NF $\kappa$ B シグナルに影響を及ぼすことにより *F. nucleatum* に対する炎症応答を制御することが分かった。この現象はヒトの大腸癌の進展に関与している可能性があり、生体における鉄とシグナル応答の連関の重要性が示唆された。

本研究のねらい：鉄による炎症・免疫応答の新たな制御機構を解明する

