

PRESS RELEASE (2026/06/11)

## 体内時計タンパク質 BMAL1 が炎症を促進する新たな機構を解明

～ペルオキシソーム酵素 MFP2 の核内移行が炎症を促進、新たな治療標的として期待～

### ポイント

- ① マクロファージ (※1) の炎症反応を制御する体内時計 (※2) タンパク質 BMAL1 の詳細な作用機序は不明でした。
- ② BMAL1 がペルオキシソーム (※3) の脂肪酸分解酵素 MFP2 (※4) を細胞核内に輸送し、核内アセチル CoA 量の制御を介して炎症の促進因子である NF- $\kappa$ B (※5) を活性化することを世界で初めて発見しました。
- ③ 核内 MFP2 の蓄積量は朝と夜で変動し (概日リズム)、マクロファージ選択的に BMAL1 を欠損させたマウスでは化学発がん物質による慢性炎症と腫瘍形成が抑制されました。核内 MFP2 を標的とした創薬が、慢性炎症やがんの新たな治療法につながることを期待されます。

### 概要

私たちの体には「体内時計」と呼ばれる約 24 時間周期のリズムが備わっており、免疫細胞であるマクロファージの炎症機能もこの体内時計によって昼夜で変化します。体内時計の中心的な役割を担うタンパク質 BMAL1 はマクロファージの炎症を促進・抑制の両方に制御することが知られていましたが、特に促進に関わる分子レベルのメカニズムについては、これまで明らかになっていませんでした。

九州大学大学院薬学研究院の鶴田朗人講師、松永直哉教授、小柳悟教授、大戸茂弘特命教授らの研究グループは、BMAL1 が本来はペルオキシソームに存在する脂肪酸分解酵素 MFP2 と結合し、これを細胞核の中へ運び込むことを発見しました (図 1 参照)。核内に移行した MFP2 は「アセチル CoA」を産生し、このアセチル CoA が炎症遺伝子の「スイッチ役」である転写因子 NF- $\kappa$ B を活性化することで、マクロファージを炎症促進型 (M1 型) へと誘導します。さらに、核内 MFP2 の量は BMAL1 に依存した概日リズムを示し、マウス肝臓において核内 BMAL1 が多い時間帯に核内 MFP2 も増加することが分かりました。マクロファージ選択的 BMAL1 欠損マウスでは、これらの炎症促進メカニズムが抑制されるため、化学発がん物質による肝臓の炎症および慢性炎症に伴う腫瘍増殖が有意に抑制されました。

本研究成果は「体内時計-脂肪酸代謝-炎症・がん」を結ぶ新しい分子回路を明らかにしたものであり、核内 MFP2 を標的とした炎症性疾患やがんへの新規治療戦略の開発につながることを期待されます。

本研究成果は国際科学雑誌「Cell Reports」に 2026 年 6 月 9 日 (火) (現地時間) に掲載されました。

### 研究者からひとこと：

体内時計が免疫細胞の機能を制御することは以前から知られていましたが、その詳細な仕組みはわかっていませんでした。今回、酵素が本来機能する場所 (ペルオキシソーム) ではなく細胞核の中で働くという、全く予想外の発見ができました。この核内代謝経路が炎症やがんの進行と繋がっていることは大変興味深く、今後の治療薬開発につながることを期待しています。

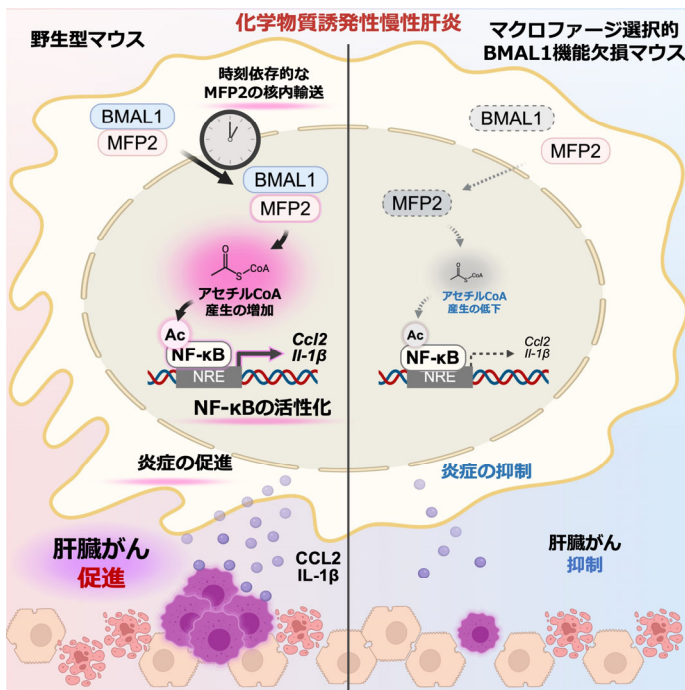


図1：BMAL1による炎症促進機構

体内時計タンパク質 BMAL1 がペルオキシソーム酵素である MFP2 を細胞核内に輸送し、そこで産生されるアセチル CoA が NF- $\kappa$ B の活性化を介してマクロファージの炎症を促進することを発見しました。

### 【研究の背景と経緯】

慢性炎症はがん・肝炎・糖尿病・自己免疫疾患など様々な疾患と密接に関連しており、これを適切に抑制する治療法の開発は重要な課題です。炎症を双方向に制御する免疫細胞であるマクロファージは、周囲の環境に応じて「M1 型（炎症促進）」と「M2 型（炎症抑制）」の2つの状態に変化し、炎症の進行を制御しています。マクロファージの様々な機能は体内時計（概日時計機構）によって制御されており、マクロファージで発現する遺伝子の約 8~15%が日内変動を示します。そのため体内時計の乱れは様々な炎症性疾患を悪化させることが知られています。体内時計の中核タンパク質である BMAL1 はマクロファージの炎症反応に関与することが報告されてきましたが、炎症促進・抑制の両側面を持つとされており、特に炎症促進作用の詳細なメカニズムは不明でした。

### 【研究の内容と成果】

コントロールマウスとマクロファージ選択的 BMAL1 欠損マウス (LysM-Bmal1 cKO マウス) に、肝炎を引き起こす発がん物質であるジエチルニトロソアミンを 13 週間飲水投与したところ、LysM-Bmal1 cKO マウスでは炎症性 (M1) マクロファージ数、炎症性サイトカインや腫瘍マーカーの発現、がん細胞増殖がいずれも抑制されました。つまり、マクロファージの BMAL1 が炎症を促進し、肝臓がんの発症を後押ししていることが分かりました。そのメカニズムを解明するため、BMAL1 と結合する核内タンパク質を質量分析法で解析したところ、ペルオキシソーム  $\beta$  酸化酵素 MFP2 が BMAL1 と結合して核内に輸送されることを見出しました。MFP2 はペルオキシソームで超長鎖脂肪酸を分解し、タンパク質の機能制御やエネルギー産生に関わるアセチル CoA を産生する酵素です。MFP2 を欠損したマクロファージの核内アセチル CoA 量を測定したところ、正常細胞と比較して有意に減少していました。炎症転写因子 NF- $\kappa$ B の構成タンパク質 p65 は、アセチル CoA を基質とするアセチル化修飾によって活性が高まることが知られています。実際に MFP2 欠損マクロファージでは NF- $\kappa$ B の機能が低下することが確認されました。

以上より、これまでペルオキシソームでのみ機能すると考えられてきた MFP2 が BMAL1 によって核内に輸送されるという新たな機構が、マクロファージの炎症反応を促進し、慢性肝炎から肝臓がんへの進行を促進することが明らかになりました。

## 【今後の展開】

本研究はマウス細胞・動物モデルでの成果であり、今後はヒトのマクロファージや患者組織での検証が必要です。ペルオキシソームにおける MFP2 は正常な細胞機能の維持に必要であるため、核内 MFP2 の機能を選択的に阻害する分子の探索が重要な課題となります。さらに、本メカニズムの時刻依存性を活かし、「適切な投与タイミング」を考慮する時間薬物療法（クロノセラピー）と組み合わせることで、炎症性疾患やがんに対する新しい治療戦略の開発につながることを期待されます。

## 【用語解説】

### （※1）マクロファージ

白血球の一種で、病原体・異物・死細胞を取り込んで消化（貪食）する免疫細胞。炎症を促進する M1 型と、組織修復・抗炎症を担う M2 型に大別される。炎症部位や腫瘍組織に多く集まり、免疫応答の中心的役割を果たす。

### （※2）体内時計（概日時計）

地球の自転（約 24 時間）に合わせて体の機能にリズムを刻む仕組み。睡眠・覚醒サイクル、ホルモン分泌、免疫機能などを約 24 時間周期で調節する。Clock・Bmal1・Period (Per)・Cryptochrome (Cry) などの「時計遺伝子」が相互に制御し合うフィードバックループで維持される。BMAL1 はその中核タンパク質の一つ。

### （※3）ペルオキシソーム

細胞内に存在する小胞状の細胞小器官。炭素数 22 以上の超長鎖脂肪酸、分枝鎖脂肪酸、胆汁酸前駆体などを脂肪酸  $\beta$  酸化によって分解する。ミトコンドリアとは異なる基質を担当しており、両者が協調して脂質代謝を支えている。

### （※4）MFP2 (Multi-functional protein 2)

HSD17B4 遺伝子がコードするペルオキシソームの脂肪酸分解酵素。エノイル CoA ヒドラターゼ活性と D-3-ヒドロキシアシル CoA デヒドロゲナーゼ活性の 2 つの酵素機能を持ち、ペルオキシソーム  $\beta$  酸化の第 2・第 3 ステップを担う。最終産物としてアセチル CoA を生成する。本研究で、細胞核内にも局在して核内アセチル CoA を産生することが初めて明らかになった。

### （※5）NF- $\kappa$ B

炎症・免疫応答を制御する主要な転写因子。炎症性サイトカイン・ケモカイン・接着分子などの遺伝子発現を活性化する。p65 リジン 310 番のアセチル化が転写活性を高めることが知られており、今回の研究で核内 MFP2 産生のアセチル CoA がこのアセチル化を促進することが明らかになった。

## 【謝辞】

本研究は JSPS 科研費（JP20K16306、JP22H00442、JP22K18375、JP22H00504、JP23K14569、JP25K02425、JP25K21795、JP25K10469）、日本医療研究開発機構（AMED）創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム事業（BINDS：JP25ama121031）および先進的研究開発戦略センター（SCARDA：253fa727001h0004、253fa827004h0004）の助成を受けて実施しました。また、九州大学大学院医学研究院研究支援センターの技術支援および三好光昭記念基礎医学研究基金の支援を受けています。

【論文情報】

掲載誌：Cell Reports

タイトル：The circadian clock component BMAL1 enhances inflammatory response of macrophages by nuclear translocation of peroxisomal  $\beta$ -oxidation enzyme MFP2

著者名：Akito Tsuruta\*#, Nodoka Hirao#, Megumi Shibata, Yuya Yoshida, Yoshihiro Izumi, Naoya Shindo, Yuki Shiiba, Kazuhiro Higashi, Takuto Inoki, Yuichiro Kai, Yasuha Hiraoka, Tomoaki Yamauchi, Akio Ojida, Takeshi Bamba, Naoya Matsunaga\*#, Satoru Koyanagi, Shigehiro Ohdo\*

# 共同筆頭著者

\* 責任著者

D O I : 10.1016/j.celrep.2026.117480

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学大学院薬学研究院 講師 鶴田 朗人（ツルタアキト）

TEL：092-642-6612

Mail：[tsuruta@phar.kyushu-u.ac.jp](mailto:tsuruta@phar.kyushu-u.ac.jp)

九州大学大学院薬学研究院 教授 松永直哉（マツナガナオヤ）

TEL：092-642-6656

Mail：[matunaga@phar.kyushu-u.ac.jp](mailto:matunaga@phar.kyushu-u.ac.jp)

九州大学大学院薬学研究院 特命教授 大戸茂弘（オオドシゲヒロ）

TEL：092-642-6610

Mail：[ohdo@phar.kyushu-u.ac.jp](mailto:ohdo@phar.kyushu-u.ac.jp)

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：[koho@jimu.kyushu-u.ac.jp](mailto:koho@jimu.kyushu-u.ac.jp)