

寒天由来オリゴ糖による腸管炎症抑制機構の解明 ～腸管マクロファージの分化への着目～

京都府立医科大学大学院医学研究科・助教 東村 泰希

■ 目的

腸は全身の司令塔と云われるように、生体の免疫応答における中枢を担っている。近年、腸内環境の破綻やそれに伴う腸管粘膜の炎症が、糖尿病や肥満など種々の全身性代謝疾患、または脂肪性肝炎など様々な炎症性疾患の増悪化を助長することが明らかとなった。つまり、上記のような疾患が猛威をふるう現代社会において、腸管内における炎症反応を制御することは緊喫の課題である。

生体の炎症反応には貪食細胞であるマクロファージの機能が深く関与する。腸管炎症も例外ではなく、マクロファージの機能を制御することで粘膜炎症を抑制することが出来る。腸管内にはマクロファージが分化する独自の経路があり、分化したマクロファージは炎症型と炎症抑制型に大別される。申請者は、マウスを用いたこれまでの研究において、ある種のオリゴ糖(寒天由来オリゴ糖)の摂取により、大腸粘膜組織において抗炎症反応に関わる因子であるヘムオキシゲナーゼ-1(HO-1)の発現が上昇し、それに伴い腸管内の粘膜炎症が劇的に改善されることを報告した。しかし、HO-1の高発現がどのような作用機序で腸管炎症を抑制するのかに関する確たる理解は未だ得られていない。

以上の背景を踏まえ本研究では、寒天由来オリゴ糖による腸管炎症抑制効果における分子機序を、腸管粘膜内に存在するマクロファージの機能制御という観点より明らかにすることを目的とした。

■ 方法

マウスへの寒天由来オリゴ糖の投与は1日あたり4g/kg BWとなるように経口的に行った。マウス大腸におけるHO-1の発現変動をウェスタンブロット法により解析した。さらに、大腸組織におけるHO-1の発現局在を免疫組織染色法ならびに蛍光免疫染色法を用いて評価した。また、寒天由来オリゴ糖がマクロファージの機能に及ぼす影響に関して、マウス骨髄由来マクロファージ(BMDMs)を用いて解析した。

■ 結果および考察

寒天由来オリゴ糖を投与したマウスの大腸粘膜ではHO-1の発現が亢進していることを見出した。また、免疫組織染色および蛍光免疫染色の結果、このHO-1発現亢進作用の本質は粘膜固有層に存在するマクロファージでの現象であることを突き止めた。さらに、マクロファージの機能的側面に与える寒天由来オリゴ糖の効果を検証するため、マウスBMDMsを用いた解析を行った。その結果、寒天由来オリゴ糖存在下で培養したBMDMsではHO-1の発現が有意に亢進し、さらにLPS惹起によるTNF- α 産生が顕著に抑制されることを見出した。また、当該のHO-1高発現マクロファージは炎症抑制型であるM2マクロファージの表面マーカーを顕在化させることも明らかにした。

■ 結語

寒天由来オリゴ糖の投与により、大腸粘膜固有層に存在するマクロファージがM2マクロファージの性質を獲得し炎症抑制効果を発揮することが、寒天由来オリゴ糖による腸管炎症抑制効果における本懐であると推測される。しかし、HO-1高発現マクロファージがどのような作用機序でM2マクロファージの性質を獲得するかに関しては未だ不明であり、今後の解析が必要な領域である。