

間葉系細胞の免疫応答に着目した腸肝軸多段階 免疫バリアーシステムの研究

Studies on the phased immune-barrier systems
in gut-liver axis focusing on immune responses
of mesenchymal cells

尾崎 博 (OZAKI HIROSHI)

東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授



研究の概要

人は体の中に消化管という10メートルにも及ぶチューブ構造を擁し、内腔の表面積はテニスコート1面に相当する。生物は消化管を通して広大な外界と向き合うが、ここには内と外とを分ける巧みな「バリアー機構」を構築している。消化管ならびにこれと直結する肝臓におけるバリアーは生命維持のための必須の機構でありながら、研究が体系化されていない。本研究は、腸と肝臓におけるバリアーシステムを間葉系細胞の免疫応答に着目して明らかにする。

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学 ・ 基礎獣医学・基礎畜産学

キーワード：腸管軸、間葉系細胞、免疫応答、炎症、平滑筋、線維芽細胞、ES細胞

1. 研究開始当初の背景

外界と直接向き合う消化管とこれに直結する肝臓には高度の免疫機構が備わっているが、最近これらの臓器が連携して生体防御に当たると考えられるようになり、腸肝軸 (Gut-Liver Axis) と呼ばれて注目されている。従来この領域における免疫学研究では、免疫担当細胞そのものの働きに関心が寄せられていた。しかし、炎症等の刺激により、腸肝軸に圧倒的な細胞容積でしかも連続的に配置されている間葉系細胞がどのように変化するのか、特に免疫担当細胞とどのように相互作用するのかは明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究では、「間葉系細胞群は免疫細胞群に物理的な場を提供するだけでなく免疫細胞の活性維持のための重要な環境をも提供し、自らも生体防御機構に積極的に関わっている」との仮説を立て、腸肝軸に展開する免疫機構の解明に取り組む。

3. 研究の方法

消化管および肝臓から平滑筋細胞、筋線維芽細胞、内皮細胞などの間葉系細胞を単離し、種々の炎症関連の生理活性物質の作用を調べる。さらに、種々の炎症病態モデル(腸炎、肝硬変など)を用いて、*in vitro* で得られた成績の生理的意義付けを行う。

4. これまでの成果

3年を経過しデータが蓄積するに従って、間葉系細胞全般に敷衍できる「共通の動作原理」が見通せる状況になってきた。ここでは、情報伝達系や生理活性物質など、横断的なパラメーターをもとに研究項目を分類して研究成果を記述する。

(1) 脂質メディエーター研究：炎症応答に関わる因子として、サイトカイン類とPG類をはじめとする脂質メディエーターは極めて重要である。脂質メディエーターのなかで注目度の高いスフィンゴシン-1-リン酸、さらに炎症研究で最近注目され始めたPGD2に着目して研究を進め、重要な知見を得た。

(2) 自律神経・免疫関連の研究：自律神経系(副交感神経系)による炎症制御機構が今注目されている。本項目では、セロトニン、アセチルコリン、ATPに着目して研究を行い、特にセロトニン介在神経の抗炎症機能を明らかにした。

(3) 収縮タンパク系・筋分化の研究：腸肝軸に分布する腸筋線維芽細胞ならびに肝星細胞は活性化に伴って筋細胞の形質を獲得するが、詳細メカニズムは明らかとなっていない。筋化学の立場から新知見を得た。

(4) 肝疾患に伴う循環系異常の研究：肝線維症(肝硬変)にともない発症する門脈圧亢進症は肝硬変患者の予後を決める重要な徴候である。腸肝軸に関わる液性の生理的因子と

して NO と胆汁酸 (FXR 受容体リガンド) の血管系への役割に着目して重要な知見を得た。

(5) 腸管免疫系細胞の研究：筋層炎症に伴う筋層常在型マクロファージの NFκB 活性と酸化ストレスの関係、さらに MCP-1 の役割に着目して新知見を得た。

(6) ES 腸管の研究 / 間葉系幹細胞作成技術の開発：ES 細胞、間葉系幹細胞に関する研究である。腸管平滑筋発生過程における BMP と PDGF の役割を証明するとともに、間葉系幹細胞に関する新技術を開発した。

(7) PAR 受容体研究：

炎症性サイトカインが誘導型 NO 合成酵素の発現を誘導することを介して PAR 発現量が減少させること、血管内皮細胞において、PAR 活性化による細胞内 Ca 濃度上昇の情報伝達を明らかにした。

5. 今後の計画

研究は順調に推移しており、当所の研究計画に沿って実施するが、3 年間の研究で実績の挙げたセロトニン介在神経を介した副交感神経系の抗炎症作用の研究をさらに深めるとともに、中皮細胞と線維化、ならびにプリン受容体の役割などの項目を追加する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

[雑誌論文] (計 36 件；総説を含む)

Tsuchida Y, Hatao F, Fujisawa M, Murata T, Kaminishi M, Seto Y, Hori M, Ozaki H (2011) Neuronal stimulation with 5-hydroxytryptamine 4 receptor induces anti-inflammatory actions via $\alpha 7$ nACh receptors on muscularis macrophages associated with postoperative ileus. *Gut* 60, 638-647. (査読有り)

Iizuka M, Murata M, Hori M, Ozaki H (2011) Increased contractility of hepatic stellate cells in cirrhosis is mediated by enhanced Ca^{2+} -dependent and Ca^{2+} -sensitization pathways. *Am J Physiol* in press (査読有り)

Kajita M, Murata T, Horiguchi K, Iizuka M, Hori M, Ozaki H (2010) iNOS expression in vascular resident macrophages contributes to circulatory dysfunction of splanchnic vascular smooth muscle contractions in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 300, H1021-H1031. (査読有り)

Torihashi S, Hattori T, Hasegawa H, Kurahashi M, Ogaeri T, Fujimoto T (2009) The expression and crucial roles of BMP signaling in development of smooth muscle progenitor cells in the mouse embryonic gut. *Differentiation* 77,

277-289.

Murata T, Lin MI, Aritake K, Matsumoto S, Narumiya S, Ozaki H, Urade Y, Hori M, Sessa WC (2009) Role of Prostaglandin D2 receptor DP as a suppressor of tumor hyperpermeability and angiogenesis in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 105, 20009-20014.

Tajima T, Murata T, Aritake K, Urade Y, Hirai H, Nakamura M, Ozaki H, Hori M (2008) Lipopolysaccharide induces macrophage migration via PGD2 and PGE2. *J Pharmacol Exp Ther* 326, 493-501.

Hori M, Nobe H, Horiguchi K, Ozaki H (2008) MCP-1 targeting inhibits muscularis macrophage recruitment and intestinal smooth muscle dysfunction in colonic inflammation. *Am J Physiol* 294: C391-C401.

[学会発表] (計 78 件)

Hori M. Stimulation with 5-HT4 receptor induces anti-inflammatory actions via $\alpha 7$ nACh receptors on muscularis macrophages associated with postoperative ileus. The 11 Southeast Asia

Western Pacific Regional Meeting of Pharmacologists. 2011.3.22. 横浜市
Momotani E. Molecular pathogenesis of bovine paratuberculosis and human inflammatory bowel diseases. OECD Sponsored conference, 9th International Veterinary Immunology Symposium. 2010.8.16. 東京

Torihashi S. Differentiation of smooth muscle cells and ICC both in vivo and in vitro. 6th ISICC (International Symposium on ICC) 2010.2.8., 宮崎

Torihashi S. Development of ICC in vivo and from embryonic stem cells. Digestive Disease Week 2009 Symposium. 2009.6.1. Chicago IL, USA

ホームページ等：

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/yakuri/ki-ban-s/index.htm>

報道：米糠に含まれる抗酸化物質 γ -オリザノールの抗炎症作用、抗糖尿病作用が日本経済新聞 (2010 年 9 月 26 日朝刊) で取り上げられた。

受賞：

日本獣医学会賞 堀正敏 (平成 23 年 3 月)
炎症に伴う消化管マクロファージを介した消化管運動機能障害の分子機構