

腸管炎症における GPR43 陽性 ILC2 の役割解明

伊藤 崇

千葉大学大学院医学研究院 アレルギー・臨床免疫学

【研究の背景】

本申請者は、腸管免疫細胞における一細胞 RNA sequence の予備実験から短鎖脂肪酸の受容体として知られる GPR43 が ILC2 に発現していることを見出した(未発表 data)。腸管内において短鎖脂肪酸は原料となる食物繊維から一部の腸内細菌叢によって産生され、腸管の恒常性維持に寄与していることが知られている(Front. Microbiol. 2016)。一方、各種短鎖脂肪酸が腸管 ILC2 に直接作用するメカニズムについては解析されていない。上記背景をもとに本申請者は、“腸管内短鎖脂肪酸は GPR43 陽性 ILC2 を介して腸管炎症の抑制および腸管組織の恒常性維持に寄与する”という仮説を立てた。

【目 的】

本研究では、腸管炎症における GPR43 陽性 ILC2 の役割を解明する。

【方 法】

まず野生型 B6 マウスにデキストラン硫酸ナトリウム誘導性腸炎(DSS 腸炎)を作成し、大腸粘膜固有層から ILC2 を含めた各種免疫細胞を FACS ソーティングし GPR43 mRNA の発現について qPCR 法を用いて確認を行った。その後、野生型マウスおよび GPR43 欠損マウスにおいて、DSS 腸炎を惹起し、その後の体重変化を経時的に評価するとともに、回復期において、腸管長の評価、組織学的評価、炎症細胞のフローサイトメリーの評価を行った。次に、複数の抗生剤を投与し腸内細菌を枯渇させた群と抗生剤未投与群の腸炎の表現系を比較することにより、本系における腸内細菌叢の関与を明らかにした。

【結 果】

まず DSS 腸炎環境下においても ILC2 に GPR43 は持続的に発現していることを明らかにした。GPR43 欠損マウスでは DSS 腸炎の体重減少の抑制、腸管長の延長、腸管組織炎症の減弱、炎症性サイトカインの抑制を認めた。更に GPR43 によって導かれた炎症の減弱は腸内細菌叢の枯渇によりキャンセルされ、同程度の炎症を惹起することが明らかとなった。

【考 察】

近年、炎症性腸疾患を始めとする腸管炎症に対する ILC2 の寄与が明らかとなりつつある。例えば、複数の腸炎モデルマウスを用いた ILC2 移植実験において ILC2 が腸炎を抑制することが報告されている(Nat Commun. 2019, Mucosal Immunol. 2022)。潰瘍性大腸炎の患者では腸管内 ILC2 数と病態の重症度に相関が見られること(Inflamm Bowel Dis, 2021)も報告されている。上記先行研究から、ILC2 が腸管炎症に抑制的に作用することが示唆されるが、その制御機構は不明である。本研究により、腸炎環境下においても GPR43 が ILC2 に発現していることおよび腸内細菌叢依存性に GPR43 が腸管炎症の抑制に寄与することを明らかにすることができた。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

今後 ILC2 に発現する GPR43 が腸管炎症にどのようなメカニズムで抑制するかどうかを評価することや本系に酢酸、プロピオン酸、酪酸などの短鎖脂肪酸がどのように影響を与えていることを評価する必要はあるものの、今後本研究を遂行することにより腸管炎症における短鎖脂肪酸-GPR43 陽性 ILC2 経路の役割と制御機構を解明し、炎症性腸疾患をはじめとした腸管炎症の治療の新機軸となることを目指す。

【参考・引用文献】

- Front Microbiol. 2016 Feb 17;7:185. doi: 10.3389/fmicb.2016.00185.
Nat Commun. 2019 Jun 20;10(1):2712. doi: 10.1038/s41467-019-10733-9.
Mucosal Immunol. 2022 Jan;15(1):165-175. doi: 10.1038/s41385-021-00442-2.
Inflamm Bowel Dis. 2021 Jun 15;27(7):1128-1138. doi: 10.1093/ibd/izaa316.
Gut Microbes. 2023 Jan-Dec;15(1):2206507. doi: 10.1080/19490976.2023.2206507.