

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	腸内細菌による血管バリア機能の制御機構解析				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	梅本 英司
	研究分担者	所属・職名	大阪大学微生物病研究所・特任准教授	氏名	奥崎 大介
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	中西 勝宏
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	梅本 英司

講演題目	腸内細菌由来の代謝分子による血管バリア機能の制御機構解析
------	------------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望	<p>腸管に多数存在する腸内細菌は宿主（ヒト）の恒常性維持に重要な役割を果たすが、腸内細菌が宿主に及ぼす影響については不明な点が多い。一方、腸管組織には腸内細菌や食物などの様々な外来抗原の侵入を防ぐためのバリア機能が発達している。近年、粘液や腸管上皮細胞によるバリア機能と異なり、抗原の血液への侵入を防ぐ腸血管関門 (Gut-Vascular Barrier) の存在が新たに提唱された (Spadoni I, et al. <i>Science</i>, 350, 830-834, 2015)。しかし、腸血管関門を制御する分子メカニズムには不明な点が多い。</p> <p>小腸粘膜固有層の CX3CR1<sup>+</sup>マクロファージは上皮細胞間から樹状突起を管腔面に伸長して管腔内抗原を捕捉する。申請者らは腸内細菌由来の代謝分子ピルビン酸・乳酸が、CX3CR1<sup>+</sup>マクロファージに発現する G 蛋白質共役型受容体 GPR31 に結合することで、マクロファージの管腔面への樹状突起伸長を誘導することを報告した。一方、CX3CR1<sup>+</sup>マクロファージは小腸粘膜固有層の血管に隣接し、CX3CR1<sup>+</sup>細胞を欠損させると血管構造に異常が生じることから (De Schepper S et al. <i>Cell</i>, 175: 1-16, 2018)、本研究では、ピルビン酸・乳酸-GPR31 シグナルによる CX3CR1<sup>+</sup>マクロファージの樹状突起伸長が腸管バリア機能を制御する可能性を検討した。</p> <p>まず、CX3CR1<sup>+</sup>マクロファージが特異的に蛍光を発する CX3CR1-GFP マウスを用いて、小腸 CX3CR1<sup>+</sup>マクロファージの形態を共焦点顕微鏡により観察したところ、Cx3xr1<sup>sgfp/+</sup> Gpr31<sup>+/+</sup>マウスでは CX3CR1<sup>+</sup>マクロファージが血管構造に張り付くように樹状突起を伸長する様子が観察されたが、Cx3xr1<sup>sgfp/+</sup> Gpr31<sup>-/-</sup>マウスでは Cx3xr1<sup>sgfp/+</sup> Gpr31<sup>+/+</sup>マウスと比較して腸血管と接触する樹状突起数が有意に減少していた。そこで、蛍光デキストランを静脈投与して一定時間後に腸血管内の蛍光シグナルを観察したところ、野生型マウスでは血管内の蛍光シグナルが認められたのに対し、GPR31 欠損マウスでは蛍光デキストランが組織に漏出し、血管透過性が亢進していた。また、野生型マウスに抗生剤カクテルを経口投与することで腸内細菌を減少させ、血管透過性を評価したところ、顕著に血管透過性が亢進したことから、腸管の血管バリアは腸内細菌依存的に維持されると考えられた。この時、抗生剤カクテルと同時にピルビン酸ナトリウムを経口投与したところ、部分的に血管バリア機能が回復した。以上より、小腸の血管バリア機能は腸内細菌により維持され、少なくともその一部はピルビン酸-GPR31 依存的であることが示唆された。現在、GPR31 欠損マウスの血管内皮細胞およびペリサイトの遺伝子発現解析を行っており、CX3CR1<sup>+</sup>マクロファージが作用する細胞集団およびその制御メカニズムを解明したいと考えている。</p>
-----------------	---