

腸管マクロファージの 形質制御メカニズムの一端を解明

本研究のポイント

- ✓ 腸管 CD169 マクロファージに強く発現する転写因子 Maf を同定した。
- ✓ Maf はマクロファージによる急性炎症応答を促進する一方で、マクロファージが組織保護的な働きをするのを抑制する。
- ✓ マクロファージは、炎症が進展すると Maf 発現量を抑制し、急性炎症促進型から組織保護的な形質に変化する。

■発表雑誌

雑誌名：Journal of Immunology

論文名：“Macrophages Switch Their Phenotype by Regulating Maf Expression during Different Phases of Inflammation”

著者：菊池健太、飯田真弓、池田直輝、森山誉隆、濱田理人、高橋智、北村浩、渡辺貴志、長谷川嘉則、長谷耕二、福原武志、佐藤英世、小林枝里、鈴木隆文、山本雅之、田中正人、浅野謙一

掲載日：2018年6月15日

【背景】

以前に、私たちの研究グループは、CD169分子を発現するマクロファージの亜集団が腸炎の進展に関与することを発見しました。CD169マクロファージは、何らかの要因によって腸上皮が傷つくと、CCL8と呼ばれるサイトカインの一種を産生し、炎症性単球を腸に動員します。そして、この炎症性単球が、腸炎による組織傷害を増悪すると考えられます。抗CCL8抗体がマウスの腸炎の病態を改善したことから、CD169マクロファージの活動を抑えることが腸炎治療に重要な可能性が示されました。しかし、このCD169マクロファージの機能を制御する転写因子や分子機序は、これまで分かっていませんでした。

【研究成果】

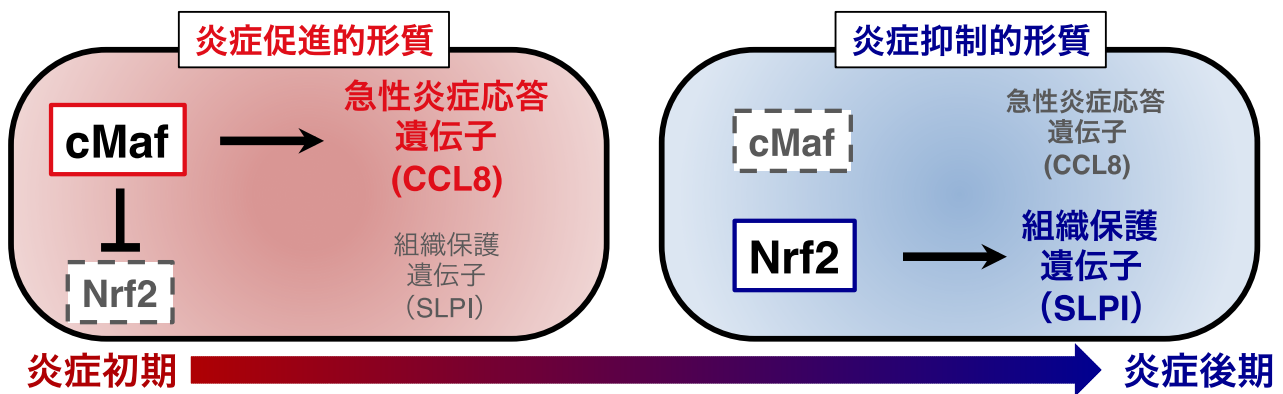
私たちは、CD169マクロファージの性質が、この細胞に強く発現する転写因子によって決まると考えました。そのような転写因子を見つけるため、大腸のCD169陽性マクロファージと、CD169陰性のマクロファージ、単球や樹状細胞の遺伝子発現パターンを比較しました。この解析から、**CD169マクロファージにだけ強く発現し、大腸の他の免疫細胞にはあまり発現しない転写因子 Maf を同定**することができました。

続いて、Maf欠損マウスの腸を調べたところ、CD169マクロファージの数や局在は、野生型と大きく変わらなかったことから、Mafはマクロファージの分化には必要ないことが分かりました。しかし、Maf欠損マクロファージによるCCL8産生量は、野生型に比べ著明に減少していました。この結果は、MafがCCL8をはじめとするサイトカイン産生に重要なこ

とを示します。Mafによって制御される遺伝子の性質を、さらにていねいに調べてみたところ、**Mafは、急性炎症応答に関わる遺伝子の発現をうながす一方で、別の転写因子Nrf2の制御下にある遺伝子の発現を抑えている**ことに気づきました。Nrf2は抗酸化ストレス応答や抗炎症応答をつかさどるマスター転写因子として広く知られています。つまり、MafはNrf2の活性を抑えることで、マクロファージが炎症抑制的な機能を発揮するのを阻害している可能性が考えられました。

この可能性をマウスのデキストラン硫酸（DSS）誘導大腸炎モデルで検証しました。野生型マウスにDSS腸炎を誘導すると、血便や体重減少を伴う激しい腸炎が誘導されます。Mafは、炎症急性期の4日目まで大腸CD169マクロファージに強く発現していますが、腸炎の回復が始まる8日目には減少していました。また、CCL8発現は、腸炎急性期に亢進しますが、腸炎8日目には、あたかもMafの減少と呼応するように、発現が減少しました。反対に、Nrf2標的遺伝子の一つで、組織保護に重要な役割を担うSLPIという遺伝子は、炎症急性期にはほとんど発現していませんが、Mafの減少する8日目になって発現が亢進しました。この結果は、**Mafが大腸マクロファージの急性炎症応答に必要なこと、炎症回復期には発現が減少して急性炎症にブレーキをかけるとともに、このMaf減少によってNrf2の抑制が解除されて、組織の回復を促進している可能性**を示します（図）。

今回の研究を通じて、CD169マクロファージの性質が、炎症の経過に応じて、炎症促進型から組織保護型に切り替わる仕組みの一端が明らかになりました。



【本研究の意義】

これまで、マクロファージがどのようにして、炎症急性期と回復期で、免疫学的に正反対の役割を担うのか分かっていませんでした。本研究の結果、マクロファージはMafの発現をスイッチのように切り替えることで、炎症経過に応じて形質を変化させることが明らかになりました。今後、腸管CD169マクロファージのMaf発現量を制御する方法が見つかれば、将来的な腸炎治療薬の開発につながる可能性があります。