

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	腸内細菌によるマクロファージ制御を介した血管バリア機能促進機構の解明				
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	腸内細菌によるマクロファージ制御を介した血管バリア機能促進機構の解明
------	------------------------------------

**研究の目的、成果及び今後の展望**

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ている。

我々は小腸粘膜固有層における抗原取り込み機構を解析する中で、腸内細菌由来の代謝分子ピルビン酸・乳酸が、小腸 CX3CR1<sup>+</sup>マクロファージに発現する G タンパク質共役型受容体 GPR31 に結合することを見出した。GPR31 シグナルはマクロファージの管腔面への樹状突起伸長を誘導し、病原性細菌の捕捉を促進する。小腸マクロファージ細胞は上皮細胞だけでなく、絨毛内の血管にも隣接するため、本研究では、マクロファージが小腸における血管バリア機能に及ぼす影響を解析した。

まず、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、蛍光デキストランを静脈投与したところ、抗生剤投与マウスでは無処理マウスに比べて蛍光デキストランの血管外漏出を指標にした血管透過性が亢進していた。次に、野生型マウスおよび *Gpr31* 欠損マウスに蛍光デキストランを静脈投与したところ、*Gpr31* 欠損マウスでは、野生型マウスに比べて小腸血管における血管透過性の亢進が認められた。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、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>gfp/+</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>gfp/+</sup> Gpr31<sup>-/-</sup>* マウスでは *Cx3xr1<sup>gfp/+</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。GPR31 シグナルが血管内皮細胞にどのような影響を及ぼすか明らかにするため、抗生剤投与マウス、野生型マウス、GPR31 欠損マウスの小腸血管内皮細胞をフローサイトメトリーにより単離し、RNAseq 解析を行ったところ、野生型マウスに比べて、抗生剤投与マウスおよび GPR31 欠損マウスの血管内皮細胞で発現が減少する共通の遺伝子が認められた。この遺伝子が血管バリア機能を制御するかどうかについては今後の検討が必要である。以上より、ピルビン酸-GPR31 シグナルは小腸マクロファージの樹状突起伸長を介して、小腸血管のバリア機能を制御する可能性が考えられた。