

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

研 究 テーマ	腸内細菌由来代謝分子を介した小腸マクロファージによる 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	静岡県立大学薬学部・教授	氏名	梅本 英司
	研究協力者	所属・職名	九州大学 生体防御医学研究所 ・教授	氏名	澤 新一郎
		所属・職名	明治薬科大学・教授	氏名	中舘 和彦
		所属・職名	静岡県立大学薬学部・助教	氏名	中西 勝宏
	発 表 者	所属・職名	静岡県立大学薬学部・教授	氏名	梅本 英司

講演題目
GPR31 シグナルによる小腸マクロファージの血管バリア促進機構
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）の存在が提唱されている（Spadoni I, et al. <i>Science</i>, 350, 830-834, 2015）。我々は腸内細菌由来の代謝分子ピルビン酸・乳酸が、小腸CX3CR1⁺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絨毛の血管に隣接するため、マクロファージが血管機能に及ぼす影響を解析したところ、<i>Gpr31</i>欠損マウスではマクロファージの血管への接触および血管透過性の亢進が認められた。本研究では、マクロファージと血管を構成する血管内皮細胞および血管周皮細胞（ペリサイト）との相互作用に注目し、ピルビン酸・乳酸－GPR31シグナルによる血管バリア機能の制御機構を解析した。 野生型マウス、<i>Gpr31</i>欠損マウスおよび抗生剤投与により腸内細菌を減少させた野生型マウスから血管内皮細胞およびペリサイトを単離し、RNA-seq解析を行ったところ、<i>Gpr31</i>欠損マウスおよび抗生剤投与マウスのいずれにおいても、特にペリサイトで大きな遺伝子発現変化が認められた。パスウェイ解析の結果、これらの群は細胞外マトリックス（ECM）関連遺伝子の発現低下を示し、実際、<i>Gpr31</i>欠損マウスの小腸ペリサイトではタンパク質レベルでIV型コラーゲンの発現が減少していた。一方、同マウスのマクロファージではECM分解阻害因子の発現が認められたことから、GPR31シグナルはECMを介したペリサイトの機能維持に重要と考えられた。また、<i>Gpr31</i>欠損マウスの血管内皮細胞では、血管バリア機能低下の指標となる膜タンパク質PV-1の発現が亢進していた。PV-1は膜輸送や血管透過性に関わるカベオラ構造に発現することから、電子顕微鏡解析を行ったところ、<i>Gpr31</i>欠損マウスの毛細血管では管腔面における有窓構造数およびカベオラ数が有意に増加していた。従って、GPR31シグナルは小腸マクロファージによるペリサイトのECM制御を介して、血管内皮細胞の血管透過性を亢進すると考えられる。カベオラは脂質などのトランスサイトーシスを媒介することから、今後、脂質等の生体内分布に着目したGPR31を介した血管透過性亢進の生理的意義を解析する予定である。