

**京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書**

2019 年 10 月 11 日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 藤 洋 作 様

所 属 部 局 生命科学研究所 統合生命科学専攻

職 名 助 教

氏 名 西野 勝俊

助 成 の 種 類	平成30 年度 ・ 研究活動推進助成			
申請時の科研費 研究 課 題 名	芳香族炭化水素受容体を介した腸管免疫力の向上			
上記以外で助成金 を 充 当 した 研 究 内 容	なし			
助成金充当に関 わる共同研究者	(所属・職名・氏名)			
発表学会文献等	(この研究成果を発表した学会・文献等)			
成 果 の 概 要	研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成し、添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)			
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	1,000,000 円		
	使用した助成金額	1,000,000 円		
	返納すべき助成金額	0 円		
	助成金の使途内訳	費 目	金 額	
		消耗品費	796,405	
		備品費	123,875	
		国内旅費	69,720	
学会参加費		10,000		
当財団の助成に つ い て	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 今回の助成金のおかげで、今後の研究を行うための非常に有益なデータを得ることができました。また、使用に対して自由度が高いことも非常にありがたかったです。			

成果の概要／西野 勝俊

研究内容

芳香族炭化水素受容体 (Aryl hydrocarbon receptor, AhR) は、自然および獲得免疫、それぞれに関わる免疫細胞の分化誘導に関与していることが明らかになった。また、その活性化が、腸管での免疫機構においても重要な役割を持つことも示唆されている。AhR の活性化を介した免疫細胞の分化誘導は、リガンドごとにその方向が異なることが、トリプトファン代謝物を用いた研究により示唆されている (図 1)。これまで多数のフラボノイドが AhR リガンドとして報告されているが、その分化誘導能についてはほとんど調べられていない。また現在は、新たなリガンドの探索もほぼ行われていない。そこで本研究では、フラボノイドの免疫細胞分化誘導能とその誘導メカニズムを解明するとともに、新奇リガンドの単離、同定を行う。さらに、腸管の免疫力向上に寄与する AhR リガンドを探索することで、食品摂取による AhR の活性化を介した腸管免疫力の維持、向上の可能性を見出すことを目的とする。

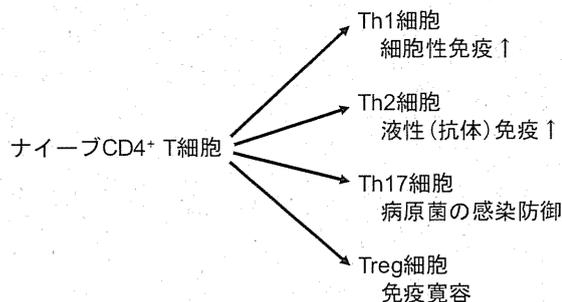


図 1 T 細胞サブセットとその機能

研究成果と今後の見通し

フラボノイドを豊富に含むハーブのうち、入手が容易なセージを対象とした。AhR 活性能は、AhR 依存的に発現するレポータープラスミドを組み込んだヒト肝がん細胞 HepG2-XRE を用いて、そのルシフェラーゼ活性強度により評価した。セージのメタノール抽出物に AhR 活性を認めたことから、セージに含まれているフラボノイドの AhR 活性を調べた。しかし、これらには AhR 活性は認められなかった。そこで、この抽出物に含まれる AhR アゴニストの単離、同定を種々の機器分析により行った。その結果、複数のテルペノイドを単離、同定し、その中には、新奇の化合物も含まれていた。

これまで、トリプトファン代謝物やフラボノイドが AhR リガンドとして有名であった。テルペノイドも報告があったが、ごくわずかであり、特に今回標的としている免疫細胞の分化誘導能については報告がない。したがって今後は、

BALB/c マウスの脾臓から単離したナイーブ CD4⁺ T 細胞を単離したテルペノイドと共培養することで、それら化合物の T 細胞サブセットへの分化誘導能を調べる。

AhR は図 2 のような転写活性化機構を有する。核外にある AhR はリガンドと結合後、核内に移行し、Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (Arnt) とヘテロ 2 量体を形成する。続いてコアクチベーターと複合体を形成し、その複合体が異物応答配列に結合することで標的遺伝子の転写が始まる。現在、AhR リガンドごとに分化する T 細胞サブセット異なる原因として、このコアクチベーターがアゴニストごとに異なるためであると仮説を立てている。そこで、アゴニストとコアクチベーター複合体の関係を明らかにしていく予定である。

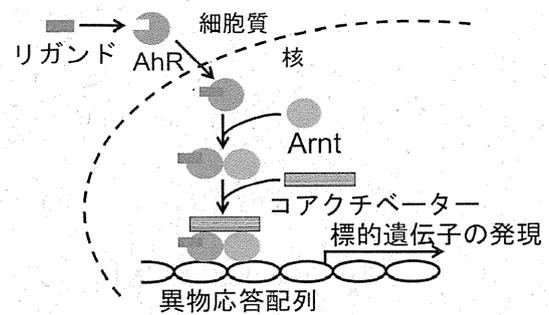


図2 AhRの転写活性化機構