

インドール-3-ピルビン酸は芳香族炭化水素受容体を介して腸管炎症を抑制する

SATテクノロジー・ショーケース2022

■ はじめに

近年の研究により、腸内細菌のトリプトファン代謝物が芳香族炭化水素受容体(AhR)を介して、腸管上皮や腸管免疫の恒常性維持において重要な役割をはたしていることが明らかになってきた。インドール-3-ピルビン酸(IPA)は、トリプトファンから脱アミノ反応により生成する α -ケト酸であり、腸内細菌が生成するAhRアゴニストであるインドール-3-乳酸やインドール-3-アルデヒド、インドール-3-酢酸などの前駆物質である。また、IPAは水溶液中で反応し、様々なAhRアゴニストを生成することが報告されている。しかし、これまでIPAが腸管に与える影響についてはわかっていなかった。そこで、本研究ではIPAの投与が腸管炎症に与える影響についてマウスモデルを用いて検討を行った。

■ 研究内容

1. IPAはマウス腸管のAhRを活性化させる

IPAが腸管のAhRを活性化させるかどうかを調べるため、Balb/cマウスにIPAを0.1%含有する飼料を自由摂取させた。5日後、マウス糞便と大腸を採取した。マウス糞便をPBSに懸濁後、上清を回収しAhRレポーターアッセイに供した。その結果、IPAを摂取したマウスの糞便は対照に比べAhR活性化能が高いことがわかった(図1A)。続いて、マウス大腸からRNAを抽出し、cDNA化後、AhR活性化マーカーであるCyp1A1の遺伝子発現を解析した。その結果、IPAの摂取により、マウス大腸のCyp1A1の遺伝子発現が誘導されることがわかった(図1B)。これらの結果から、IPAは腸管内においてAhR活性化能を有することがわかった。

2. IPAはAhRを介してマウスの腸管炎症を抑制する

本研究では、腸管炎症モデルとして、重症免疫不全マウスにBalb/cマウス脾臓由来のnaïve T細胞を移入するモデルを用いた。腸管炎症モデルマウスにIPAを0.1%含有する飼料を5週間自由摂取させるとともに、1日2回、AhRアンタゴニストを投与した。IPAの摂取により、炎症誘導対照で見られる腸管の肥厚、細胞の浸潤、ゴブレット細胞の消失などが抑制され、腸管炎症の症状が抑えられた(図2)。また、これらの効果はAhRアンタゴニストの投与により阻害された(図2)。これらの結果から、IPAの腸管炎症抑制作用はAhRを介していることが示唆された。

■ 関連情報等(研究資金、特許、原著論文)

・本研究の一部は、総合科学技術・イノベーション会議の戦略的イノベーション創造プログラム「次世代農林水産業創造技術」によって実施された。

・「腸疾患の予防剤および/または治療剤」特許第6544827号

・Originally published in The Journal of Immunology. Aoki et al. 2018. Indole-3-Pyruvic Acid, an Aryl Hydrocarbon Receptor Activator, Suppresses Experimental Colitis in Mice. J. Immunol. 201(12):3683-3693 Copyright © [2018] The American Association of Immunologists, Inc.

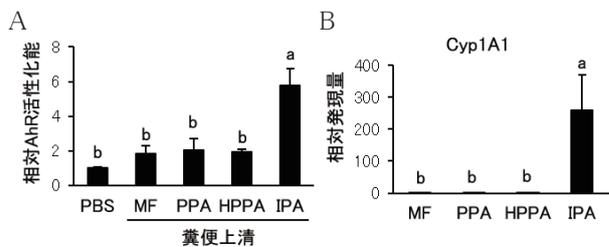


図1. IPA 摂取時の糞便の AhR 活性化能と大腸における Cyp1A1 の遺伝子発現

MF: 対照飼料, PPA: フェニルピルビン酸含有飼料, HPPA: 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸含有飼料, IPA: IPA 含有飼料。フェニルピルビン酸、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸はそれぞれ、フェニルアラニン、チロシンから脱アミノ反応により生成する α -ケト酸であり、IPA 摂取群の比較対照として摂取群をもうけた。異符号間に有意差あり($p < 0.05$, Tukey's multiple comparison test)。

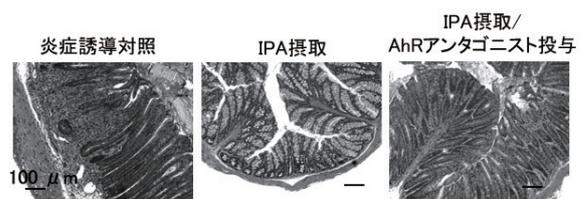


図2. IPA の腸管炎症の抑制作用と AhR アンタゴニストの投与効果

マウスに腸管炎症を誘導し、IPA を摂取させるとともに AhR アンタゴニストを投与した。5 週間後、マウス大腸を採取し、組織切片を作成後、ヘマトキシリン・エオジン染色を行った。

代表発表者 青木 玲二(あおき れいじ)
 所属 農業・食品産業技術総合研究機構
 畜産研究部門食肉用家畜研究領域
 問合せ先 <https://www.naro.affrc.go.jp/inquiry/index.html>
<https://www.naro.affrc.go.jp>

■キーワード: (1)インドール-3-ピルビン酸
 (2)トリプトファン代謝物
 (3)芳香族炭化水素受容体
 ■共同研究者: 青木 綾子(日本女子大学)
 鈴木 ち七(農研機構)
 高山 喜晴(農研機構)