

## [PRESS RELEASE]

令和2年1月17日



京都府立大学法人  
京都府立医科大学  
KYOTO PREFECTURAL UNIVERSITY OF MEDICINE

### 亜鉛欠乏が大腸炎を悪化させる新たな仕組みを解明

～亜鉛欠乏に伴う免疫細胞の機能変化と大腸炎増悪に関する論文掲載について～

石川県立大学生物資源環境学部食品生化学研究室准教授 東村泰希および京都府立医科大学大学院医学研究科医療フロンティア展開学(消化器内科学併任)准教授 高木智久、消化器内科学准教授 内藤裕二、消化器内科学教授 伊藤義人らの研究グループは、亜鉛欠乏による大腸炎増悪メカニズムを解明しました。本件に関する研究論文が、科学雑誌『Journal of Crohn's and Colitis』に11月30日付けで掲載されましたのでお知らせします。

#### 【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名：Journal of Crohn's and Colitis 発表媒体： <input type="checkbox"/> オンライン速報版 <input checked="" type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他 雑誌の発行元国：イギリス オンライン閲覧： <a href="https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article-abstract/doi/10.1093/ecco-jcc/jjz193/5648054">https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article-abstract/doi/10.1093/ecco-jcc/jjz193/5648054</a> 掲載日：2019年11月30日掲載
論文情報	論文タイトル： Zinc Deficiency Activates the IL-23/Th17 Axis to Aggravate Experimental Colitis in Mice (亜鉛欠乏はIL-23/Th17経路の活性化を介してマウス大腸炎を増悪させる) 代表著者： 石川県立大学生物資源環境学部食品生化学研究室 東村泰希 共同著者： 京都府立医科大学大学院医学研究科医療フロンティア展開学(消化器内科学併任) 高木智久 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学 内藤裕二 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学 内山和彦 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学 水島かつら 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学 田中信 京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学 濱口真英 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学 伊藤義人

#### 【論文概要】

##### 1. 研究分野の背景や問題点

腸管粘膜にはマクロファージ (Mph) や樹状細胞など多くの自然免疫細胞が存在しており、腸管における免疫応答や蠕動運動といった生理的機能の恒常性を維持するうえで重要

～京都府立医科大学は2022年、創立150周年を迎えます～

な役割を果たしています。これらの免疫細胞の異常な活性化が、炎症性腸疾患の発症要因のひとつと考えられています。Mph は腸管粘膜固有層に最も多く存在する貪食細胞であり、腸管炎症の病態形成における Mph の機能が注目されています。Mph は炎症型 (M1) と炎症抑制型 (M2) に大別され、炎症病態の形成には M1 型の Mph が関与すると考えられています。一方で、M2 型 Mph の分化誘導は炎症性腸疾患の抑制に奏功する可能性が示されています。このような着想より我々は、Mph の分化制御と腸管炎症に関する研究を進めており、遺伝子改変マウスや、食品由来因子を用いた Mph の M2 誘導を基軸とした大腸炎抑制に関する知見を報告してきました (関連先行研究)。

必須微量元素である亜鉛は生体の免疫応答に深く関与しています。様々な炎症病態モデルにおいて亜鉛の重要性が示されていますが、腸管炎症と亜鉛に関する知見は未だ不十分です。一方、これまでの臨床的な知見として、炎症性腸疾患の罹患者、特に Crohn 病患者の血中亜鉛濃度は健常者に比べ低値を示すことが知られています。しかしながら、血中亜鉛濃度の低下に伴う腸管炎症病態への影響に関しては不明な点が多く、その詳細は明らかになっていません。そこで我々は、Mph 分化機構に焦点を当て、亜鉛欠乏が腸管炎症に及ぼす病態生理的作用に関して明らかにすることを目的とし、本研究を行いました。

## 2. 研究内容・成果の要点

### ●亜鉛欠乏により IL-23/Th17 経路が活性化する

本研究において我々は、亜鉛キレーターである TPEN の腹腔内投与により亜鉛欠乏マウスを作製し、この亜鉛欠乏マウスにおいて炎症性腸疾患の実験モデルであるトリニトロベンゼンスルホン酸誘発性大腸炎モデルを作製しました。その結果、亜鉛欠乏に伴い大腸炎が著明に増悪することを見出しました。フローサイトメーターを用いた免疫学的手法により、その作用機序を解析した結果、大腸粘膜固有層において炎症型である M1 型 Mph の増加ならびに 17 型ヘルパーT (Th17) 細胞が活性化することが判明しました。また、Th17 細胞の活性化に際しては、M1 型 Mph から分泌されるインターロイキン-23 (IL-23) が関与することを明らかにしました。

### ●亜鉛欠乏に伴う IL-23 発現亢進には IRF5 の核内移行が関与する

マウス骨髄由来単球より分化誘導したマウス骨髄由来マクロファージ (BMDM) を用いて、Mph における IL-23 発現と亜鉛欠乏との関係を調べました。その結果、亜鉛キレーターである TPEN の添加により細胞内亜鉛欠乏を呈した BMDM では、IL-23 を構成するサブユニットである IL-23p19 の発現が有意に亢進することを見出しました。さらに、亜鉛欠乏に伴う IL-23p19 の発現亢進には、インターフェロン応答型転写因子である IRF5 の核内移行ならびに IL-23p19 プロモーター上へのリクルートの促進が関与することを明らかにしました。

## 3. 今後の展開と社会へのアピールポイント

Crohn 病患者などの炎症性腸疾患患者の血中亜鉛濃度が低値を示すことは古くから知られていましたが、腸管炎症におけるその意義については明らかではなかった。本研究において、亜鉛が欠乏することにより、インターフェロン応答型転写因子である IRF5 の核内移行に起因した Mph の M1 分化を介した腸管炎症病態進展機構の一端が解明されました (図 1)。

また、亜鉛欠乏によって惹起される IL-23/Th17 経路活性化は炎症性腸疾患のみならず、多

くの自己免疫疾患の病態形成に関与することが知られていることから、本知見は亜鉛を用いた炎症性腸疾患治療の再考に役立つだけでなく、その他多くの自己免疫疾患に対する治療戦略構築に対して有用な情報となることが期待されます。

本研究は日本学術振興会（科研費 16K16281, 16K09322, 15K08313, 16H05289）および国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の研究助成によって行われました。

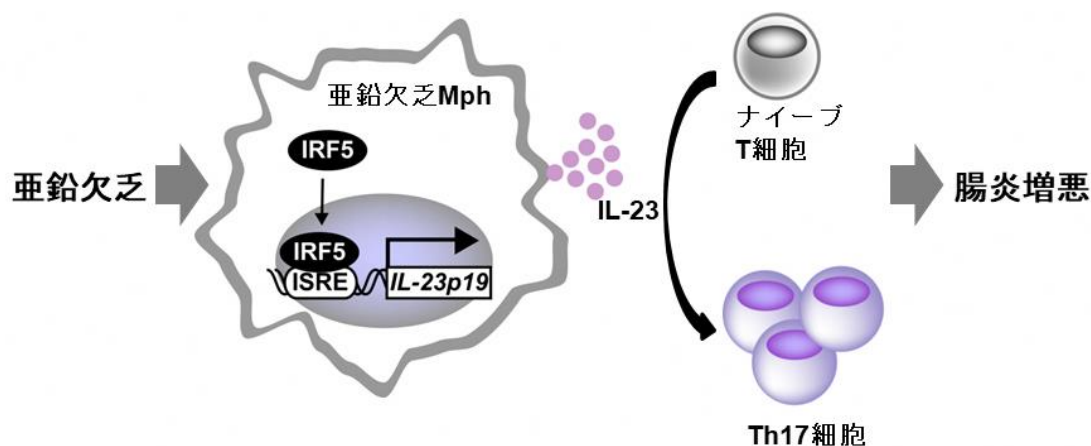


図 1. 亜鉛欠乏に伴う IL-23/Th17 経路活性化に関する概略モデル

< 関連先行研究 >

Harusato A, Naito Y, Takagi T, Uchiyama K, Mizushima K, Hirai Y, Higashimura Y, Katada K, Handa O, Ishikawa T, Yagi N, Kokura S, Ichikawa H, Muto A, Igarashi K, and Yoshikawa T: BTB and CNC homolog 1 (Bach1) deficiency ameliorates TNBS colitis in mice: Role of M2 macrophages and heme oxygenase-1. *Inflamm. Bowel Dis.* **19** (4), 740-753 (2013).

Higashimura Y, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Hirai Y, Harusato A, Ohnogi H, Yamaji R, Inui H, Nakano Y, and Yoshikawa T: Oligosaccharides from agar inhibit murine intestinal inflammation through the induction of heme oxygenase-1 expression. *J. Gastroenterol.* **48** (8), 897-909 (2013).

Naito Y, Takagi T, and Higashimura Y: Heme oxygenase-1 and anti-inflammatory M2 macrophages. *Arch. Biochem. Biophys.* **564**, 83-88 (2014).

<p>&lt; 研究に関すること &gt;</p> <p>京都府立医科大学大学院医学研究科 医療フロンティア展開学 (消化器内科学併任) 准教授 高木 智久 電 話 : 075-251-5508 E-mail : <a href="mailto:takatomo@koto.kpu-m.ac.jp">takatomo@koto.kpu-m.ac.jp</a></p> <p>石川県立大学生物資源環境学部 食品生化学研究室 准教授 東村 泰希 電 話 : 076-227-7462 E-mail : <a href="mailto:yasuki@ishikawa-pu.ac.jp">yasuki@ishikawa-pu.ac.jp</a></p>	<p>&lt; 広報に関すること &gt;</p> <p>広報センター [事務局 : 研究支援課] 土屋 電 話 : 075-251-5804 E-mail : <a href="mailto:kouhou@koto.kpu-m.ac.jp">kouhou@koto.kpu-m.ac.jp</a></p>
---	---