

論文内容要旨

S-1-Propenylcysteine promotes IL-10-induced M2c macrophage polarization through prolonged activation of IL-10R/STAT3 signaling

(*S*-1-プロペニルシステインは IL-10R/STAT3 シグナリングの活性化を延長することにより IL-10 誘導性の M2c マクロファージへの極性を促進する)

Scientific Reports, 11(1):22469, 2021.

主指導教員：吉栖 正生教授

(医歯薬保健学研究科 心臓血管生理医学)

副指導教員：浅野 知一郎教授

(医歯薬保健学研究科 医化学)

副指導教員：石田 万里准教授

(医歯薬保健学研究科 心臓血管生理医学)

三木 里美

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

マクロファージは、組織微小環境の変化に応じて可逆的に機能を変化させ、炎症性の M1 マクロファージや抗炎症性の M2 マクロファージに分極する。正常組織では、M1/M2 マクロファージのバランスが保たれ、組織恒常性が維持されているが、慢性的に炎症が生じている動脈硬化プラークでは、M1 マクロファージが優位となり、炎症性サイトカインの産生により炎症が増悪化している。一方、薬剤投与等により M2 マクロファージへの極性を促進することにより、血管組織の炎症が抑制され、動脈硬化が改善することが報告されている。したがって、M1/M2 マクロファージの極性化比率を調節し炎症を抑制することは動脈硬化の改善に繋がると考えられる。

ニンニクを水溶性エタノール中で 10 ヶ月以上熟成した熟成ニンニク抽出液 (AGE) は、臨床試験や動脈硬化モデルマウスであるアポリポプロテイン E 欠損 (ApoE-KO) マウスにおいて動脈硬化の進展を抑制することが報告されている。また、AGE は ApoE-KO マウスの胸部大動脈において M1 マクロファージのマーカー遺伝子の発現量を低下させ、M2 マクロファージのマーカー遺伝子の発現量を増加させたため、マクロファージの極性を調節する可能性が示唆されている。しかしながら、その作用メカニズムおよび薬理活性成分は明らかとなっていない。AGE 中の特徴的な成分のひとつである S1-プロペニルシステイン (S1PC) は近年炎症抑制作用など様々な薬理作用を示すことが報告されてきた。そこで本研究では、S1-プロペニルシステイン (S1PC) に着目し、S1PC がマクロファージの極性を調節するか検討した。

初めに C57BL/6J マウスの骨髄細胞より調製した骨髄由来マクロファージ (BMDM) を用いてマクロファージの極性化に必要なサイトカインシグナルに対する S1PC の作用を評価した。BMDM は LPS と IFN- γ により炎症性 M1 マクロファージへ、IL-4 により抗炎症性 M2a マクロファージへ、IL-10 により抗炎症性 M2c マクロファージへと極性を誘導することができる。サイトカインによるマクロファージの極性化には転写因子である Signal transducer and activator of transcription (STAT) の活性化が重要である。S1PC は、LPS と IFN- γ による STAT1 の活性化や IL-4 による STAT6 の活性化には影響しなかったが、IL-10 による STAT3 の活性化を持続させることが示され、AGE も同様の作用を示した。本結果から、AGE および S1PC は IL-10 による STAT3 のリン酸化を選択的に持続させることが示唆された。IL-10 が受容体に結合すると、非受容体型チロシンキナーゼ Janus kinase 1 (JAK1) が自己リン酸化し、IL-10R α の α 鎖の細胞内ドメインをリン酸化する。STAT3 は、リン酸化された IL-10R α に結合し、JAK1 によりリン酸化されることで核移行し、M2c マクロファージへの極性を誘導する。我々は脱リン酸化酵素 SH2 containing inositol polyphosphate 5-phosphatase 1 (SHIP1) をノックダウンすることにより IL-10 による IL-10R α と STAT3 の活性化が持続することを見出し、S1PC が IL-10R α と STAT3 の相互作用を阻害することを発見した。したがって、S1PC は IL-10R α と SHIP1 の相互作用を阻害することにより IL-10R α と STAT3 の活性化を持続させることが示唆された。次に、S1PC による IL-10R α と STAT3 の活性化の持続がマクロファージの極性化に与える影響を評価するためにポピュレーション解析を行った。その結果、IL-10 単独よりも、IL-10 と S1PC にて極性化することにより M2c 様マクロファージの割合が増加した。また、IL-10 と S1PC により誘導された M2c 様マクロファージは高い IL-10 産生能を有し、極性化後に LPS 添

加により炎症を誘発しても、高い M2c 様マクロファージの割合を維持し、一方で M1 マクロファージの割合や炎症性サイトカイン産生は低下させた。したがって、S1PC は IL-10 存在下で IL-10 産生能の高い M2c 様マクロファージを誘導し、強い抗炎症作用を発揮することが明らかとなった。

以上の結果から、S1PC は SHIP1 と IL-10R α との相互作用を阻害することにより IL-10R α と STAT3 の活性化を持続させ、IL-10 産生能の高い M2c 様マクロファージへ極性を促進する可能性が示唆された。