

Title	Exposure to fatty acids modulates interferon production by intraepithelial lymphocytes
Sub Title	脂肪酸投与が上皮内リンパ球のインターフェロン産生に及ぼす影響
Author	原, 由里子
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.4 (2003. 12) ,p.24-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20031202-0024

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Exposure to fatty acids modulates interferon production by intraepithelial lymphocytes.

(脂肪酸投与が上皮内リンパ球のインターフェロン産生に及ぼす影響)

原 由 里 子

内容の要旨

上皮細胞内リンパ球 (IEL) は小腸粘膜免疫において重要な役割を果たしている。脂肪酸は免疫担当細胞の機能を修飾することが知られているが、脂肪への接触がどのようにIELの免疫機能に影響するかということについての詳細は不明である。この研究では、特に長鎖及び中鎖脂肪酸が、T-cell receptor (TCR) あるいはinterleukin(IL)-12/IL-18で刺激を受けたIELのinterferon(IFN)- γ 産生をどのように修飾するかについて実験を行なった。

IELはBALB/cマウスの小腸より分離し、固相化した抗CD3モノクローナル抗体により、またはIL-12/IL-18で刺激を加えた。別の実験では抗 $\alpha\beta$ TCRモノクローナル抗体または抗 $\gamma\delta$ TCR抗体で刺激を加えた。刺激されたIELに脂肪酸ミセルを種々の濃度で添加し、3日間培養を行なった。長鎖脂肪酸としてアラキドン酸、リノール酸、オレイン酸、中鎖脂肪酸としてオクタノイン酸を使用した。培養上清中のIFN- γ の産生をELISA法で測定し、RT-PCR法にてIFN- γ mRNAの発現を検討した。

抗CD3抗体により刺激されたIELは大量のIFN- γ を産生した。また、IELにIL-12とIL-18の両方で刺激を加えると、TCR刺激を介さず著明なIFN- γ 産生を認めた。IFN- γ mRNAについても抗CD3抗体またはIL-12/IL-18刺激後は発現の増加を認めた。長鎖脂肪酸添加では10 μ M以上の濃度においては濃度依存性にIFN- γ 産生の抑制が見られ、中鎖脂肪酸添加ではIFN- γ 産生について有意な変化は認められなかった。 $\gamma\delta$ IELよりのIFN- γ 産生は $\alpha\beta$ IELに比較して非常に低かったが、 $\alpha\beta$ 、 $\gamma\delta$ ともに長鎖脂肪酸添加時は同様の濃度依存性の抑制パターンを認めた。

本実験において、長鎖脂肪酸が、抗CD3抗体またはIL-12/IL-18で刺激を受けたIELのIFN- γ 産生に対して抑制効果を示すという結果を得たが、長鎖脂肪酸がIELのIFN- γ 産生を抑制する、正確な細胞内のメカニズムは知られていない。IL-12とIL-18の両者による刺激は、TCRを介して活性化されたシグナルに完全に独立してIFN- γ 転写を誘導するという報告もあり、長鎖脂肪酸が両方の刺激が共通して関連したIFN- γ mRNA合成を抑制すると推測された。また、 $\gamma\delta$ IELと $\alpha\beta$ IELの間で長鎖脂肪酸による抑制の程度が類似していることも、IELの両者の分画において同じメカニズムが働いた可能性を示唆している。一方、中鎖脂肪酸はIELよりのIFN- γ 産生に影響を与えなかった。この相違の詳細は明らかにし得なかったが、長鎖脂肪酸が中鎖脂肪酸と異なりリンパ球膜への親和性が強いことが両脂肪酸における差異に関与していることが推測された。

以上、脂肪摂取時に脂肪酸への接触により腸管粘膜のIELの免疫機能が修飾される可能性が示唆された。腸管の粘膜免疫反応における脂肪の役割についての情報は、種々の炎症性腸管障害の病態生理における食事因子の重要性を示唆するものと思われる。

論文審査の要旨

腸上皮内リンパ球 (IEL) は腸管免疫において防御機構の他、腸管における生理免疫機能の調節において重要な役割を果たすと考えられている。しかし、腸管腔内の脂肪酸がIELの機能に及ぼす影響については未だ不明の点が多い。本研究では、抗CD3抗体あるいはIL-12/IL-18により刺激されたマウスIELを用いて、そのIFN- γ 産生及び細胞増殖効果に対する長鎖及び中鎖脂肪酸の影響を比較検討した。無刺激のIELよりの培養上清からはIFN- γ は検出されなかった。しかし、抗CD3抗体あるいはIL-12とIL-18の両方で刺激されたIELは大量のIFN- γ を産生した。IFN- γ mRNAについても抗CD3抗体またはIL-12/IL-18刺激後は発現の増加を認めた。長鎖脂肪酸添加では濃度依存性にIFN- γ 産生の抑制が見られ、中鎖脂肪酸添加ではIFN- γ 産生について有意な抑制は認められなかった。 $\gamma\delta$ IELよりのIFN- γ 産生は $\alpha\beta$ IELに比較して非常に低かったが、 $\alpha\beta$ 、 $\gamma\delta$ ともに長鎖脂肪酸添加時は同様の濃度依存性の抑制パターンを認めた。本研究において、長鎖脂肪酸摂取がIELを介して腸管免疫を直接修飾している可能性が示唆された。

審査では、脾臓やリンパ節のリンパ球で同様の実験を行なった場合に同様の結果が出る可能性もあり、IELだけでなく脾臓や末梢血リンパ球についても検討すべきとの指摘があった。また、腸管腔の環境として、食物抗原だけでなく腸内細菌も考慮した場合、免疫能にどのような影響を与えるかについての質問に対し、IFN- γ だけでなく、IL-2やTNF β 、またTh2系のIL-5やIL-6など他のサイトカインにも影響を及ぼす可能性があり、今後の検討を要すると回答された。さらに、消化管がinflammatory conditionにある時、腸管上皮や脂肪酸にどのような変化が起こるのかという質問があった。IFN- γ などのサイトカインの放出に伴って上皮間の結合は損傷を受け、paracellular pathwayを通じて脂肪酸を含む大きな分子の輸送を増強するために細胞間隙が開き、脂肪酸がIELと直接接触する機会が増える可能性があるという回答された。 $\alpha\beta$ IELに比較して $\gamma\delta$ IELよりのIFN- γ 産生が非常に少なかった結果に関し、 $\alpha\beta$ IELと $\gamma\delta$ IELのpopulationの差が関与しているのではないかということ、また、今回はin vitroで実験を行なっているが、酸素濃度他、生体内の環境を考慮した条件を検討すべきではなかったとの指摘がなされた。最後に、他の長鎖脂肪酸に比しアラキドン酸のIFN- γ 産生抑制効果が強いという結果に対し、アラキドン酸そのものの効果なのかプロスタグランジンなどの代謝産物による効果なのか検討する上で、インドメタシンなどのcyclooxygenase阻害薬を使用することも助言された。

以上、本研究はさらに検討すべき課題を残しているが、脂肪酸への接触がIELの機能を修飾することにより粘膜免疫機能に大きな影響を及ぼす可能性が示されたという点で、炎症性腸疾患の病態生理、食事療法を考える上で消化器病学上有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 石井 裕正
医化学 末松 誠 外科学 北島 政樹
微生物学 石川 博通
学力確認担当者: 北島 政樹、末松 誠
審査委員長: 末松 誠

試問日: 平成15年10月11日