

平成 30 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
研究課題		食事制限による免疫制御メカニズムの解明と慢性炎症性腸疾患の改善効果に関する研究
新規・継続の別		新規 ・ 継続
研究代表者	所属	信州大学農学部 食品免疫機能学分野
	職名・氏名	准教授・田中 沙智
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	東京女子医科大学・大学院医学研究科 微生物学免疫学分野
	職名・氏名	助教・芦野 滋
	所属	
	職名・氏名	
受け入れ教員	職名・氏名	准教授・北村 秀光
概要 (100～150 字程度)		食事制限による免疫機能への影響については、これまで免疫老化の遅延、炎症抑制、がん抑制などが示されている。デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘導大腸炎マウスモデルを用いて、食事制限による大腸炎抑制効果について検証を行った結果、食事制限により大腸での上皮部分の損傷、および炎症性免疫細胞の浸潤が軽減することを見出した。
研究目的 (300 字程度)		カロリー制限による免疫機能への影響については、これまで免疫老化の遅延、炎症抑制、がん抑制などの老化に伴う免疫機能を改善させる効果が示されている。食事制限をすると、肝細胞や筋肉細胞において AMPK 活性化による mTOR の抑制、PI3/Akt/mTOR の抑制、サーチュインの発現増加などのシグナル伝達に変化することが知られているが、これらのシグナルの免疫系への関与については未だ報告が少なく、特に慢性炎症性腸疾患に対する効果については不明である。 本研究では食事制限による炎症反応・免疫応答の抑制作用に着目し、消化器組織への炎症、免疫細胞の浸潤、活性化を精査するとともに、慢性炎症性腸疾患における病態の改善効果に関する作用メカニズムを明らかにすることを目的とする。
研究内容・成果 (1000 字程度)		C57BL/6 マウス (♂) 8 週齢をコントロール飼料摂取群 (CON) と 40%カロリー制限飼料摂取群 (CR) に分けた。カロリー制限開始から 14 日後に、両群に 3% (w/v) DSS を 7 日間自由飲水させ急性大腸炎を誘導した結果、所見観察では、両群で DSS 飲水 3 日目から血便が確認され、大腸炎を発症していることが確認できた。 実験期間中、体重を毎日測定した結果、CON マウスに比べ CR マウスの体重は飼料摂取 4 日目から 21 日目まで有意に低値を示した。また、DSS 飲水後、CON マウスは DSS 飲水 5 日目から体重が減少

	し実験終了まで体重が回復しなかったが、CR マウスは DSS 飲水 5 日目からわずかに体重が減少したものの、DSS 飲水 10 日目以降、体重が回復した。一日の摂取カロリーを解析したところ、CON マウスに比べ CR マウスでは 40%のカロリー制限が維持されていた。また、DSS 飲水後、CON マウスはカロリー摂取量が減少したが、CR マウスでは摂取カロリー減少が抑制され、摂取カロリーが回復した。以上のことから、カロリー制限飼料摂取は大腸炎を軽減する作用があることが示された。 大腸炎の重症度を評価するために実験最終日に大腸を摘出し、大腸の外観を観察した結果、CR マウスに比べ CON マウスで大腸が委縮し、大腸内部に血便が確認できた。また、大腸の長さを測定した結果、CON マウスに比べ CR マウスで有意に高値を示した。 CON マウスと CR マウスに DSS を飲水させ、14 日後にマウスの解剖を行い、摘出した大腸を 4 % パラホルムアルデヒドで固定した後、H&E 染色標本を作製し、光学顕微鏡による組織学的観察に供した。その後、2 項目（上皮の損傷・炎症性細胞の浸潤：各 0~4 点）の合計スコア（0~8 点）について 2 群間で評価した。H&E 染色した大腸組織を観察したところ、CON マウスでは一部腸陰窩が脱落し、粘膜固有層は浮腫を伴い炎症性細胞の浸潤と好中球の浸潤が認められた。残存した腸陰窩には杯細胞の消失が高度に観察され、組織学的スコアは高値を示した。一方、CR マウスでは、腸陰窩が保たれており、粘膜固有層には軽度の炎症性細胞、好中球の浸潤が認められ、組織学的スコアは低値を示した。以上のことから、カロリー制限飼料摂取は大腸炎を軽減することが明らかとなった。 カロリー制限飼料の摂取が大腸の炎症性サイトカイン mRNA 発現に対する影響調べるために、CON マウスおよび CR マウスで炎症性サイトカインである TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-17 の mRNA 発現解析を行った。その結果、CR マウスの TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-17 の発現量が CON マウスに比べ有意に減少した。 以上のことから、カロリー制限により炎症性サイトカイン産生を抑制し、大腸炎を軽減する可能性が示された。
成果	【学会報告】 1) 田中 沙智、免疫機能の維持と健康長寿につながる食生活について、平成 30 年度 第 2 回健康長寿勉強会、長野県信州大学飯田サテライトキャンパス、2018 年 9 月 27 日 【論文発表】 なし 【新聞報道】 なし

--	--