

研究タイトル
牛乳由来エクソソームによる腸炎抑制メカニズムの解明
研究者名（所属先） 丸山健太（自然科学研究機構 生理学研究所）
<b>【目的】</b> 申請者らは、牛乳にフォスファチジルセリン（PS）陽性のエクソソームが含まれていることを見出した。マクロファージに牛乳由来エクソソーム（M-exosome）をふりかけたところ、転写抑制因子 St18 の発現が上昇すると同時に、VEGF の発現が減少した。また、M-exosome による St18 の誘導と VEGF の発現減少は、PS 受容体である Tim4 を欠損するマウスより得られたマクロファージで消失していた。これらの事実は、M-exosome がマクロファージに発現する Tim4 によって認識されると、St18 の発現上昇を介して VEGF の発現を抑制していることを示唆する。そこで本研究では、M-exosome がどうやって St18 をマクロファージに誘導するのか、また、St18 がどのようにして VEGF を抑制しているのかを明らかにすることを目指した。
<b>【方法】</b> 本研究では、① M-exosome におけるどのような分子が如何なる受容体によって認識され St18 をマクロファージに誘導するのか、② M-exosome によって誘導される St18 がどのような機序でマクロファージの VEGF を抑制しているのか、の 2 点を明らかにするための実験を行った。
<b>【結果】</b> M-exosome における RNA や蛋白成分は St18 の誘導に不要である一方で、PS のみが St18 の誘導に必須であることが明らかとなった。クロマチン免疫沈降法を用いた解析からは、St18 を欠損するマクロファージでは VEGF のプロモーターに Sp1 と呼ばれる VEGF の発現を正に制御する転写因子が多量に結合しており、Sp1 の過剰な活性化によって VEGF の発現が上昇している可能性が示唆された。また、St18 をマクロファージに過剰発現させると VEGF のプロモーター領域に結合する Sp1 の量が減少し、それとともなって VEGF の発現が低下した。免疫沈降実験からは、St18 は Sp1 と直接結合することが判明したことから、St18 は Sp1 の活性を直接結合によって抑制することで VEGF の発現を抑制する転写抑制因子であることがわかった。
<b>【結論】</b> St18 をミエロイド細胞系譜で欠損するマウスでは網膜血管の過形成が観察されたことから、M-exosome による St18 の発現誘導は VEGF の関与するさまざまな病態、たとえば癌の増殖や伸展を抑制することができるのではないかと考えられる。M-exosome は安価であり、その大量調整は比較的容易であることから、これを VEGF 関連疾患の治療に応用できた場合には経済毒性の少ない理想的な医療となる可能性がある。