

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1571 号	氏名	Thiranut Jaroonwichawan
審査委員	主査 常山 幸一 副査 石丸 直澄 副査 酒井 徹		

題目 Stimulation of the farnesoid X receptor promotes M2 macrophage polarization

(ファルネソイド X 受容体に対する刺激はマクロファージの M2 分極化を促進する)

著者 Thiranut Jaroonwichawan, Hideki Arimochi, Yuki Sasaki, Chieko Ishifune, Hiroyuki Kondo, Kunihiro Otsuka, Shin-ichi Tsukumo, Koji Yasutomo
 2023 年 1 月 27 日発行 *Frontiers in Immunology* に発表済
 Article number: 14:1065790.
 DOI : 10.3389/fimmu.2023.1065790
 (主任教授 安友 康二)

要旨 ファルネソイド X 受容体 (farnesoid X receptor ; FXR) は胆汁酸によって活性化し、実験的腸炎や肝炎に対して抑制的に働くことが知られている。マクロファージは炎症初期に M1 型に分化し炎症反応の促進などを行う一方、後期には M2 型に分化して組織を修復する役割を発揮する。FXR はマクロファージの活性化に対して抑制的に働くことが知られているが、M1 型および M2 型への分化に対する役割は未解明であった。そこで申請者らは FXR の活性化が M1 型および M2 型マクロファージ分化に与える影響とその機序を明らかにすることを目的として研究を行った。得られた結果は以下の通りである。

- 1) 骨髄由来マクロファージを FXR アゴニストである GW4064 により刺激すると、M2 型マクロファージへの分化が促進した。
- 2) 骨髄細胞を M1 型マクロファージ分化誘導条件下で培養し、GW4064 を添加しても M1 型マクロファージ分化に影響を与えなかった。
- 3) キチンをマウスの腹腔内に投与することで誘導される M2 型マクロファージは、GW4064 を同時に腹腔内へ投与することでその細胞数が対照群と比較して増加した。
- 4) GW4064 で刺激した骨髄由来 M2 型マクロファージの遺伝子発現を DNA マイクロアレイで解析した結果、GW4064 未処理群と比べてレチノイン酸受容体 β の遺伝子発現が上昇していた。
- 5) レチノイン酸受容体阻害剤である LE540 は、GW4064 によって誘導される M2 型マクロファージのマーカー遺伝子群発現を抑制した。
- 6) LE540 はキチンの腹腔内投与による M2 型マクロファージ分化誘導を抑制した。

以上の結果は、FXR シグナルはレチノイン酸受容体のシグナル伝達経路を活性化し、M2 型マクロファージ分化を促進させることを示している。本研究は、組織修復など M2 型マクロファージが関与する病態に対する積極的介入の手法として FXR アゴニストが応用できる可能性を示すものであり、その社会的意義は大きく学位授与に値すると判定した。