

論 文 内 容 要 旨

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 Jaroonwitchawan, 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  
Article number : 14:1065790.  
DOI : 10.3389/fimmu.2023.1065790

内容要旨

ファルネソイド X 受容体は腸管と肝臓で強く発現している胆汁酸に対する受容体で、血中コレステロール濃度のコントロールに関わるほか、潰瘍性大腸炎のモデルとなる実験的腸炎やリポポリサッカライド (LPS) によって誘導される肝炎に対して抑制的に働くことが知られている。ファルネソイド X 受容体はマクロファージの活性化に対しても制御的に働くことが知られているが、マクロファージの M1 および M2 への分極化に対する影響は不明であった。そこで骨髄由来マクロファージに IL-4 処理を行って M2 マクロファージへと分極化する際に IL-4 と同時にファルネソイド X 受容体アゴニストを添加したところ、M2 マクロファージのマーカー遺伝子である *Arg1* 遺伝子、*Chil3* 遺伝子、*Retnla* 遺伝子の mRNA の発現や ARG-1 タンパク、CD206 分子の発現がアゴニストの添加で有意に多く誘導され、M2 マクロファージへの分極化が促進されることが明らかとなった。骨髄由来マクロファージを M1 マクロファージへ分極化する際にファルネソイド X 受容体アゴニストを添加しても M1 マクロファージのマーカー遺伝子である *Ifng* 遺伝子や *Ccl2* 遺伝子の mRNA の発現は影響を受けなかった。マウスにキチンを腹腔内投与すると腹腔内マクロファージは M2 型に分極することが知られている。ファルネソイド X 受容体アゴニストとキチンを同時に腹腔内へ投与すると、腹腔内マクロファージの *Arg1* 遺伝子、*Chil3* 遺伝子、*Mrc1* 遺伝子の mRNA の発現が上昇し、腹腔内マクロファージ中の M2 マクロファージの比率も上昇したことから *in vivo* においてもファルネソイド X

## 様式(8)

受容体アゴニストは M2 分極化促進効果を発揮することが明らかとなった。ファルネソイド X 受容体アゴニストによる M2 分極化の促進に関連している遺伝子群を明らかにするため、骨髄由来マクロファージに IL-4 とファルネソイド X 受容体アゴニストを同時に処理し、遺伝子発現パターンを DNA マイクロアレイで解析した結果、アゴニストによる M2 分極化の促進の際にレチノール酸受容体シグナル分子であるレチノイン酸受容体  $\beta$  とチトクローム P450 26b1 の遺伝子発現が上昇していることが明らかとなった。レチノール酸受容体阻害剤である LE540 がファルネソイド X 受容体アゴニストの M2 分極化促進効果に及ぼす影響を検討したところ、骨髄由来マクロファージを用いた実験系では *Arg1* 遺伝子および *Retnla* 遺伝子の mRNA の発現や ARG-1 タンパクの発現が抑制されたが、*Chil3* 遺伝子の mRNA 発現は影響を受けなかった。また、マウスとキチンを用いた *in vivo* の実験系でも *Arg1* 遺伝子の mRNA の発現は抑制されたが、*Chil3* 遺伝子および *Mrc1* 遺伝子の mRNA 発現は影響を受けなかった。これらの結果はファルネソイド X 受容体アゴニストによるマクロファージの M2 分極化の促進はレチノール酸受容体のシグナル伝達経路に部分的に依存していることを示している。以上の結果からファルネソイド X 受容体はマクロファージの M2 分極化に関連しており、M2 マクロファージが関与する病態に対してファルネソイド X 受容体アゴニストを治療目的で使用することができる可能性を示唆している。