

2023年3月25日～28日に開催された「日本薬学会第143年会」にて、「有機ゲルマニウム化合物 THGP で M1 様に分化したマクロファージは炎症応答が減弱する」と題して研究成果を報告いたしました。

※“THGP”とは、水に溶けた状態のアサイゲルマニウムの略称です。

研究の概要

マクロファージは、炎症を促進する M1 型と、炎症を抑制する M2 型に大きく分類されます。

これまでの研究で、THGP を含む培地での長期培養により、マクロファージの M1 様分化と、がん細胞への攻撃性の向上が見られています (Azumi et al., Int J Mol Sci.2023)。一方で、M1 型への誘導が過剰な炎症を引き起こしてしまう可能性も示唆されていました。

そこで本研究では、THGP で長期間処理し M1 様に分化誘導したマクロファージの炎症応答について調べました。

【使用細胞】

RC：通常培養したマウスマクロファージ様細胞

RT：THGP 500 μ M を与えて継代培養し、M1 型に分化を促したマクロファージ様細胞

それぞれの細胞で、LPS(リポポリサッカライド)による炎症性サイトカイン量やインフラマソーム^{*}構成因子の発現の変化を解析しました。また、インフラマソーム活性化因子である ATP (アデノシン三リン酸) 添加時の炎症性サイトカイン量も測定しました。

※インフラマソームとは、炎症反応の誘導や進展に重要な役割を果たしている「タンパク質の複合体」です。

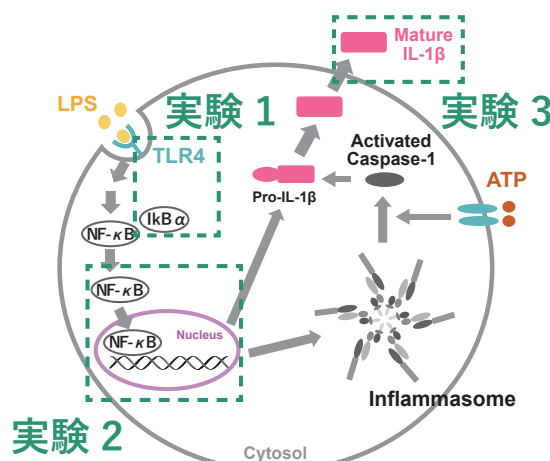


図1. インフラマソーム概略図

結果

実験1：LPS 処理による TLR、I κ B- α のタンパク質発現量

細胞膜上の受容体 (TLR4) が LPS を認識すると、I κ B- α がリン酸化を受け、分解されます。これにより転写因子 NF- κ B が核内に移動し、インフラマソーム構成因子や炎症性サイトカインが合成されます。

通常培養した細胞 (RC) と、アサイゲルマニウムで M1 型に分化させた細胞 (RT) で、LPS 処理による TLR4、I κ B- α のタンパク質量を調べたところ、RC、RT 細胞間で大きな変化は見られませんでした。

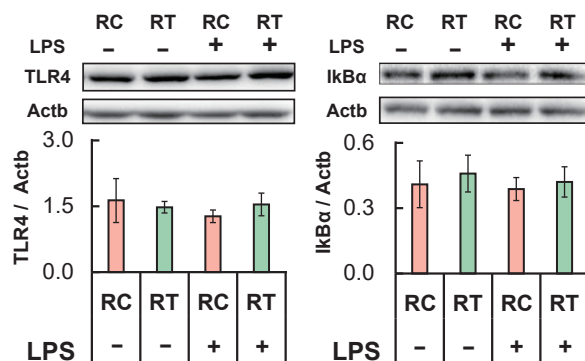


図2. TLR4、I κ B- α タンパク質発現量の変化

実験 2 : LPS 処理による NF- κ B の核内移行と遺伝子発現変化

RC、RT の両細胞を LPS で刺激した際、RC 細胞では顕著に増加した NF- κ B の核内移行が、RT 細胞では減少していることがわかりました。

また、RT 細胞では、LPS 刺激による炎症性サイトカイン (IL-1 β 、IL-6、TNF- α) や、インフラマソーム構成因子 (NLRP3、Caspase-1) の遺伝子発現の上昇が抑制されていることがわかりました。

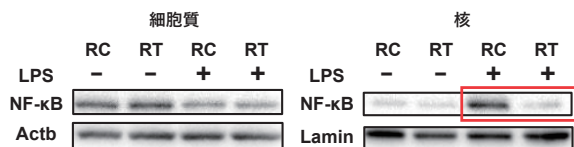


図 3. NF- κ B 局在の変化

	RC	RT	RC-LPS	RT-LPS
IL-1 β	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	1.52 \pm 0.38	0.35 \pm 0.05**
IL-6	0.03 \pm 0.03	0.0 \pm 0.0*	1.28 \pm 0.48	0.02 \pm 0.01**
TNF- α	0.01 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00	2.23 \pm 0.67	0.37 \pm 0.10**
NLRP3	0.15 \pm 0.02	0.15 \pm 0.02	2.02 \pm 0.30	0.87 \pm 0.21**
Caspase-1	0.75 \pm 0.06	0.59 \pm 0.04*	0.97 \pm 0.11	0.82 \pm 0.10*

* p < 0.05 ** p < 0.01: RC vs RT or RC-LPS vs RT-LPS

図 4. 遺伝子発現量の変化

実験 3 : 培養上清中の炎症性サイトカイン量

ATP、LPS 処理を行った RC 細胞を培養すると、炎症性サイトカイン (IL-1 β や IL-6) の分泌が促進されます。

一方で、同処理を行った RT 細胞では、RC 細胞と比べて炎症性サイトカインの分泌量が少なくなったことがわかりました。

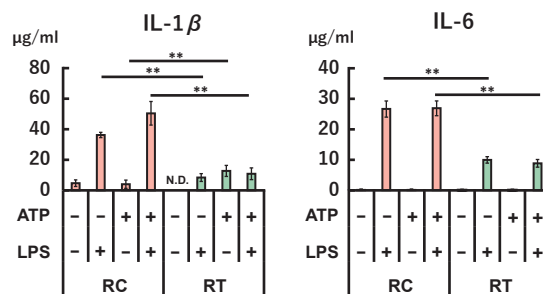


図 5. 炎症性サイトカイン分泌量の変化

まとめ

アサイゲルマニウムを長期間与えたとき、マクロファージが M1 様に分化し、異物の貪食能が上がるということが報告されていますが、一方で、M1 型マクロファージは IFN- γ や LPS により活性化されると炎症性サイトカインを分泌し、炎症反応を促進させることが知られています。

今回の研究により、下記の 3 点がわかりました。

- 一連の反応の初めの方で働く TLR4、I κ B- α のタンパク質には大きな違いが無い。
- 炎症関連の因子を転写する NF- κ B の核内移行は抑制された。
- インフラマソーム関連因子、炎症性サイトカインの発現が抑制された。

これらのことから、一般的な M1 型のマクロファージとは異なり、アサイゲルマニウム長期処理により M1 様に分化したマクロファージは、過剰な炎症反応を誘発しない可能性が示唆されました。

お問い合わせ



株式会社
浅井ゲルマニウム研究所

ASAI Germanium Research Institute Co., Ltd.

〒215-0004 神奈川県川崎市麻生区万福寺
1-1-1 新百合ヶ丘シティビルディング 3F
TEL: 044-954-2101 FAX: 044-954-2066

無断複写・無断転載禁止