

Asaigermanium Newsletter



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。

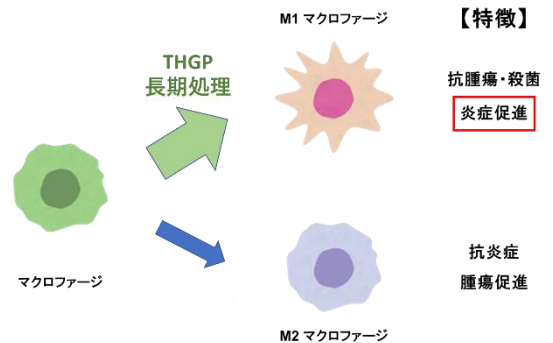
※“THGP”とは、水に溶けた状態のアサイゲルマニウムの略称です。

はじめに

免疫細胞のひとつである「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。

これまでの研究において、THGP を含む培地でマウスマクロファージ様細胞(RAW264.7)を 30 日以上培養した際、M1 様に分化し、がん細胞への攻撃性が高まったという結果が得られています (Azumi et al., Int J Mol Sci.2023)。その一方で、M1 への誘導は過剰な炎症を引き起こす可能性が示唆されていました。

そこで本研究では、これまで調べられていなかった「THGPで長期処理、誘導したマクロファージの炎症応答」について解析いたしました。



THGP処理によるM1様マクロファージの誘導は炎症反応を高めてしまうのではないか？

図1. マクロファージの分化と炎症

研究の内容

本実験では、炎症応答を評価するために、通常培養したマウスマクロファージ様細胞(RC)と、THGP500 μM 含有培地で継代培養し、M1 型に分化を促したマクロファージ様細胞(RT)の 2 種類を用いました。

そこに病原体成分の一種である LPS(リポポリサッカライド)を添加し、炎症性サイトカイン量やインフラマソーム*構成因子の発現解析を行いました。また、LPSに加えて、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)を添加した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。

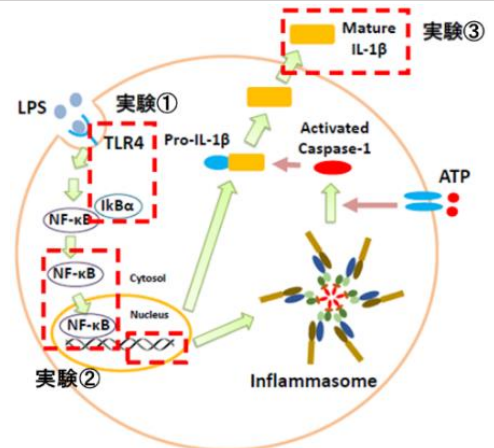


図2. インフラマソーム概略図

実験① LPS 処理による TLR、IκB-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、その刺激によって IκB-α のリン酸化と分解が起こります。これにより転写因子 NF-κB 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、IκB-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。

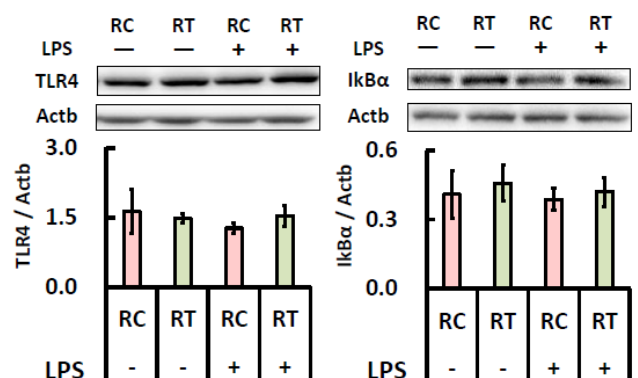


図3. TLR4、IκB-αタンパク質発現量の変化

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 で刺激した際の NF- κ B の局在を調べました。

その結果、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分かりました。

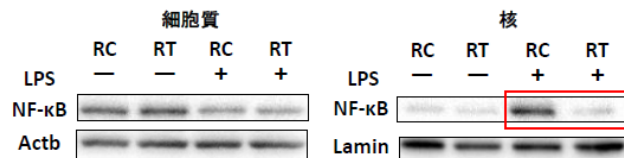


図4. NF- κ B 局在の変化

また、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)の遺伝子発現量を調べたところ、RT 細胞では、LPS 刺激によるこれらの遺伝子の発現上昇が抑制されていることが分かりました。

	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5. 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

RC 細胞に ATP、LPS 処理を行い培養すると、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 細胞の培養上清中に分泌された炎症性サイトカイン量を測定したところ、RC 細胞と比べて炎症性サイトカイン分泌量が少なくなったことが分かりました。

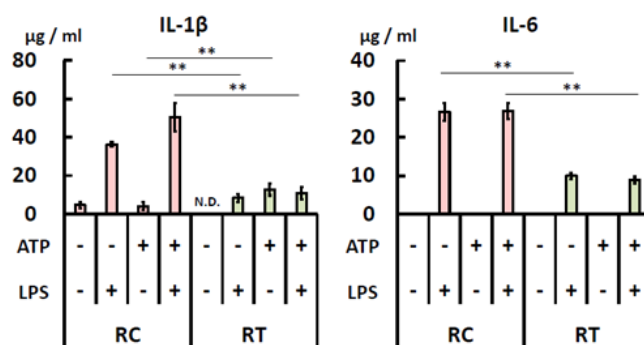


図6. 炎症性サイトカイン分泌量の変化

まとめ

過去の研究では、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。

また、一般的に M1 型に分化したマクロファージは、IFN- γ や LPS により活性化されると、IL-1 β 、IL-6 などの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。

一方で、今回の研究では、通常培養したマクロファージ様細胞と、長期間アサイゲルマニウム存在下で培養し M1 様に分化させたマクロファージ様細胞を比較することにより、下記の3点が分かりました。

- 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。

【本研究に関するお問い合わせ】

株式会社浅井ゲルマニウム研究所

〒215-0004 神奈川県川崎市麻生区万福寺 1-1-1

TEL 044-954-2101/FAX 044-954-2066

E-Mail: info@asai-ge.co.jp

URL: https://www.asai-ge.co.jp



有機ゲルマニウムは、原料や製法が違えば、結晶や不純物などに違いが出て、性質や品質が全く異なるものになります。当社で製造されたアサイゲルマニウムを使用した製品には、信頼の証である左のロゴマークがついています。

◆本資料は製品開発者・販売者様用に作成したものです。内容を当社の許可なく改変、複製または転載することを禁じます。