

講演番号：3E3a09

講演日時：3月26日 10:38～ 1号館 E3 会場

神経性疼痛物質オピオイドの腸管免疫における炎症抑制作用

Anti-Immunoinflammatory effects of opioids in the gut immunity

○長田 和樹<sup>1</sup>、三浦 亮介<sup>1</sup>、長瀬 博<sup>2</sup>、八代 拓也<sup>1</sup>、西山 千春<sup>1</sup> (<sup>1</sup>東理大基礎工、<sup>2</sup>筑波大 IIS)

○Kazuki Nagata<sup>1</sup>, Ryosuke Miura<sup>1</sup>, Hiroshi Nagase<sup>2</sup>, Takuya Yashiro<sup>1</sup>, Chiharu Nishiyama<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Dept. of Biol Sci and Tech, Tokyo Univ. of Sci, <sup>2</sup>IIS, Univ. of Tsukuba)

オピオイドとは麻薬性鎮痛薬に類似した精神作用を有する物質の総称で、麻薬として知られるモルヒネから、化学的に合成された鎮痛薬のフェンタニル、神経伝達物質であるエンドルフィンまで多種多様な物質が存在する。オピオイドは鎮痛、鎮静などの作用を示すため薬剤へ広く応用されており、その研究の焦点はオピオイドの受容体 $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ の3種が強く発現している中枢神経系に当てられてきた。プラセボ効果として精神状態が末梢の炎症や免疫応答に影響を及ぼすことが知られているが、機構は不明である。加えて、近年、免疫細胞である樹状細胞やマクロファージにおいてもオピオイド受容体が検出され、 $\mu$ オピオイドであるモルヒネにより樹状細胞やマクロファージの機能が抑制されることが報告されている。しかし、 $\delta$ や $\kappa$ オピオイドが免疫細胞の機能や生体の免疫、炎症反応に及ぼす影響は不明である。本研究では、免疫細胞の炎症反応が病態に大きく寄与するマウス DSS 誘導性大腸炎モデルや *in vitro* 解析系を用いて、オピオイドによる免疫応答調節について明らかにすることを目指した。骨髄由来マクロファージ (BMDM) を作製し、オピオイド及びその受容体の発現レベルを調べた結果、特に $\delta$ 受容体発現が高いことが判明した。そこでオピオイド $\delta$ 受容体のアゴニストである KNT-127 をマウスに投与したところ、大腸炎による体重減少、下痢などの症状が改善し大腸の繊維化も抑制された。 $\delta$ 拮抗薬である NTI を事前投与すると症状改善が認められないことから、KNT-127 による大腸炎の病態改善がオピオイド $\delta$ 受容体を介した特異的な作用によることが判明した。血液脳関門を通過しないアゴニスト YNT-2715 を腹腔投与したマウスでも病態改善が認められたことから、 $\delta$ オピオイドが脳外の細胞に作用する可能性が示された。DSS 誘導性大腸炎は DSS により傷害された腸管上皮細胞から細菌が浸潤し腸管の免疫細胞が過剰な炎症反応を誘導することで発症する。その原因細胞の一つであるマクロファージは TLR を介して病原体の存在を感知することで種々の炎症性サイトカイン、ケモカインを分泌して炎症反応を促進する。そこでマクロファージの炎症反応における $\delta$ オピオイドの作用を解析した。BMDM を LPS で刺激すると、炎症性サイトカインである IL-6 や TNF $\alpha$ などの遺伝子発現が顕著に誘導されるが、KNT-127 で処理しておくことでこの誘導が有意に抑制され、培養上清中に分泌されるタンパク質量も減少した。このことから $\delta$ オピオイドによる DSS 誘導性大腸炎の症状改善にマクロファージの炎症反応の抑制が寄与することが示唆された。本研究により、中枢神経系へ作用する $\delta$ オピオイドが免疫反応に起因する腸炎を抑制すること、その分子機構として末梢の免疫細胞に直接作用し活性化を抑制する仕組みがあることがはじめて明らかとなった。

Opioid, Immune, colitis

発表責任者：長田和樹 (8318546@ed.tus.ac.jp)