

④

Bach1 欠損に伴う大腸粘液分泌亢進における分子機序の解析

○ 谷川 潤¹⁾, 高木 智久²⁾, 水島 かつら²⁾, 平井 泰子²⁾, 武藤 哲彦³⁾,
五十嵐 和彦³⁾, 内藤 裕二²⁾, 東村 泰希^{2,4)}

1) 石川県立大学大学院, 2) 京都府立医科大学大学院,
3) 東北大学大学院, 4) 石川県立大学

【目的】

大腸粘液層の脆弱化は大腸炎を自発的に引き起こすことから、粘液層を強固に保つことは大腸炎予防において重要である。BTB domain and CNC homolog 1(Bach1) はヘム結合性を有する転写抑制因子であり、heme oxygenase-1 などの酸化ストレス応答に関与する遺伝子の発現制御に関与している。本研究では Bach1 に着目し、大腸における粘液分泌機構について解析を行ったところ、Bach1 欠損マウス (Bach1KO) において粘液分泌が顕著に亢進する事を見出した。しかし、Bach1 欠損による粘液分泌亢進の分子機序等の詳細に関しては未だ不明である。したがって本研究の目的は、Bach1 欠損に伴う粘液分泌亢進の分子機序の解析及び粘液分泌亢進が果たす病態生理学意義の解明を目的とした。

【方法】

雄性 C57BL/6J マウス (WT) および Bach1KO より大腸を摘出し、過ヨウ素酸シッフ染色を用いて大腸粘液産生に関する評価を実施した。また、免疫組織染色を用いて Bach1 ならびに MUC2 (ゴブレット細胞のマーカー) の発現局在を解析した。さらに、同様のマウスより大腸粘膜を回収し、ゴブレット細胞への分化・増殖に関与する転写調節因子 (*HES1*, *MATH1*) やサイトカイン (*IL13*) の発現レベルを定量的 RT-PCR 法により評価した。1% デキストラン硫酸ナトリウム水溶液 (DSS; 分子量 36,000 ~ 50,000) の自由飲水によりマウスの実験大腸炎モデルを作製し、組織学的および生化学的手法により炎症レベルを評価した。

【結果】

WT および Bach1KO より摘出した大腸を用いた組織学的解析の結果、Bach1 欠損に伴い、陰窩 (crypt) の顕著な伸長、およびゴブレット細胞数の有意な増加が観察された。免疫組織染色の結果、Bach1 はゴブレット細胞が含まれる上皮組織ではなく、免疫細胞が多く存在する粘膜固有層に強く発現することが判明した。また、定量的 RT-PCR 法を用いた遺伝子発現解析の結果、Bach1KO ではゴブレット細胞の分化・増殖を正に制御するサイトカイン (*IL13*) や転写活性化因子 (*MATH1*) の発現が有意に増加した。一方で、負に制御する転写抑制因子である *HES1* の発現は減少傾向を示した。実験大腸炎モデルを用いた *in vivo* 解析の結果、DSS 投与により惹起された病態スコアの上昇や腸管長の短縮ならびに、炎症性サイトカインの発現亢進は、Bach1KO において有意に抑制された。

【結論】

Bach1 欠損に伴う大腸粘液分泌の亢進には免疫細胞からの IL13 分泌が関与する可能性が示唆された。また、Bach1 の発現制御は大腸炎予防における新たな分子標的となることが期待される。