

# 牛乳及びその関連成分の腸管免疫系、上皮系に対する作成

東京大学農学生命科学研究科応用生命化学専攻教授 上野川 修 一

## 1 目的

小腸上皮において、絨毛下部に位置する幹細胞は盛んに分裂し、ついで絨毛先端へ移動するとともに分裂能を失い、食物の消化吸収・ホルモン分泌等の機能を担う機能細胞に分化する。小腸上皮の大部分は吸収上皮細胞で、クリプトでは約90%、絨毛では95%以上を占めている。吸収上皮細胞は絨毛先端方向へ移動すると共に高度に分化して、栄養素の吸収、異物の代謝等を担う。我々は小腸上皮細胞株 I E C - 6 が通常培養中に confluent に達すると分化することを報告してきた。この細胞の分化は小腸上皮における消化・吸収を担う機能細胞形成の研究に非常にいいモデルである。このモデルをつかうことにより小腸上皮細胞の増殖と分化を制御する因子は何か、またその因子によりどのような現象が誘導されるのか、もしそのような因子が食品の中に存在するのか、などの問題を明らかにするのに貢献するものと思われる。今回の報告では I E C - 6 を用いて乳成分中の増殖と分化を制御する因子の探索し、この因子が細胞の増殖、分化及び apoptosis と関連がある老化などの機能を持つ機能性を注目して本研究を行った。

## 2 方法

I E C - 6 はラットの未分化小腸上皮細胞株であり、通常の培養 (D M E M medium, 5 % F C S) で分化が誘導されること、分化のマーカーである alkaline phosphatase (A L P) 活性の発現、腸管 microvilli の発達など、さらに分化後の細胞は apoptosis という細胞死に至ることを当研究室において報告してきた。これは in vivo の小腸 lumen において観察されている現象と類似していたので、本 I E C - 6 を用いて研究は小腸細胞の分化や機能などの解析にいいモデルと考えられる。それで、本実験では I E C - 6 細胞を低濃度 (1 % F C S) の培地で培養し、分化の誘導物質の探索を行

った。その方法では通常の培養よりALP発現を促進するものと発現量上げるものを調べた。

### 3 結果と考察

IEC-6細胞の分化を誘導する因子を調べた結果、乳成分にも存在するビタミンAの誘導体であるレチノール酸(RA)に活性のあることが明らかになった(Fig.1)。生乳100ml中のビタミンAの含量は約160mgくらいであり、欧米人は1日必要量の10%を牛乳から摂取している。現在RAは生理機能をもっている物質として注目を集めているもののひとつであるが、この小腸における分化の誘導にもRAが関与していることは乳成分が機能性食品成分として優れたものであることを示しており興味深い。特にRAは免疫系の細胞にはapoptosis誘導物質として知られているが、このIEC-6細胞ではそのような活性をもっていない(Fig.2)。したがってRAは小腸における分化の誘導と、その後小腸の細胞の機能を増強に寄与しているものと考えられる。その他の因子で、IEC-6の増殖を促進するものとしてcalcium-ionophore, TPA (phorbol 12-tetradecanoate 13-acetate), free-calcium ionなどがあることが今回の研究で示唆された。そこで、乳タンパク質はこのIEC-6のどのような影響があるか調べた結果Fig.3に示したようにcaseinと $\beta$ -LGはretinolと共同にして相乗的な細胞の分化を誘導することが明らかになった。以上の結果から見れば、in vivoの小腸の増殖と分化のバランスは食品を用いて達成することが可能であることが明らかにされた。以上の結果は乳成分が機能性食品成分として可能性があることを示唆するものである。

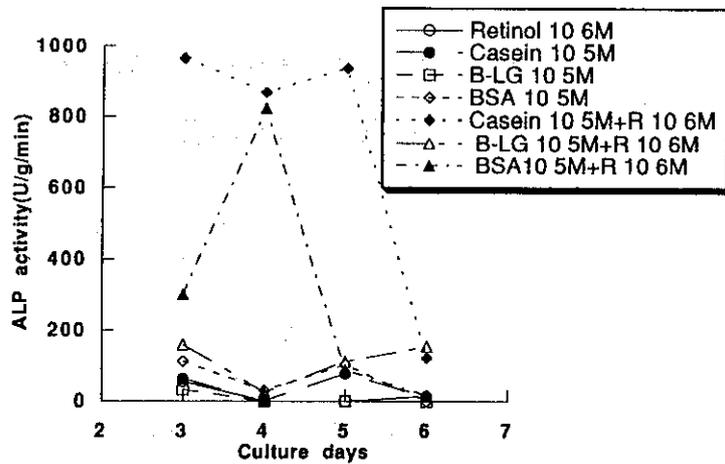


Fig. 3 IEC-6 cells were induced by milk proteins and serum albumin.

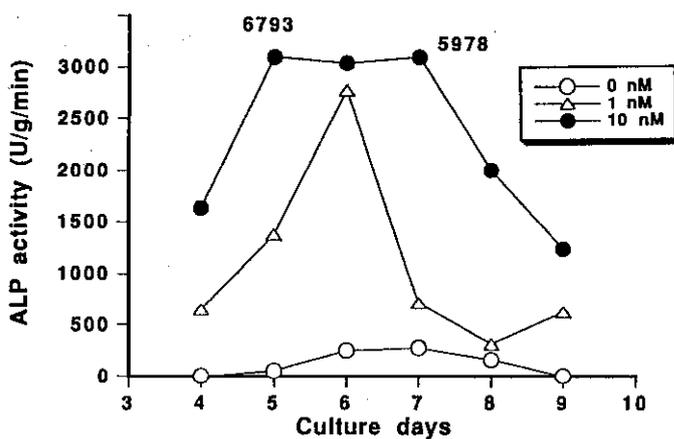


Fig. 1 ALP expression of IEC-6 cells cultures with RA

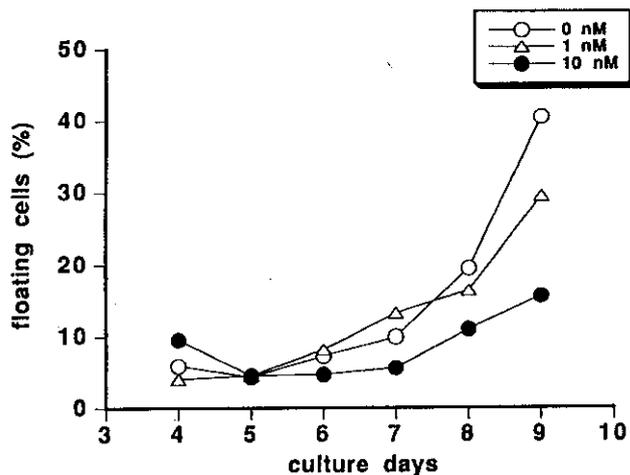


Fig. 2 Ratio of floating cells in cultures with RA