

## 電気刺激はマクロファージの HIF-1 $\alpha$ を抑制し細胞内代謝を変化させることで 抗炎症・抗酸化作用を発揮する

植村弥希子<sup>1,2)</sup>, 前重伯壮<sup>1)</sup>, 山口垂斗夢<sup>1)</sup>, Ma Xiaoqi<sup>1)</sup>, 井上岳人<sup>3)</sup>, 近藤浩代<sup>4)</sup>, 藤野英己<sup>1)</sup>

- 1) 神戸大学 保健学研究科 リハビリテーション科学領域
- 2) 関西福祉科学大学 保健医療学部 リハビリテーション学科
- 3) 兵庫医科大学 救急・災害医学講座
- 4) 名古屋女子大学 健康科学部 健康栄養学科

キーワード：免疫細胞, 慢性炎症, 創傷治癒

【はじめに（背景・目的）】褥瘡は患者の QOL 低下や医療費の増加を引き起こす。褥瘡創面には炎症性サイトカインを産生する M1 型マクロファージが多数を占めており、慢性炎症状態であることが治癒遷延化の一因となっているため、過剰な炎症の抑制は創傷治癒過程において重要である。電気刺激（Electrical Stimulation: ES）は褥瘡治癒を促進させるが、マクロファージに対する炎症制御効果については不明点も多い。今回、炎症を惹起したマクロファージに対する ES の効果を検証した。

【方法】マウス骨髄由来マクロファージを Lipopolysaccharide (LPS : 100 ng/mL) にて刺激し、1.5 時間後に ES (200  $\mu$ A, 2 Hz, 250 msec) を 4 時間行った。Control 群, LPS 群, LPS+ES 群の炎症性サイトカイン (IL-6, IL-1 $\beta$ ), HIF-1 $\alpha$  および NRF2 発現を qPCR 法にて、活性酸素種 (ROS) を蛍光染色法にて解析した。また、細胞内代謝産物を CE/MS にて測定した。

【結果】LPS によりマクロファージの炎症性サイトカイン, HIF-1 $\alpha$  発現および ROS は有意に増加したが, ES はこれらを有意に抑制し, NRF2 発現を増加させた。マクロファージの代謝産物に関して, LPS, LPS+ES 群ともに Control 群と比べ解糖系代謝が亢進し, LPS 群ではピルビン酸および TCA 回路の代謝産物が増加した。LPS+ES 群では Control 群と比べ NADPH が増加 ( $p=0.05$ ) し, 乳酸も有意に増加したが, LPS 群で増加した TCA 回路の代謝産物は減少した。

【考察】LPS 刺激により増加した HIF-1 $\alpha$  や炎症性サイトカイン, ROS は ES により減少した。過剰な HIF-1 $\alpha$  はマクロファージの M1 型への分極を促進し ROS を増加させるため, ES が HIF-1 $\alpha$  を抑制したことで炎症性サイトカインや ROS を抑制した可能性が推察された。LPS 刺激では解糖系代謝および TCA 回路が亢進した。一方で, ES は LPS により亢進した解糖系代謝を抑制せず, NADPH と乳酸産生が増加した。従って ES は TCA 回路ではなく NADPH を産生するペント・スリン酸経路へ迂回し, 乳酸産生を増加させたと考えられる。ES により上昇した NRF2 や NADPH は抗酸化作用を, 乳酸は抗炎症作用を有することから, ES のマクロファージに対する抗炎症・抗酸化作用は HIF-1 $\alpha$  発現の抑制および細胞内の代謝変化によるものと示唆された。

【結論】ES は炎症刺激下のマクロファージに対して過剰な HIF-1 $\alpha$  発現を抑制し, NADPH および乳酸産生を増加させることで抗炎症・抗酸化作用をもたらす可能性がある。

【倫理的配慮（説明と同意）】本研究は、動物実験委員会の承認を受け（承認番号 P210803）、神戸大学動物実験規程に則って実施した。

【利益相反】なし