

加齢期の粘膜免疫の変化に関与する短鎖脂肪酸の役割

[1] 組織

代表者：森本 素子

(宮城大学)

対応者：高井 俊行

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：なし

研究費：物件費 13 万円，旅費 0 円

[2] 研究経過

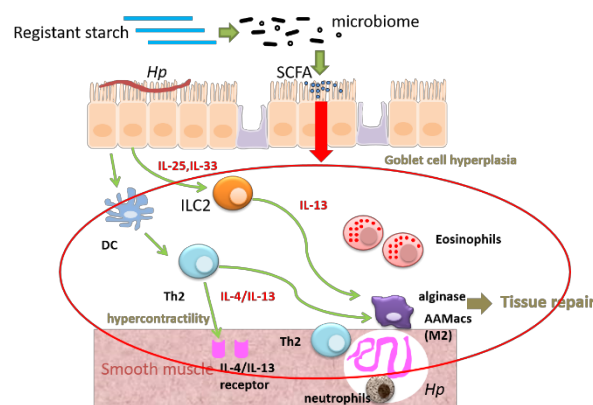
【目的と背景】

先進国を中心に高齢化が加速しており、健康寿命の延伸は全世界的な課題である。しかし、加齢に伴い、免疫系の機能低下により様々な疾患が増加してくる。免疫系の老化はなぜ起こるのか、そのメカニズムの解明をめざして、細胞レベルから個体レベルまで様々な研究が展開されている。その結果、免疫細胞は一律的に機能低下に陥るわけではないことがわかってきた。ナイーブ T 細胞の割合が減少し、新規の感染に対する反応が低下する一方、再感染の際に働くメモリー細胞の割合は増加する (Zanni, et al, *Exp Gerontol* 2003)。また、加齢期にはサイトカインのアンバランスや NF- κ B の活性化により炎症性反応は亢進する (Spencer, et al, *Int Immunol* 1997, 他)。つまり、過少または過剰な応答により機能性に異常をきたすのが加齢期の免疫応答の特徴と言える。研究代表者は、消化管寄生虫感染によって誘導される 2 型免疫応答にも加齢による変化が認められることを見出し、18 ヶ月齢マウスでは 3 ヶ月齢に比較して 2 型サイトカイン遺伝子の発現が大きく減少するが、CD4+T 細胞の数や小腸感染局所への集積に変化は見られないことを報告した

(Morimoto, et al, *Parasite Immunol.* 2015)。すなわち、感染に対し免疫担当細胞は誘導されるものの、感染局所で適切な活性化が起こらないために、応答の低下が生じていると考えられた。しかし、加齢期の免疫細胞の適切な活性化を妨げる原因は未だ明らかではない。消化管は、常在微生物が宿主細胞とのクロストークにより体全体の健康状態を制御するユニークな器官であり、宿主細胞群 (腸管上皮・免疫系・神経系等) と腸内細菌叢との緊密な異種生物間相互作用によって構成される複雑な腸内生態系を腸管エコシステムと呼ぶ。その相互作用に関わる分子の中でも、微生物

物の代謝産物は、免疫細胞の活性化を制御する新たな因子として注目されている。腸内細菌の代表的な代謝産物である酢酸、酪酸、プロピオン酸などの短鎖脂肪酸およびその受容体 GPR (G protein-coupled receptor) 41,43 は免疫応答をダイレクトに制御することが報告されている (Maslowski, et al, *Nature* 2009 他)。GPR41,43 は主に上皮細胞やミエロイド系細胞に発現しており、短鎖脂肪酸は受容体を介してヒストン脱アセチル化酵素の作用により、リンパ球の分化およびサイトカイン産生能を調節する。研究代表者は線虫感染により小腸の GPR41 および 43 の発現が増大すること、しかし老齢期にはそれが大きく低下することも見出した。これは、短鎖脂肪酸による免疫機能調節作用が老齢期に低下している可能性を示唆する。しかし、その詳細は明らかでない。本研究では、加齢期の Th2 応答の減退がいつ始まるのか、その変化は短鎖脂肪酸やその受容体の変化とリンクしているのかについて検討した。

研究のための打ち合わせは不定期に数回実施した。



【本研究の概要】

【方法】

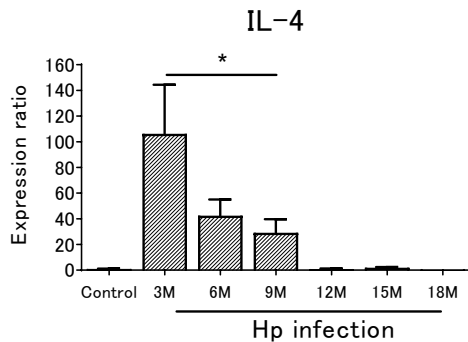
3,6,9,12,15,18 ヶ月齢の Balb/c 雌マウスに、マウスの消化管内寄生線虫 *Heligmosomoides polygyrus* (Hp) 200 匹を経口投与にて感染させ、8 日後に小腸と盲腸便を採取した。小腸は 2 型サイトカインおよび短鎖脂肪酸受容体についてリアルタイム PCR 法を用いて解析した。また、ガスクロマトグラフィを用いて盲腸便中の短鎖脂肪酸および腸内細菌叢を分析した。

[3] 成果

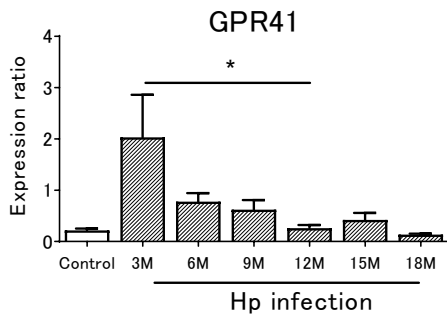
(3-1) 研究成果

【結果】

小腸における遺伝子発現定量解析の結果、Th2 サイトカインである IL-4、IL-13 と IL-6 は、加齢に伴って発現量が低下し、3 ヶ月齢感染マウスと比較して、6 ヶ月齢の時点で発現が大きく減退した。一方で IFN γ では、発現量に有意差はなく月齢による大きな変化は見られなかった。

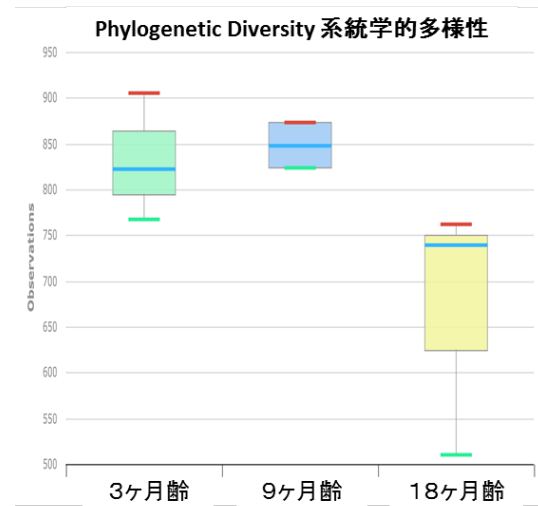


また、短鎖脂肪酸受容体である GPR41、GPR43 の発現量について解析したところ、GPR41 は Th2 サイトカインと同様の減少の傾向が見られたが、GPR43 では、月齢による差は見られなかった。



しかし、短鎖脂肪酸解析の結果、酢酸、プロピオン酸、酪酸の全てにおいてどの群においても有意な差は見られなかった。

腸内細菌叢解析の結果、科のレベルで腸内細菌の構成比を比べると、Muribaculaceae 科の菌が加齢にしたがって減少する傾向があった。また、腸内細菌叢の多様性を月齢ごとに比較した結果、3 ヶ月齢、9 ヶ月齢と比較して 18 ヶ月齢のマウスでは多様性が低下していることが分かった。



【考察】

サイトカインの遺伝子発現定量解析の結果から、線虫感染により 2 型免疫応答を誘導した際に加齢に伴うサイトカイン発現量の減少は、2 型サイトカインに特有の変化であると考えられた。また、その減退は 6 ヶ月齢の時点で既に始まっていることが確認された。短鎖脂肪酸受容体の遺伝子発現定量解析からは、GPR41 の発現量において、2 型サイトカインと同様の変化が見られたことから、GPR41 が 2 型免疫応答に関与しているのではないかと考えられた。腸内細菌叢の解析からは、加齢による腸内細菌の構成比の変化や、多様性の低下が確認され、このことが 2 型免疫応答の減退に関与している可能性が示唆された。今後は、3 ヶ月齢から 6 ヶ月齢、9 ヶ月齢で起こる変化についてより詳しく解析し、2 型免疫応答の初期ステージ関わる好酸球や好塩基球の活性化と短鎖脂肪酸の関係、免疫系に関与する腸内細菌の特定を行うことが、加齢による免疫応答の減退の更なる解明に繋がると考えられる。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究において宿主-寄生虫-細菌共生軸からのアプローチにより 2 型免疫の不活化・老化に関与する因子を特定することは、アレルギーや自己免疫疾患の病因解明にも寄与する可能性から社会的なインパクトが期待される。

[4] 成果資料

The alteration of intestinal microbiota, short chain fatty acids receptors and type 2 immune responses against gastrointestinal nematode parasite in aged mice. Motoko Morimoto, Wakako Ikeda-Ohtsubo 第 51 回日本免疫学会、2022