

加齢期の粘膜免疫の変化に関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

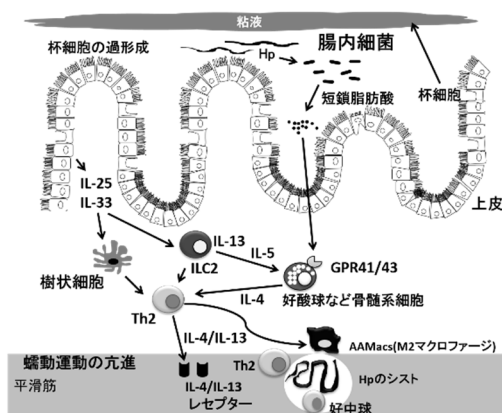
(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 15 万円

[2] 研究経過

【目的と背景】

加齢に伴い、免疫機能が変化することによって、様々な疾患が増加してくる。しかし、その変化は「免疫細胞の一律的な機能低下」によってもたらされるのではない。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。加齢期の免疫応答の変化には代謝・栄養シグナルが関与している可能性がある。研究代表者は、寄生虫感染によって誘導される 2 型免疫応答は加齢期には減退すること、同時に短鎖脂肪酸レセプターの発現が大きく減少することを見出した。これまでの研究から、短鎖脂肪酸は好酸球を介して Th2 分化のトリガーとなる最初の IL-4 の発現を調節していることが示唆されており、加齢期の免疫応答の制御に重要な役割を果たしている可能性が考えられた。



【線虫感染時の小腸粘膜下における免疫応答の仮説】

本研究では、加齢マウスにげっ歯類の消化管線虫である *Heligmosomoides polygyrus* (Hp) を感染させ、2 型サイトカイン、短鎖脂肪酸受容体の遺伝子発現定

量解析を行うとともに、消化管内の短鎖脂肪酸について解析した。実験に使用した Hp は、宿主の粘膜下にシストを形成するため、局所的な免疫応答について解析するのに適している寄生線虫であり、2 型免疫応答の解析に広く用いられている。

研究のための打ち合わせは不定期に数回実施した。

【方法】

Balb/c 雌マウスの 3 ヶ月齢及び 18 ヶ月齢マウスを実験に供した。Hp200 匹を経口投与にて感染させ、1 週間後に小腸と盲腸便を採取した。小腸は HE 染色による病理解析を行った。同時に、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ーにより盲腸便中の短鎖脂肪酸量を分析した。

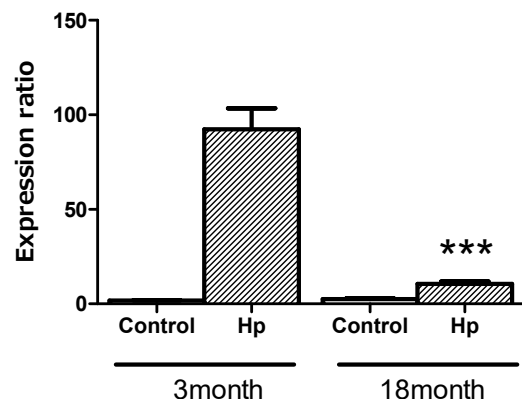
[3] 成果

(3-1) 研究成果

① 2 型サイトカイン遺伝子の発現定量解析

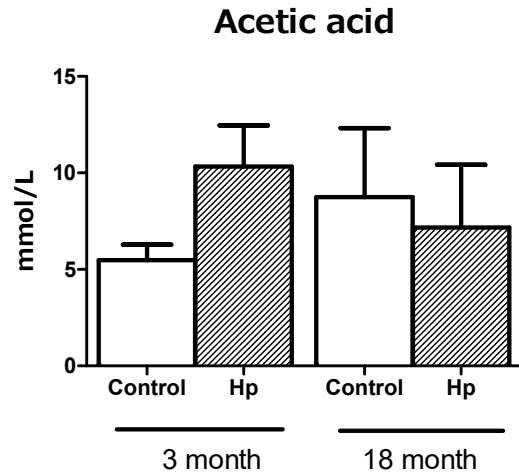
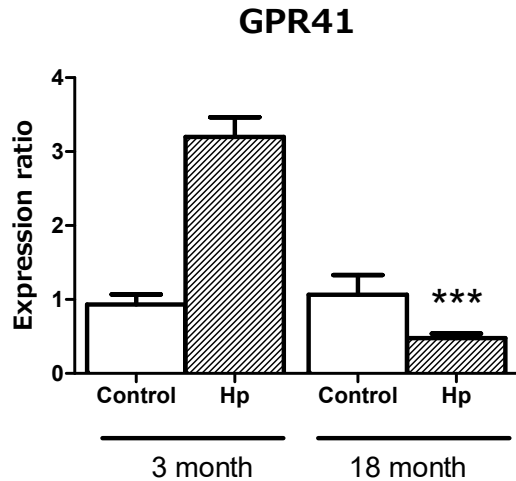
3 ヶ月齢マウスにおいて、Hp 感染後有意に IL-4 および IL-13 の遺伝子発現量が増大した。一方、18 ヶ月齢マウスでは 3 か月齢マウスと比較して有意に低い値を示した。

IL-4



②短鎖脂肪酸受容体遺伝子の発現定量解析

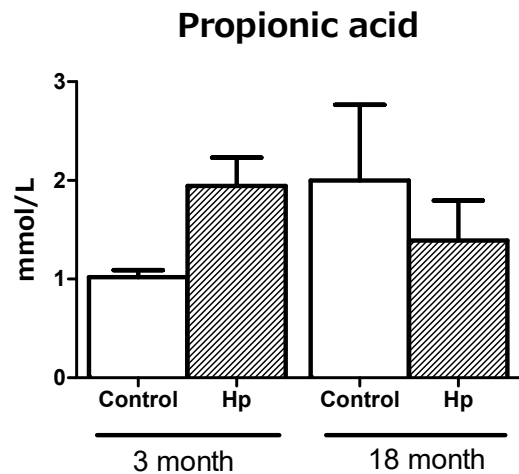
短鎖脂肪酸受容体である GPR41 の遺伝子発現は、3 ヶ月齢マウスにおいて Hp 感染後有意に上昇したが、18 ヶ月齢マウスでは低いレベルに留まった。GPR43 については、加齢による変化は認められなかった。



③盲腸便中の短鎖脂肪酸の分析

ガスクロマトグラフィを用いて盲腸便中の短鎖脂肪酸を測定した結果、酪酸についてはHp感染後の変化は認められなかった。酢酸についてはHp感染後に増加する傾向が認められたが、有意な差は認められなかった。プロピオン酸は酪酸と同様の傾向が見られた。また、いずれの短鎖脂肪酸も、3ヶ月齢非感染マウスと比較して18ヶ月齢非感染マウスにおいて値が高い傾向があった。

短鎖脂肪酸受容体は、リガンドである短鎖脂肪酸が増加することにより発現が増大することが知られている。しかし、老齢マウスにおいて短鎖脂肪酸量は減少しないことが確認されたため、18ヶ月齢マウスにおいてGPR41が減退するのは、短鎖脂肪酸量の減少によるものではないことが示唆された。GPR41は交感神経細胞に発現し、エネルギー代謝に関わるため、今後は神経系の解析も必要であると考えられる。また、短鎖脂肪酸の測定値は、18ヶ月マウスにおいて個体差が大きかったため、例数をさらに増やして検討する必要がある。



(3-2) 波及効果と発展性など

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。加齢期の2型免疫応答の減退との関連についてはほとんど解明されていないことから、今後は感染直後のTh2の分化や活性化の初期ステージに着目して解析を進めたいと考えている。また、本研究は栄養・食品関連の研究者とのネットワークにより短鎖脂肪酸分析が可能になった。今後新しい共同研究に発展が期待される。

[4] 成果資料
なし

