

## 加齢期の粘膜免疫の変化に關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)

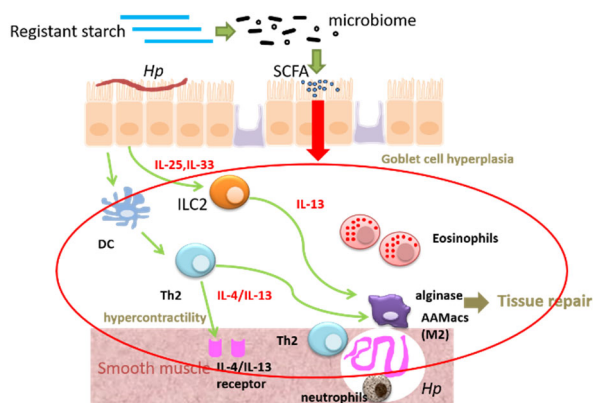
研究費：物件費 15 万円

### [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。我々は、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ある。本研究では、加齢マウスを用いて寄生虫感染モデルを作成し、難消化性炭水化物を投与することにより、Th2 免疫老化と短鎖脂肪酸の関与について明らかにすることを目的とした。

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】

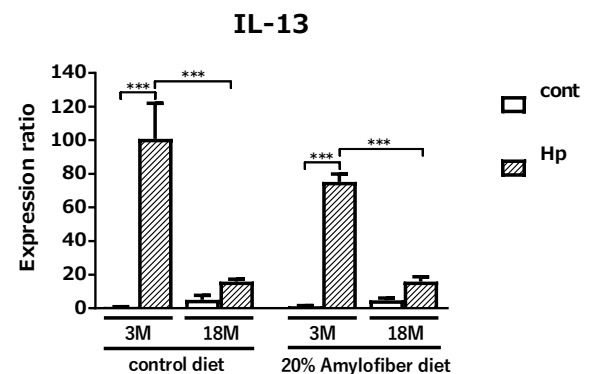
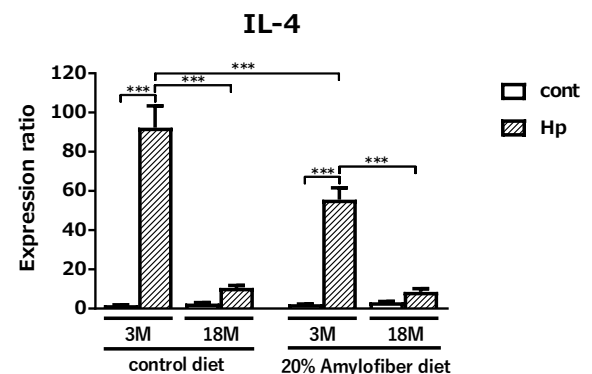
Balb/c 雌マウスの 3 ヶ月齢及び 18 ヶ月齢マウスを実験に供した。レジスタントスターチ (難消化性炭水化物: RS) を含んだ 20% アミロファイバー®SH 配合食を投与した。給餌開始から 2 週間後にマウスの消化管内寄生線虫 *Heligmosomoides polygyrus* (Hp) 200 匹を経口投与にて感染させ、1 週間後に小腸と盲腸便を採取した。小腸は HE 染色による病理解析を行った。同時に、2 型サイトカインおよび短鎖脂肪酸受容体についてリアルタイム PCR 法を用いて解析した。また、ガスクロマトグラフィーにより盲腸便中の短鎖脂肪酸量を分析した。

#### [3] 成果

##### (3-1) 研究成果

#### 【結果】

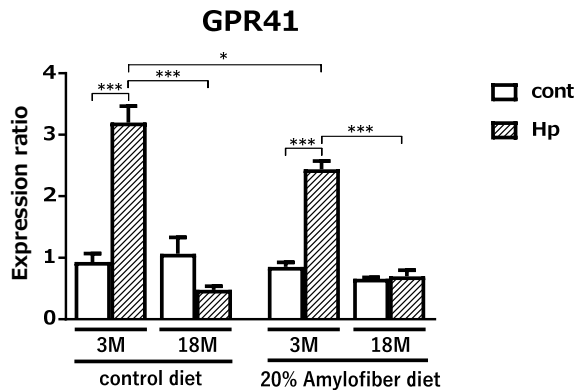
アミロファイバー®SH 配合食により、3 ヶ月齢の感染マウスでは Th2 サイトカイン遺伝子の発現が有意に減少した。18 ヶ月齢では、アミロファイバー®SH 配合食投与による差は認められなかった。



同様に、GPR41 の発現量も 3 ヶ月齢マウスにおいてアミロファイバー@SH 配合食群で有意に減少した。

[4] 成果資料

The effect of resistant starch for type2 immune responses in mice. Motoko MORIMOTO, 第 50 回 日本免疫学会、2021



ガスクロマトグラフィーによる短鎖脂肪酸量の測定においては、3 ヶ月齢の Hp 感染群において、酢酸、プロピオン酸が減少し、酪酸が増加していた。

また、小腸における TGF- $\beta$  と IL-10 の遺伝子発現を調べたところ、3 ヶ月齢の非感染マウスにおいてどちらの発現量もアミロファイバー@SH 配合食投与群で増加していた。

#### 【考察】

遺伝子発現定量解析によって、3 ヶ月齢の Hp 感染マウスでは、アミロファイバー@SH 配合食により Th2 免疫応答が抑制されることがわかった。18 ヶ月齢の Hp 感染マウスでは、遺伝子発現が非感染レベルにとどまり、アミロファイバー@SH 配合食による免疫応答の回復は認められなかった。短鎖脂肪酸分析により、3 ヶ月齢の Hp 感染マウスでは酪酸が増加した。酪酸は制御性 T 細胞 (Treg) を誘導することが報告されている。TGF- $\beta$  と IL-10 の遺伝子発現が増加していたことから、今後はさらに Treg の解析を行う必要があると考えられた。

#### 【まとめ】

アミロファイバー@SH 投与により 18 ヶ月齢マウスの Th2 免疫応答を回復させることはできなかった。しかし、短鎖脂肪酸の変化が Th2 免疫応答に影響する可能性が示唆された。今後は、様々な病態モデルを用いた短鎖脂肪酸の機能の解明と、フローサイトメトリー法や蛍光免疫染色法により、加齢期の Th2 免疫応答における Treg の詳細を確認することが重要であると考えられる。

#### (3-2) 波及効果と発展性など

難消化性炭水化物の効果については、まだ未解明な部分が多い。しかしヒトの健康食品として流通していることから、様々な病態モデルを用いてさらに解析すれば、健康寿命の延伸に資する可能性があると考えられる。