

食物繊維代謝物の酪酸によるHDAC阻害を介した大腸制御性T細胞の誘導

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2018-03-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 古澤, 之裕, 福田, 真嗣, 長谷, 耕二, 大野, 博司 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3289

食物繊維代謝物の酪酸による HDAC 阻害を介した大腸制御性 T 細胞の誘導

○古澤 之裕¹⁾、福田真嗣²⁾、長谷耕二³⁾、大野博司⁴⁾

富山県立大学工学部教養教育¹⁾、慶應義塾大学先端生命科学研究所²⁾
慶應義塾大学薬学部³⁾、理化学研究所統合生命医科学研究センター⁴⁾

【目的】腸管には 100 兆個にもおよぶ共生細菌が存在している。生体内において最大の免疫系である腸管免疫系は、共生細菌に対する過剰な免疫応答を起こさないよう巧みに制御されている。この免疫制御システムの破綻はクローン病など不可逆的な炎症性腸疾患の原因となる。そのため腸管には、制御性 T 細胞 (regulatory T cells: Treg) が数多く存在し、炎症やアレルギー反応の抑制に寄与している。クロストリジウム目細菌など一部共生細菌の定着は、腸管における Treg の分化や増殖を促すことが知られているが、その分子機構は不明であった。本研究では、共生細菌由来の代謝産物に着目し、Treg 誘導機構の解明を試みた。

【方法・結果】無菌マウスにクロストリジウム目細菌を定着させたノトバイオトマウスに、通常食および低繊維食を摂取させることで、腸内の代謝活性に変化を促した。通常食マウスでは低繊維食摂取マウスに比べて、大腸 Treg の割合が増加し、盲腸内の代謝産物が顕著に増加していた。これらの代謝産物のうち、短鎖脂肪酸の一つである酪酸は、*in vitro* において、ナイーブヘルパー T 細胞の Treg への分化を誘導した。酪酸をマウスに摂取させると、大腸局所での Treg の増加が観察され、実験的大腸炎の症状が緩和されることが判明した。酪酸はヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) に対する阻害活性を有している。ゲノムワイドな ChIP-Seq 解析の結果、酪酸は、Treg のマスター転写因子である *Foxp3* 遺伝子の調節領域において、ヒストンアセチル化を顕著に亢進させることが明らかとなった。さらに種々の薬剤を用いて、*in vitro* において酪酸の標的となる HDAC アイソザイムを阻害した所、酪酸と同様に Treg 分化が誘導された。

【結論】酪酸は、HDAC 阻害を介して未成熟なヘルパー T 細胞に *Foxp3* 発現を誘導することで、Treg 分化を誘導することが示唆された。以上の知見から、腸内共生細菌は酪酸を産生することで、ナイーブ T 細胞の遺伝子発現をエピジェネティックに調節することで、ヘルパー T 細胞の分化を調節し、結果的に腸管免疫系の恒常性維持に寄与することが明らかとなった。