

要 旨

大腸内腔に存在する腸内細菌叢は、必須アミノ酸、ビタミン、短鎖脂肪酸などの有用な代謝物を作り出す他、免疫系の成熟を促す (図 1) ¹。我々はこれまで腸内細菌が産生する酪酸はヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害作用を介して、制御性 T 細胞 (Treg) の分化を促進することを見出している ²。このように酪酸は Treg 細胞を誘導することで腸管局所の炎症応答を防ぎ、免疫恒常性の維持に寄与していることが示唆される ³。実際に、粘膜免疫系の調節異常により発症する炎症性腸疾患患者では、酪酸産生菌と便中酪酸濃度の低下が顕著に認められた。

近年、関節リウマチなどの自己免疫疾患患者において酪酸産生菌の低下が報告されていることから、酪酸は腸管外の自己免疫応答の制御にも関与している可能性が示唆される。そこで本研究では、実験的関節リウマチモデルを用いて酪酸の効果を検証した。実験的関節リウマチモデルとして、コラーゲン誘導性関節炎モデルを用いた。その結果、酪酸摂取群では対照群と比較して、関節炎の発症率の低下と病態スコアの軽減が顕著に認められた。酪酸による関節リウマチの発症抑制効果は、自己免疫抗体の産生抑制によるものと考えられた。コラーゲン投与後、腸管関連リンパ組織において胚中心反応の亢進が観察されるが、酪酸摂取群では胚中心 B 細胞が有意に減少していた。以上の知見より、酪酸は腸管局所の炎症応答のみならず、全身性の自己免疫応答の制御にも働くことが明らかとなった。

1. Lee, W.-J. & Hase, K. Gut microbiota-generated metabolites in animal health and disease. *Nat. Chem. Biol.* 10, 416–424 (2014).
2. Furusawa, Y. *et al.* Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 504, 446–450 (2013).
3. Obata, Y. *et al.* The epigenetic regulator Uhrf1 facilitates the proliferation and maturation of colonic regulatory T cells. *Nat Immunol* 15, 571–579 (2014).

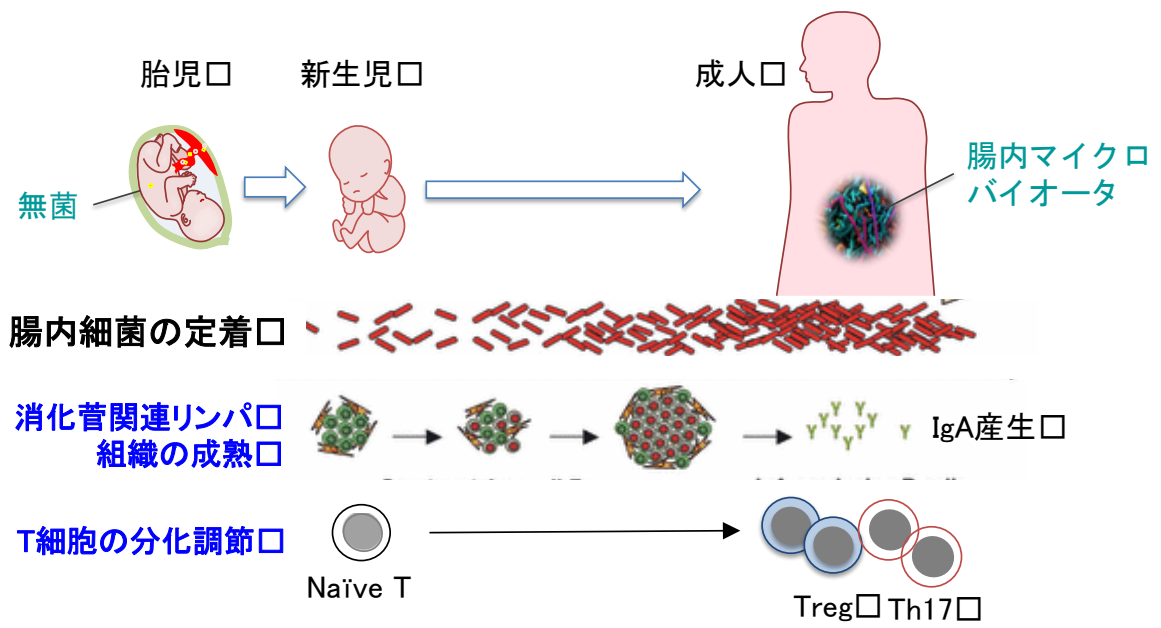


図1 マイクロバイオータの定着による免疫系の成熟