

## 短鎖および中鎖脂肪酸の腸管免疫修飾作用と安全性評価に 関する研究

研究代表者 長谷 耕二 東京大学医科学研究所

### 研究要旨

腸内発酵の推進を目的としたプレバイオティクスと各種免疫疾患との関連については、これまで安全性評価の観点から十分に検証されていない。本研究では、炎症アレルギー性疾患との関連から、短鎖・中鎖脂肪酸の安全性について、基礎的・臨床的研究を遂行する。その結果、短鎖脂肪酸は大腸炎モデルに対する炎症抑制効果を示す一方で、食物アレルギーモデルにおける下痢を悪化させることが示唆された。中鎖脂肪酸に関しては特に炎症アレルギーへの効果は観察されなかった。病態モデルマウスで認められた知見をヒトにおいても確認するために、炎症性腸疾患患者の糞便サンプルの収集を開始した。

### 分担研究者:

國澤純（独立行政法人医薬基盤研究所・プロジェクトリーダー）  
飯島英樹（大阪大学医学部・講師）

同様に、体に脂肪が付きにくいことで食用油としての消費が高まっている中鎖脂肪酸についても、そのほとんどが健康への影響が懸念されている飽和脂肪酸であることから、免疫学的安全性を検証する必要がある。

そこで本研究では、炎症アレルギー性疾患との関連から、短鎖・中鎖脂肪酸の安全性について、基礎的・臨床的研究を遂行する。

### A. 研究目的

近年、「お腹の調子を整える」効果を謳った特定保健用食品が数多く普及しているが、これらは腸内細菌の発酵能を利用して短鎖脂肪酸など代謝物の産生を促すプレバイオティクスが主体である。短鎖脂肪酸はこれまで生体への有効性が強調されてきた。一方、腸管には多くの免疫担当細胞が存在しており、食品との不適切な免疫学的相互作用は、アレルギーや炎症などの発症を引き起こすことが判明している。つまり、食事性成分や発酵代謝産物には、腸管免疫応答の方向性を左右することで、各種免疫疾患の発症につながる潜在的な危険性が予想される。しかしながら、腸内発酵の推進を目的としたプレバイオティクスと各種免疫疾患との関連については、これまで安全性評価の観点から十分に検証されていない。

### B. 研究方法

マウス大腸炎モデルとして、CD45RBhi細胞移入誘発性大腸炎モデルおよび卵白アルブミン誘発性下痢モデル（国澤分担報告書参照）を用いた。大腸炎モデルでは、野生型マウスの脾臓よりCD3+CD4+CD45RBhi細胞をフローサイトメーターにより単離し、これをRag1欠損マウスに尾静脈注射した。その直後より短鎖脂肪酸脂肪酸を餌に混ぜて投与を行った。細胞移入後6週間に亘り、体重を測定した。6週目に病理組織学的解析を行った。

ヒト試料のうち炎症性腸疾患患者（クローン病、潰瘍性大腸炎）および健康者（各々30例）由来の糞便および大腸剖検サンプルは、研究分担者である飯島が採取中である（飯島

分担研究書参照)  
(倫理面への対応)

実験動物使用にあたっては、独立行政法人国立大学実験動物施設協議会指針に基づき、東京大学医科学研究所動物実験委員会の管理下で実験を行う(機関承認 PM25-61)。ヒトサンプルを用いた解析については、サンプルの収集を行う大阪大学医学系研究科、NTT 東日本関東病院、解析を行う東京大学医科学研究所、いずれにおいても倫理申請を終え承認を得ている[承認番号: 13165 (大阪大学) 東総人医病企第 11-549 号 (NTT 東日本関東病院)、25-42-1122、および 21-36-1221(東大医科研)]

### C. 研究結果

#### 1) 炎症性腸疾患モデルにおける各種脂肪酸の影響

炎症性腸疾患では腸内細菌叢の異常がしばしば観察されることから、主要な腸内発酵代謝産物である短鎖脂肪酸(酢酸、プロピオン酸、酪酸)と病態との関わりが予想される。CD45RBhi 細胞移入により Rag1 欠損マウスに慢性大腸炎を誘導し(図 1)、本モデルマウスに短鎖脂肪酸を食餌に混ぜて投与した。短鎖脂肪酸の投与により、盲腸および糞便中の短鎖脂肪酸濃度が上昇することを確認した。

本モデルでは大腸炎に伴う体重減少や大腸粘膜組織の肥厚が観察されるが、酪酸摂取群では、これらの症状が有意に抑制された(図 2)。また制御性 T 細胞の割合が増加することが判明した。一方で、プロピオン酸や酢酸には大腸炎の抑制効果は認められなかった。これより、短鎖脂肪酸のうち酪酸は大腸炎に改善に有効であるとの結果が得られた。

#### 2) 食物アレルギーモデルにおける各種脂肪酸の影響

本結果については分担研究報告書(国澤)を参照

#### 3) 炎症性腸疾患患者糞便サンプルの取得

本結果については分担研究報告書(飯島)を参照

### D. 考察

今回、酪酸による大腸炎の抑制作用が確

認できた。酪酸は食物繊維の微生物発酵によって腸内で産生される。よって食物繊維含量が低く腸内発酵による酪酸産生が起こりにくい欧米型の食生活は炎症性腸疾患のリスクを高めると予想できる。今後、酪酸による炎症抑制メカニズムを調べるとともに、炎症性腸疾患患者と健常人から採取した糞便サンプルにおいて短鎖脂肪酸の濃度を測定する予定である。

### E. 結論

酪酸には大腸炎を抑制する生理作用があることが判明した。食品の安全性を考慮した場合には、腸内発酵を初めとする腸内環境への食品の影響を十分に考慮する必要がある。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, Nakanishi Y, Uetake C, Kato K, Kato T, Takahashi M, Fukuda NR, Murakami M, Miyauchi E, Hino S, Atarashi K, Onawa S, Fujimura Y, Lockett T, Clarke JM, Topping DL, Tomita M, Hori S, Ohara O, Morita T, Koseki H, Kikuchi J, Honda K, Hase K & Ohno H. Commensal microbe-derived butyrate induces colonic regulatory T cells. *Nature* 2013, **504**: 446-450, 2013.

#### 2. 学会発表

長谷耕二, 腸内発酵産物による粘膜免疫修飾作用, 第 67 回栄養食糧学会大会, 2013 年 5 月 24-25 日, 名古屋 (招待講演)

Koji Hase, Commensal microbiota shapes the gut immune system through epigenetic modifications. The 8<sup>th</sup> RCAI-JSI International Symposium on Immunology 2013 (招待講演)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

図1 大腸炎モデルマウスの作成

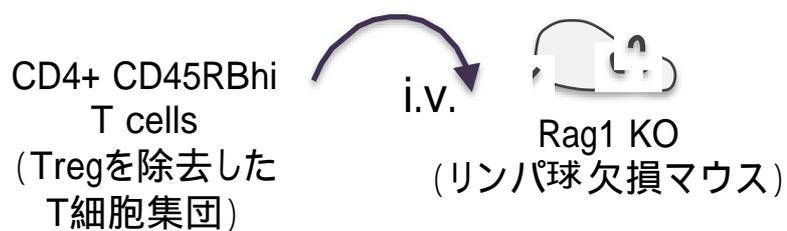


図2 大腸炎モデルにおける  
体重変化(%)

