



岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 5 年 9 月 7 日

岡 山 大 学

**腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸が樹状細胞の突起伸長を誘導し、
免疫応答を促進するメカニズムを解明！
～「腸活」の普及や新たな疾患予防・治療に期待～**

◆発表のポイント

- ・免疫機能が細菌やウイルスなどの異物に反応し、侵入を防いだり、攻撃しようとすることを免疫応答といいます。
- ・腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸が、細胞内のヒストン脱アセチル化酵素を阻害することで、樹状細胞の樹状突起の伸長を誘導することを発見しました。
- ・短鎖脂肪酸刺激による突起伸長によって、樹状細胞が細胞外の病原体を効率よく取り込み、免疫応答が促進されることが明らかになりました。
- ・本研究成果は今後、プロバイオティクスといった有益な細菌を活用した疾患予防や、樹状細胞の機能調節を標的とした新たな疾患治療や薬の開発につながることを期待されます。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の稲本拓歩大学院生（博士前期課程 2 年）、学術研究院医歯薬学域の古田和幸准教授、石川一也助教、垣内力教授らの研究グループは、短鎖脂肪酸が樹状細胞の樹状突起伸長を促進することで、免疫応答を促進することを発見、そのメカニズムを解明しました。

本研究成果は 8 月 30 日に欧州の科学雑誌「*The FEBS Journal*」のオンラインサイトに掲載されました。

樹状細胞は生体に侵入した病原体などの抗原を取り込み、免疫応答を誘導する役割を持ちます。腸管粘膜の樹状細胞は、腸管管腔の抗原を取り込むため、樹状突起を伸長させることが知られていましたが、どのような因子が突起の伸長を促進するのかは完全には明らかにされていませんでした。本研究では、短鎖脂肪酸が樹状突起伸長を誘導することを発見し、さらに、短鎖脂肪酸の樹状細胞への作用機序を明らかにしました。また、短鎖脂肪酸によって刺激を受けた樹状細胞は、病原体の取り込み機能とその病原体に対する免疫応答の活性化機能が上昇することを見出しました。

短鎖脂肪酸は腸内では腸内細菌が産生し、高濃度で存在することが知られています。本研究は腸内における樹状細胞の機能制御機構に新たな知見を与えるものと考えられます。



PRESS RELEASE

◆研究者からのひとこと

最初は短鎖脂肪酸が樹状細胞に与える影響について総合的に評価していく予定でしたが、まさかこんなに分かりやすい、劇的な変化が現れるとは思っていなかったのが非常に驚きました。今後はこの成果が、「腸活」やプロバイオティクスを用いた治療法の開発などに役立てられることを期待して研究を続けたいと考えています。実験に協力してくれた研究室メンバーや、論文作成において多大なご指導とご助言をいただいた先生方に深く感謝申し上げます。



稲本さん

■発表内容

<現状>

樹状細胞は病原細菌などを取り込み、T細胞に提示することで病原体の排除のための免疫応答を誘導する役割を持ちます。樹状細胞は全身に分布していますが、局在する周辺の因子によって、その性質が変化することが知られています。腸管粘膜に存在する樹状細胞は、腸管に病原性の細菌が侵入するとそれらを取り込み、免疫応答を誘導します。これまでに、腸管粘膜の樹状細胞が腸管上皮細胞を横断し、腸管腔へと樹状突起を伸長させることで病原体を取り込むことが報告されています。しかしながら、どのような因子が突起の伸長を促進するのかは完全には明らかになっていませんでした。

<研究成果の内容>

ヒトなどの生体内の腸管に存在する腸内細菌は、様々な成分を産生することで生体に影響を与えることが知られています。その中でも、プロピオン酸、酪酸、吉草酸といった短鎖脂肪酸は、腸内細菌が産生し腸管内に高濃度で存在します。本研究では、短鎖脂肪酸が樹状細胞の樹状突起の伸長を促進することを見出しました(図1)。また、突起伸長を誘導するメカニズムを解析し、短鎖脂肪酸によるヒストン脱アセチル化酵素の阻害が、樹状細胞のアクチン細胞骨格の再構成を促進し、形態変化を誘導することを明らかにしました。また、短鎖脂肪酸で刺激された樹状細胞では、細胞外からの病原体の取り込み機能、およびT細胞への抗原提示機能が亢進していたことから、短鎖脂肪酸による突起伸長の誘導は、腸管の樹状細胞による免疫応答を促進すると考えられました。

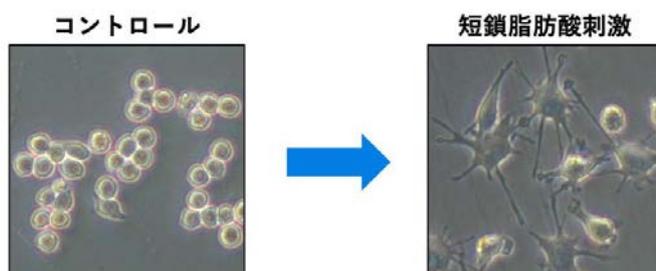


図1. 短鎖脂肪酸による樹状細胞の突起伸長誘導

<社会的な意義>

腸管などの生体に侵入した病原体が排除されるためには、樹状細胞が病原体を取り込み、免疫応答が活性化されることが重要です。本研究から、樹状細胞は腸管では、腸内細菌の産生する短鎖脂肪酸による刺激によって突起伸長を促進することで、免疫応答を活性化することが考えられます（図2）。本研究成果は今後、プロバイオティクスといった有益な細菌を活用した疾患予防や、樹状細胞の機能調節を標的とした新たな疾患治療や薬の開発につながることを期待されます。

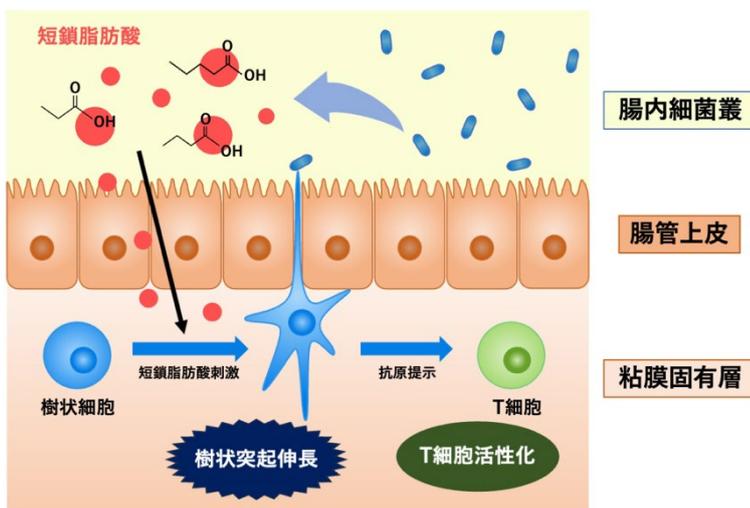


図2. 想定される短鎖脂肪酸の樹状細胞機能への作用

■論文情報

論文名：Short-chain fatty acids stimulate dendrite elongation in dendritic cells by inhibiting histone deacetylase

掲載紙：The FEBS Journal

著者：Takuho Inamoto, Kazuyuki Furuta*, Cheng Han, Mio Uneme, Tomonori Kano, Kazuya Ishikawa, Chikara Kaito

DOI：https://doi.org/10.1111/febs.16945

URL：https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/febs.16945

■研究資金

本研究は、科学研究費補助金（20K07030、23K06130、22H02869、22K19435）、武田科学振興財団などの支援を受けて実施しました。



＜お問い合わせ＞

岡山大学学術研究院医歯薬学域（薬学系）

准教授 古田 和幸

（電話番号）086-251-7962



岡山大学は持続可能な開発目標（SDGs）を支援しています。