

# 22H-pm06

## 腸内細菌代謝物による IgA クラススイッチの誘導とその生理的意義

○磯部 順哉<sup>1</sup>, 前田 晋太郎<sup>1</sup>, 尾畑 佑樹<sup>1</sup>, 飯塚 啓人<sup>1</sup>, 高橋 大輔<sup>1</sup>, 中村 有孝<sup>1</sup>, 金 倫基<sup>1</sup>, 長谷 耕二<sup>1</sup> (慶應大院薬)

【目的】腸内細菌由来の代謝物は腸管の免疫系細胞の機能や成熟に大きな影響を与えている。これまでに我々は、腸内代謝物である酪酸が大腸の IgA 産生細胞の分化を促すことを明らかにしてきた。本研究ではその作用メカニズムと生物学的意義の検証を行った。

【方法】酪酸化デンプンをマウスに混餌投与し、大腸内酪酸濃度を高めた後、2% デキストラン硫酸ナトリウムを飲水投与し大腸炎を誘導した。大腸炎に伴う腸内細菌の全身移行を培養法にて解析するとともに、免疫系細胞のフローサイトメトリー解析を行った。マウス脾臓またはヒト末梢血より調整した樹状細胞と B 細胞を共培養し、IgA 細胞分化誘導能を評価した。

【結果】酪酸化デンプン投与群（酪酸群）に大腸炎を誘導したところ、対照群と比べて大腸での IgA 産生が有意に高まり、肝臓や脾臓に移行する細菌数が減少した。さらに酪酸群の大腸では、樹状細胞における、レチノイン酸 (RA) 産生の指標であるアルデヒドデヒドロゲナーゼの活性の増加と、TGF- $\beta$  の活性化に関わる integrin  $\alpha V$  の発現が増加していた。そこで、酪酸処理したマウス由来の樹状細胞と B 細胞を共培養したところ、IgA へのクラススイッチが促進された。同様の IgA クラススイッチ促進作用はヒト末梢血由来細胞を用いた実験でも観察された。この作用は RA 受容体アゴニストおよび TGF- $\beta$  中和抗体を加えることで消失した。

【考察】酪酸は樹状細胞に作用して RA の産生と TGF- $\beta$  の活性化を促進することで IgA 産生細胞の分化を促進していることが判明した。酪酸によって産生された IgA は粘膜面のバリア機能を高め、炎症時における腸内細菌の全身移行を抑制すると考えられる。