

講演番号：2G41p09

講演日時、会場：3月27日 15:38～ G校舎41会場

食事脂質の腸内細菌代謝産物がM2型マクロファージの分化に及ぼす影響

Effects of gut microbial food lipid metabolites on differentiation of M2 macrophages.

○安岡 祐美子<sup>1</sup>、大植 隆司<sup>1,2</sup>、後藤 剛<sup>1,2</sup>、北村 苗穂子<sup>3</sup>、朴 時範<sup>4</sup>、岸野 重信<sup>3</sup>、小川 順<sup>2,3</sup>、高橋 信之<sup>1,2</sup>、河田 照雄<sup>1,2</sup> (1京大院農・食品生物、2京大・生理化学研究ユニット、3京大院農・応用生命、4京大院農・産業微生物)

○Yumiko Yasuoka<sup>1</sup>, Ryuji Ohue<sup>1,2</sup>, Tsuyoshi Goto<sup>1,2</sup>, Nahoko Kitamura<sup>3</sup>, Si-Bum Park<sup>4</sup>, Shigenobu Kishino<sup>3</sup>, Jun Ogawa<sup>2,3</sup>, Nobuyuki Takahashi<sup>1,2</sup>, Teruo Kawada<sup>1,2</sup> (1Div. Food Sci. Biotechnol., Grad. Sch. Agric., Kyoto Univ., 2Res. Unit Physiol. Chem., Kyoto Univ., 3Div. Appl. Life Sci., Grad. Sch. Agric., Kyoto Univ., 4Lab. Ind. Microbiol., Grad. Sch. Agric., Kyoto Univ.)

### 【背景・目的】

乳酸菌は、ヒトの乳児期から相利共生を営む身近な腸内細菌であるとともに、古来より発酵食品などに広く利用されてきた歴史的経緯から、生体調節機能を有した菌株および代謝産物の存在が多数報告されている。近年、腸内細菌の一種である乳酸菌 *Lactobacillus plantarum* AKU 1009a が食事脂質を代謝して産生する新規脂肪酸代謝物の存在が明らかになった。一般に、脂肪酸は、重要な免疫調節因子となり得ることが知られている。例えば、パルミチン酸などの飽和脂肪酸の作用により、マクロファージ(Macrophage: M $\phi$ )はM1型M $\phi$ へと分化し、慢性炎症部位における炎症悪化に関与することが提唱されている。また近年、オレイン酸やリノール酸などの不飽和脂肪酸は、M $\phi$ をM2型M $\phi$ 優位に極性シフトさせ、生体内における炎症の緩和に寄与することが報告されている。しかし、その詳細な分子機構は明らかにされていない。本研究では、肥満に伴う生活習慣病の病態基盤である慢性炎症の予防、改善を目的に、M $\phi$ あるいは単球からM2型M $\phi$ へと分化誘導を促進する食事脂質の乳酸菌代謝産物を探索するとともにその詳細な作用機序について検証した。

### 【方法・結果】

骨髄由来細胞をM $\phi$ へと分化させた後、IL-4存在下、リノール酸(LA)、 $\gamma$ -リノレン酸(GLA)、 $\alpha$ -リノレン酸(ALA)、またはLA、GLAおよびALA由来の乳酸菌代謝産物をそれぞれ共添加した。その結果、LA、GLA、ALAにおいて、IL-4単独の添加時に比べてM2型M $\phi$ への分化が促進された。加えて、ALA由来の乳酸菌代謝産物において、ALA以上にM2型M $\phi$ への分化を促進する傾向が認められた。一方、LA及びGLA由来の乳酸菌代謝産物では、M2型M $\phi$ への分化がLAやGLAと比べて同程度以下であった。続いて、ALA由来の乳酸菌代謝産物のM $\phi$ の分化初期における影響を検討するため、単球を用いて同様に調べた。その結果、ALA由来の乳酸菌代謝産物のうち、水酸化脂肪酸13-OH-c9,c15-18:2とオキソ脂肪酸13-oxo-c9,c15-18:2のみが、ALAを上回るM2型M $\phi$ への強い分化誘導促進能を有していた。以上の結果から、乳酸菌の代謝によって生じた多価不飽和脂肪酸の構造変化が、M2型M $\phi$ への分化促進に影響を及ぼすこと、単球とM $\phi$ においてその受容機構が異なることが示唆された。現在、M2型M $\phi$ への分化の詳細な分子機序を解明するため単球およびM $\phi$ における水酸化脂肪酸13-OH-c9,c15-18:2とオキソ脂肪酸13-oxo-c9,c15-18:2の受容機構のうちSTAT6、PPAR $\gamma$ の関与について検討している。

macrophage, gut bacterium, PPAR $\gamma$