

講演番号：3J07-10

質疑応答日時、会場：3月20日 13:30～ ミーティングルームJ

腸内細菌叢と宿主の共役的なポリアミン代謝は 大腸の上皮増殖とマクロファージ分化を調節する
Symbiotic polyamine metabolism regulates epithelial proliferation and macrophage differentiation in the colon

○中村 篤央^{1,2}、栗原 新³、松本 光晴²、長谷 耕二¹ (¹慶應大薬、²協同乳業、³近畿大生物理工)

○Atsuo Nakamura^{1,2}, Shin Kurihara³, Mitsuharu Matsumoto², Hase Koji¹ (¹Keio Univ., ²Kyodo Milk Industry Co. Ltd., ³Kindai Univ.)

ポリアミン（プトレッシン:PUT、スペルミジン:SPD、スペルミン）は、多様な生理機能を有し、細胞の健全性の維持に必須である。SPDは、真核生物の翻訳開始・伸長因子 eIF5A のハイプシン化と呼ばれる翻訳後修飾の基質としての役割も有する。腸内細菌叢由来ポリアミンは主要な外因性ポリアミンと考えられるが、宿主への取込みとその作用を直接的に証明した報告は無い。本研究では、PUT 合成酵素遺伝子を破壊した *E. coli* (SK930) および野生株 (WT) をそれぞれ単独定着させて大腸管腔内の PUT 濃度に差のあるノトバイオートマウスを作製し、腸内細菌叢由来 PUT の腸管上皮細胞およびマクロファージ(Mφ)に対する影響とその作用機序を検証した。

WT 群は SK930 群と比較し、大腸上皮細胞中のポリアミン濃度が有意に高く、大腸上皮細胞においては有意な増殖亢進が認められた。WT 群は SK930 群と比較し、大腸粘膜固有層中の抗炎症性 Mφ の比率が高く、炎症性 Mφ の比率が低かった。上皮バリア機能と Mφ が病態形成に関与する DSS 腸炎モデルでは、WT 群は SK930 群より高い抵抗性を示した。安定同位体を用いて大腸オルガノイドと骨髄由来 Mφ の PUT の取込みを検証した結果、両方で環境中 PUT の細胞内への取込みと SPD への変換が確認された。ポリアミン合成阻害剤およびハイプシン化阻害剤を用いた実験により、これらの作用は PUT から変換された SPD を介した eIF5A のハイプシン化が関与していることが確認された。本研究は、腸内細菌叢が産生した PUT（前駆体）が宿主細胞に吸収され、宿主の代謝系で生理活性物質 SPD へと変換されることで大腸上皮と腸管免疫系の健全性に寄与することを証明した。これは、腸内細菌叢の代謝系と宿主代謝系との連動 (symbiotic metabolism) による生理活性物質産生という新たな概念といえる。

Polyamines, such as putrescine and spermidine, are produced by the gut microbiota and regulate multiple biological processes. However, no direct evidence has shown that microbial polyamines are incorporated into host cells to regulate cellular responses. Colonization by wild-type, but not polyamine biosynthesis-deficient, *Escherichia coli* in germ-free mice raised intracellular polyamine levels in colonocytes, accelerating epithelial proliferation. Commensal bacterium-derived putrescine increased the abundance of anti-inflammatory macrophages in the colon. The bacterial polyamines ameliorated symptoms of DSS-induced colitis in mice. These effects mainly resulted from enhanced hypusination of eukaryotic translation initiation factor 5A.

This is the first study to directly observe that polyamines derived from gut microbiota regulate the host's physiological function by symbiotic metabolism between the commensals and the host.

gut microbiota, intestinal epithelial cell, macrophage

発表責任者：中村 篤央 (a-nakamura@meito.co.jp)