

**研究助成 2020 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科
<b>氏 名</b>	戸田 郷太郎
<b>研究テーマ</b>	摂食時の腸管免疫の正常応答による代謝恒常性の維持と肥満形成における意義の解明

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。  
（図表、写真などの貼付を含む）

【目的】免疫細胞は感染症における病原体などの異物だけでなく、栄養素など体外に存在する因子に対し細胞内シグナルを介して反応することができる、体外と体内の境界で機能を発揮する細胞集団である。そのため免疫細胞は正常時にも存在する因子に応答し、サイトカインなどを放出することにより恒常性へ影響を与えることができると考えられる。近年、正常時の免疫細胞の機能についても明らかにされつつあり、筆者らの過去の検討から食後に増強するインスリン、腸内細菌由来の LPS シグナルが免疫細胞で Akt-mTOR 依存的な応答を介した IL-10 の発現により食後の糖新生を抑制し、その正常応答は肥満したマウスでは障害されていると考えられた。このような免疫細胞の食後の正常反応が肥満時に破綻するメカニズムを明らかにすることにより、免疫の食事への正常反応を維持する治療や異常を検出するバイオマーカーの開発につながりうると考えられる。本研究は肥満・糖尿病の環境因子に着目した治療を、正常時の免疫細胞の機能を維持することにより行うことを目標におき、外界への腸管免疫の正常反応と肥満での変化を解析した。

【方法】食後に食物が流入する小腸で腸内細菌に最も近接する小腸パイエル板細胞の遺伝子発現を 1)bulk RNA-seq 2) 空間的 transcriptome 解析, 3) scRNA-seq により解析し、食後に活性化される因子を免疫細胞で siRNA を用いて knockdown することによりその機能を解析した。

【結果】小腸パイエル板で骨髄系細胞、リンパ系細胞で食後 NF- $\kappa$ B 関連遺伝子が活性化し、RT-PCR を用いた解析で肥満状態や腸内細菌を殺菌した状態では障害されていた。肥満に対し保護的と報告されている酪酸により I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白の Hsp70 依存的な分解が促進され、この経路は酪酸により抑制される Hdac1 を siRNA により knockdown することにより、酪酸を添加しない条件でも維持された。肥満状態では NF- $\kappa$ B の正常な活性化が障害されることにより免疫細胞の機能異常をきたすことから、HDAC の抑制などの方法により免疫細胞の正常機能を維持できる可能性について今後の検討を要する。



<b>2. 学会発表実績</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	<b>発表時期</b>	<b>発表学会名、発表者名、演題</b>
1	2022年3月	第42回日本肥満学会 戸田郷太郎, 他: 免疫細胞の環境への応答による代謝調節メカニズム
2	2022年1月	第24・25回日本病態栄養学会総会 戸田郷太郎, 他: 食後の免疫の正常応答による食後血糖調節における栄養の役割の検討
3	2021年4月	Asia-Oceania Conference on Obesity. Gotaro Toda: Immune regulation of metabolic processes through myeloid production
4	2021年3月	第41回日本肥満学会 戸田郷太郎, 他: 骨髄系細胞での IL-10 産生による代謝調節メカニズム
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	<b>投稿/発表時期</b>	<b>雑誌名、学会名等</b>
1		
2		
3		
4		