

2021年7月15日
株式会社ダイセル

酢酸の腸内免疫制御に関する研究成果が 科学雑誌「Nature」に掲載！

—大腸に酢酸を届ける当社独自の酢酸セルロースを使った、理化学研究所との共同研究成果—

株式会社ダイセル（本社：大阪市北区、代表取締役社長：小河義美）は、国立研究開発法人理化学研究所（埼玉県和光市）などと、腸内細菌の主要な代謝物である酢酸の免疫制御機構に関する共同研究を実施し、その成果が科学雑誌『Nature』オンライン版（7月14日付：日本時間7月15日）に掲載されましたことをお知らせいたします。また、同内容は『Nature』本誌（2021年7月22日号）に掲載予定です。

研究の概要は以下のとおりです。

【研究の背景】

私たちヒトの腸管には40兆にも及ぶ細菌が生息しており、それらは腸内細菌と呼ばれています。近年、腸内細菌が中枢神経や肥満・糖尿病などのさまざまな全身疾患に関与することが明らかとなり、腸内細菌の制御と疾患との関係に注目が集まっています。

免疫グロブリンは、体内に異物が侵入した時に抗体として働くタンパク質であり、「免疫グロブリンA（以下IgA）^{*1}」は腸内細菌を標的とする主要な免疫グロブリンのひとつです。しかしながら、IgAと腸内細菌の相互作用について明らかになっていませんでした。

近年の報告から、腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸等の代謝物が、腸管における免疫機能に大きな影響を与えていることが判明しつつあり、特に、ビフィズス菌等の有用菌が代謝物として産生する短鎖脂肪酸のひとつ・酢酸が、IgA分泌量を増加させる可能性が示唆されていました。

しかしながら、酢酸を産み出す有用菌自体を摂取しても通過菌として排泄され、人の大腸に定着することはほとんどない上に、酢酸を経口摂取した場合、人の小腸にて消化吸収されてしまい、大腸まで届きません。そこで当社は、人の胃や小腸でほとんど消化吸収されずに、大腸まで酢酸を届けられる食用素材として、これまで積み重ねた工業品としての酢酸セルロースの研究を活かし、食用を目指した水溶性酢酸セルロース（WSCA：Water Soluble Cellulose Acetate）の開発に至りました。

本研究グループは、当社が開発した水溶性酢酸セルロース・WSCAを、大腸内で特異的に酢酸を増加させる飼料成分として用い、酢酸によって誘導されるIgAが、大腸菌などの病原性片利共生細菌^{*2}に対して結合し、大腸表面の粘液層への侵入を阻止することを明らかにしました。

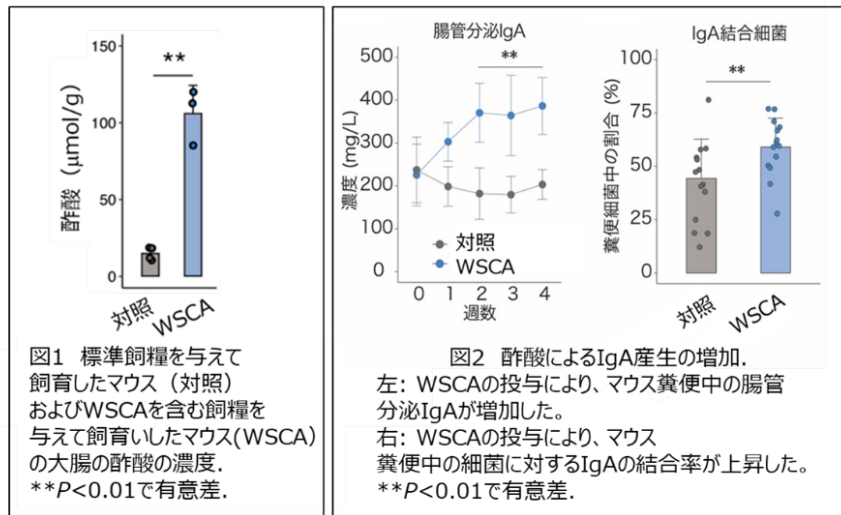
【研究の手法と成果（概略）】

■水溶性酢酸セルロース（WSCA）の役割

マウスを用いた実験により、水溶性酢酸セルロース・WSCAの経口摂取により、大腸内の酢酸を顕著に増加させることを明らかにしました（図1）。

■酢酸によるIgA産生の増加

WSCAを配合した飼料をマウスに投与し、大腸で酢酸の濃度を高めたところ、IgA産生細胞やIgA分泌量が増加すること、また、IgAの腸内細菌に対する結合率も増加していることが分かりました（図2）。一方、同様に他の短鎖脂肪酸であるプロピオン酸、酪酸の効果も調べましたが、IgAの量などに変化はありませんでした。



■酢酸によるIgA結合細菌パターンの変化

次に、IgAシーケンシング^{*3}を用いて、WSCA投与に伴う大腸内でのIgA結合細菌のパターン変化を調べました。その結果、コントロールマウスのIgAは*Bacteroidales*目など一般的な共生細菌に多く結合する一方、WSCA投与マウスのIgAは*Enterobacterales*目に属する大腸菌など病原性片利共生細菌に結合することが明らかになりました。

■WSCAのIgAに対する効果と機能

無菌マウスに大腸菌もしくは一般的な共生細菌をそれぞれ定着させたマウスで検討を行った結果、WSCAのIgAに対する効果は腸内細菌の菌体成分に依存的であり、特に病原性片利共生細菌の大腸菌に対してIgAを産生させることが分かりました。

さらに、IgAを産生できなくしたマウスではWSCAを投与しても、粘液層の腸内細菌組成は変化しなかったこと、緑色蛍光陽性大腸菌^{*4}を投与したマウスでは、WSCAにより増加したIgAは大腸菌に結合し、特に粘液層への侵入を阻止していることから、WSCAによって誘導される大腸内のIgAは粘液層における病原性片利共生細菌の定着・侵入を阻止することが明らかになりました。

■WSCAが特定の細菌に対してIgAを誘導する作用機序

IgA産生には、CD4陽性T細胞^{*5}のサポートを必要とする経路と必要としない経路の2種類がありますが、どちらの経路を介してWSCAが特定の細菌に対してIgAを誘導しているのかを明らかにする実験を行いました。その結果、酢酸と大腸菌の刺激によりIgA産生細胞が増加する一方、一般的な共生細菌である*Bacteroides thetaiotaomicron*との共刺激では増加させないことが分かりました。

次に、菌体成分の受容体を欠損するマウスを用いて、菌体成分によるCD4陽性T細胞に対する刺激のIgA産生への影響を検証しました。その結果、野生型マウス由来のCD4陽性T細胞を持つマウスで

は、WSCA投与によるIgA産生の増加および大腸菌反応性IgAの増加がありましたが、受容体欠損マウス由来のCD4陽性T細胞を持つマウスではIgA産生に差がありませんでした。

以上の結果から、酢酸は菌体成分とともにCD4陽性T細胞を刺激することで、T細胞依存的に大腸菌反応性のIgA産生を増加させることが明らかになりました

*1 免疫グロブリンA (IgA)

「腸内フローラ」には、宿主であるヒトに良い作用をする菌だけでなく、病原性片利共生菌など様々な菌が棲息していますが、どの腸内細菌も体内には入れないよう、腸内にはバリア機能が備わっています。本研究グループは、このバリア機能の内、「免疫グロブリンA (IgA)」という物質に着目し、腸内フローラへの影響を詳しく研究しました。

*2 病原性片利共生細菌

宿主と共生する細菌のうち、特定の環境下でのみ宿主に悪影響を与え得るもの。大腸菌などが挙げられます。

*3 IgAシーケンシング

蛍光色素でラベルしたIgAとの結合を調べることで、IgAに結合する細菌と結合していない細菌を判別できます。これらの細菌を、蛍光色素を解析できる機器で別個に回収し、次世代シーケンサーと呼ばれる高速・高感度なDNA分析装置を用いてそれぞれの腸内細菌叢を解析する手法です。

*4 緑色蛍光陽性大腸菌

オワンクラゲから同定された緑色蛍光タンパク質を発現する大腸菌で、この大腸菌をマウスに投与することで、腸管内での局在を画像的に解析し、定量することが可能になります。

*5 CD4陽性T細胞

CD4を発現するT細胞であり、一般的にヘルパーT細胞と呼ばれます。サイトカインを産生することでB細胞の活性化をサポートするほか、さまざまな免疫機能の活性化に関与しており、免疫司令塔として働きます。

本件に関し、理化学研究所、日本医療研究開発機構と共同でのリリースを発信しております。研究内容の詳細は、以下をご参照ください。

https://www.riken.jp/press/2021/20210715_1/

【今後の展望】

今回、水溶性酢酸セルロース「WSCA」により増加した大腸内の酢酸が、IgA産生を通じてマウスの腸内フローラに良い影響を与えることを明らかにしました。腸内フローラを通じた人々の健康増進にWSCAを応用できるよう、今後もさらなる研究を進め、人々のヘルスケア向上に役立つ製品開発に努めてまいります。

<本件に関するお問い合わせ先>

株式会社ダイセル ヘルスケアSBU 事業推進室 事業戦略グループ 担当：卯川、稲井田

TEL：03-6711-8213

Mail：healthcare_info@jp.daicel.com

<報道に関するお問合せ先>

株式会社ダイセル IR・広報室

TEL：03-6711-8121