

授乳期の短鎖脂肪酸が子の気管支喘息を改善する

—プロピオン酸—GPR41 経路を介した喘息抑制メカニズムの解明—

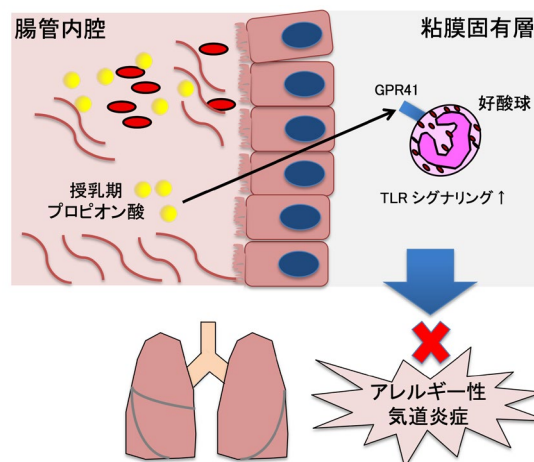
理化学研究所（理研）生命医科学研究センター粘膜システム研究チームの大野博司チームリーダー、伊藤崇訪問研究員（研究当時、現客員研究員）、千葉大学大学院医学研究院小児病態学の下条直樹教授（研究当時）らの共同研究グループは、授乳期の母マウスに短鎖脂肪酸^[1]の一種であるプロピオン酸を投与すると、子の気管支喘息^[2]の病態の一つであるアレルギー性気道炎症^[2]が抑制されることを発見しました。

本研究成果は、特定の腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸が腸管内のみならず、アレルギー疾患などの腸管外疾患に深く関与していることを示しており、今後、腸内細菌や短鎖脂肪酸をターゲットとした、気管支喘息を含めたアレルギー疾患に対する新しい治療法の開発に寄与すると期待できます。

腸内細菌や短鎖脂肪酸は、肥満や糖尿病などの代謝性疾患、炎症性腸疾患や大腸がんなどの消化器疾患などのさまざまな病態に深く関与しています。一方、アレルギー疾患に対する短鎖脂肪酸の働きは詳しく分かっていませんでした。

今回、共同研究グループは短鎖脂肪酸のプロピオン酸に着目し、授乳期にプロピオン酸を投与された母マウスの子では、Gタンパク質共役受容体^[3]のGPR41^[3]を介してアレルギー性気道炎症が抑制されること、ヒト出生コホート^[4]において気管支喘息を発症した小児では、生後1カ月の糞便中のプロピオン酸濃度が低下していたことを明らかにしました。

本研究は、科学雑誌『Gut Microbes』オンライン版（5月2日付）に掲載されました。



プロピオン酸-GPR41 経路を介したアレルギー性気道炎症の抑制

背景

気管支喘息は、ダニ、ペットの毛、真菌（カビ）などの異物に有害反応を示すアレルギー疾患の一種です。典型的な病態の一つに、気道（鼻や口から肺までの空気の通り道）に炎症が起きるアレルギー性気道炎症があります。世界で 3 億人以上が気管支喘息に苦しんでいると考えられており^{注 1)}、公衆衛生の観点から気管支喘息の病態を理解し、発症因子を明らかにすることが急務となっています。

出生前および授乳期の母親のライフスタイルは、子どもの腸内細菌叢^[5]に大きな影響を与えることが知られています。ヒトの大規模な疫学調査では、乳幼児期の腸内細菌叢の変化が気管支喘息をはじめとするアレルギー疾患の発症と相関しているという報告があります^{注 2)}。しかし、腸内細菌叢がアレルギー疾患の病態に働きかけるメカニズムの詳細は明らかではありませんでした。

近年、メタボローム解析^[6]の発展に伴い、短鎖脂肪酸をはじめとする微生物の代謝物が腸の恒常性を維持する宿主免疫応答に影響を与え、その制御異常が疾患につながるということが指摘されています。特に、短鎖脂肪酸の一種であるプロピオン酸はヒトを含む多くの動物の腸内における主要な微生物発酵代謝物であり、心肥大や線維化の予防、血管機能障害の抑制、大腸炎症の改善など、腸を越えて全身に多彩な健康増進効果を発揮していることが明らかになりつつあります。

以上の背景より、共同研究グループは腸内のプロピオン酸に注目することで、気管支喘息をはじめとしたアレルギー疾患と腸内細菌叢を結ぶ新しいメカニズムが解明できるのではないかと考えました。

注 1) Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2015 Jan;16(1):45-56.

注 2) Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol.* 2017 Sep 19;18(10):1076-1083.

研究手法と成果

共同研究グループはまず、授乳期における母マウスのプロピオン酸摂取が子マウスのアレルギー性気道炎症にどのように寄与するのか調べました。マウスに 3 種類の短鎖脂肪酸（酢酸、プロピオン酸、酪酸）をそれぞれ含む飲料水、または対照（コントロール）となる通常飲料水のどれかを自由摂取できる環境を作りました。そして、妊娠中の雌マウスに通常飲料水を摂取させ、そのマウスが出産し母になったら、子マウスに授乳する期間（授乳期）は上記の 4 種類の飲料水のうち 1 種類のみを摂取させました。3 週齢となった離乳時の子マウスと母マウスには通常飲料水を摂取させ、6 週齢で子マウスにチリダニを気管内に投与しました。

その結果、プロピオン酸飲料水を投与した母マウスの子では、他の群のマウスの子と比較して、気管支肺胞洗浄液（気管支や肺胞から採取した液体）中の炎症性免疫細胞である好酸球^[7]と CD4 陽性 T 細胞^[7]の割合が低下したことが分かりました（図 1）。これらの結果から、授乳期の母マウスにプロピオン酸を投与することで、子マウスのアレルギー性気道炎症が抑制されることが示唆されまし

た。

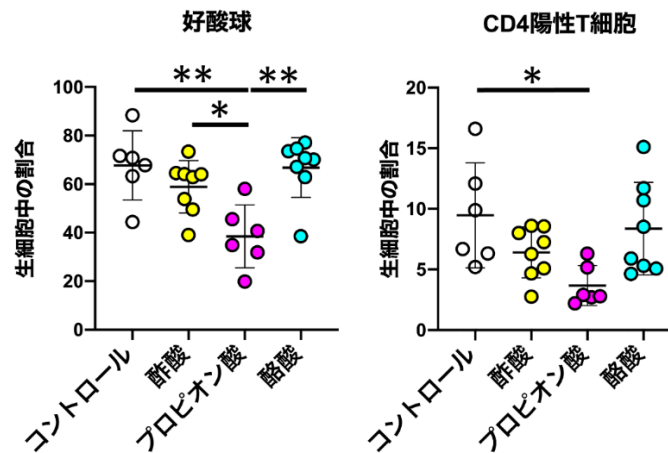


図1 授乳期プロピオン酸投与によるアレルギー性気道炎症の抑制

授乳期の母マウスにプロピオン酸を投与した群では、子マウスの気管支肺胞洗浄液中における好酸球とCD4陽性T細胞の割合が低下した。 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 。

プロピオン酸を含む短鎖脂肪酸は、免疫細胞に発現するGタンパク質共役受容体のGPR41およびGPR43^[3]を介して健康増進効果の一部を発揮することが知られており、腸内の恒常性維持に重要な役割を担っています。そこで、プロピオン酸を介したチリダニが誘発するアレルギー性気道炎症の発症抑制において、GPR41およびGPR43がどのように関与しているかを調べました。

野生型母マウス、*Gpr41*欠損母マウス、*Gpr43*欠損母マウスを、プロピオン酸摂取群と対照群に分け、子マウスの気管支喘息の発症について調べました。*Gpr43*欠損母マウスでは、野生型母マウスと同様にプロピオン酸摂取により子マウスの気管支肺胞洗浄液中の好酸球の割合が低下し、アレルギー性気道炎症が抑制されました(図2中・右)。一方注目すべきことに、*Gpr41*欠損母マウスでは、プロピオン酸を摂取したにもかかわらず、子マウスの気管支肺胞洗浄液中の好酸球の割合が野生型母マウスと同等でした(図2左)。これらの結果は、GPR43ではなくGPR41がプロピオン酸受容体として働き、アレルギー性気道炎症からマウスを保護することを示しています。

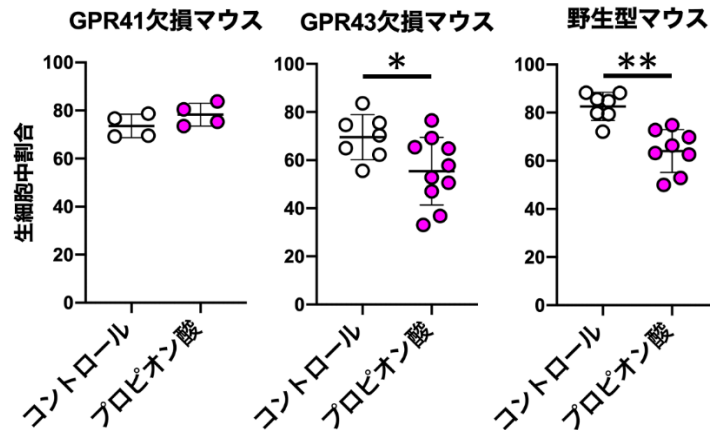


図2 各母マウスにおける子マウスの気管支肺胞洗浄液中の好酸球の割合

Gpr41 欠損母マウスは、プロピオン酸を摂取しても子マウスの気管支肺胞洗浄液中の好酸球の割合がコントロール（野生型）と同等であり、アレルギー性気道炎症が起きていた。一方、*Gpr43* 欠損母マウスでは、野生型母マウスと同様にプロピオン酸摂取により子マウスの好酸球の割合が低下し、アレルギー性気道炎症が抑制された。 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 。

次に、GRP41 を発現している細胞を同定するために、野生型マウスの小腸から各種免疫細胞を単離し、定量的 PCR 解析^[8]による *Gpr41* の mRNA 発現解析を行いました。その結果、*Gpr41* の mRNA は好酸球に強く発現していることが分かり（図 3 左）、GPR41 を発現する好酸球が、摂取したプロピオン酸の主な標的である可能性が考えられました。

そこで、腸内好酸球の包括的な遺伝子スクリーニングを行うために、プロピオン酸またはコントロール水を与えた母マウスの子から単離した小腸好酸球について、RNA シーケンス解析^[9]および GO 解析^[10]を行いました。その結果、プロピオン酸投与群で発現が上昇した遺伝子のうち、GO 解析では Toll 様受容体 (TLR) シグナリング経路^[11]に属する遺伝子のスコアが最も上位となりました（図 3 右）。これらの結果から、プロピオン酸は腸内好酸球の TLR に働きかけ、GPR41 を介して肺の好酸球にも影響を与える可能性が示されました。

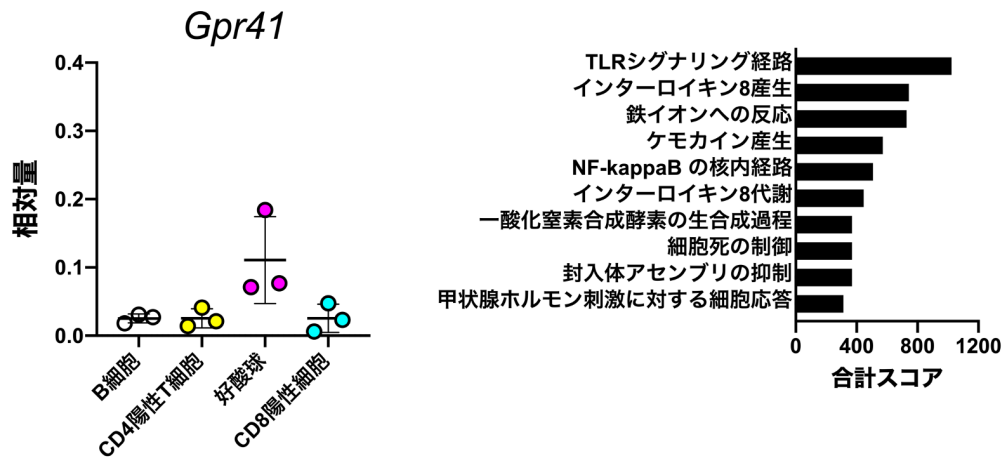


図3 GPR41 発現細胞としての好酸球同定と好酸球に影響を与える遺伝子の可能性

- (左) *Gpr41* の mRNA は、好酸球に強く発現していた。
- (右) プロピオン酸投与群で発現が上昇した遺伝子による GO 解析では、TLR シグナリング経路に属する遺伝子のスコアが最も上位となった。

最後に、ヒト出生コホートにおいて糞便中メタボローム解析および 16S rRNA 菌叢解析^[12]を行い、プロピオン酸と子の気管支喘息発症の関連を調べました。この出生コホートでは、アレルギー疾患の既往歴がある妊婦を募集し、生まれた赤ちゃん・子どもから経時的に糞便サンプルを採取しました。そして 5 歳時において小児科医による臨床診断に基づき、気管支喘息発症群 (23 人) と気管支喘息非発症群 (181 人) に分けました。

両群の糞便について、ガスクロマトグラフィー質量分析計^[13]を用いたメタボローム解析を実施しました。その結果、生後 1 カ月の糞便中では気管支喘息発症群のプロピオン酸濃度が低下していました (図 4 左)。さらに 16S rRNA 菌叢解析を行い、生後 1 カ月における糞便中のプロピオン酸濃度と主要 30 属の腸内細菌の相対量の相関解析^[14]を行ったところ、*Varibaculum* 属、*Bifidobacterium* 属、*Parabacteroides* 属が糞便中プロピオン酸濃度と有意な正の相関を示しました (図 4 右)。以上の結果より、これらの 3 属が糞便中プロピオン酸の生成に関与している可能性が考えられました。

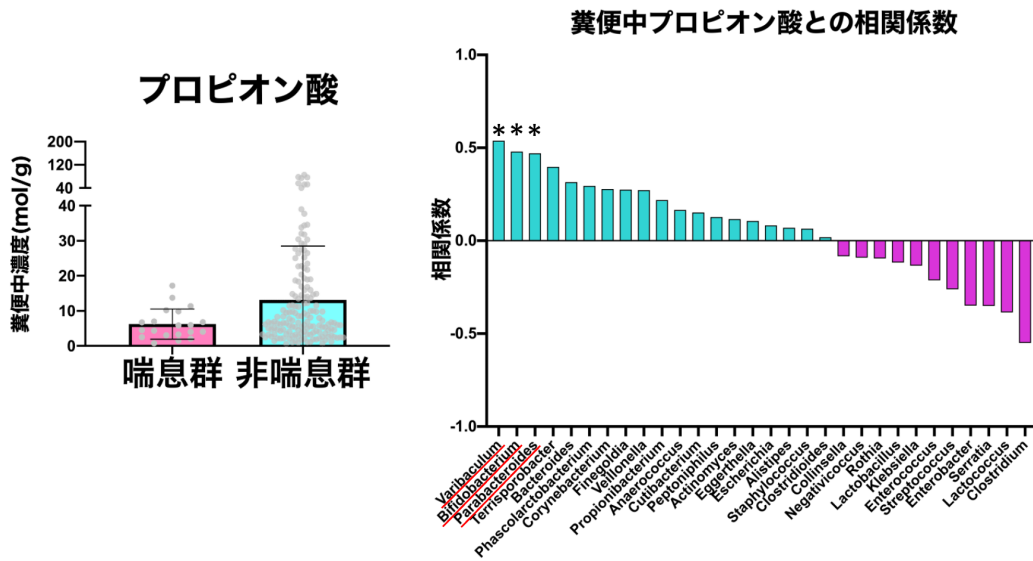


図4 ヒト出生コホートにおける糞便中メタボローム解析（左）と 16S rRNA 菌叢を用いた相関解析（右）

（左）気管支喘息を発症した小児では、生後1カ月時の糞便中のプロピオン酸濃度が低下していた。
 （右）*Varibaculum* 属、*Bifidobacterium* 属、*Parabacteroides* 属の3属が、糞便中プロピオン酸濃度と有意に正の相関を示した。* $p < 0.05$ 。

今後の期待

本研究では、短鎖脂肪酸の一種であるプロピオン酸の授乳期母マウスへの投与が子のアレルギー性気道炎症を抑制することを発見しました。この成果は、特定の腸内細菌が産生することが知られている短鎖脂肪酸が腸管内のみならず、アレルギー疾患などの腸管外疾患に深く関与していることを示しており、今後、腸内細菌や短鎖脂肪酸をターゲットとした、気管支喘息を含めたアレルギー疾患に対する新しい治療法の開発に貢献すると期待できます。

また、気管支喘息に関しては、周産期の母親のライフスタイルと子どもの疾患発症の関連について大規模なコホートが報告されています^{注2)}。今後、母親の周産期のライフスタイルを考慮することで、生まれてくる子どもの気管支喘息を予防できる可能性が考えられます。

論文情報

<タイトル>

The propionate-GPR41 axis in infancy protects from subsequent bronchial asthma onset

<著者名>

Takashi Ito, Yumiko Nakanishi, Ryohei Shibata, Noriko Sato, Toshi Jinnohara, Sayo Suzuki, Wataru Suda, Masahira Hattori, Ikuo Kimura, Taiji Nakano, Fumiya Yamaide, Naoki Shimojo, and Hiroshi Ohno

<雑誌>

Gut Microbes

<DOI>

[10.1080/19490976.2023.2206507](https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2206507)
補足説明
[1] 短鎖脂肪酸

主に腸内細菌が食物繊維を分解する際に産生される栄養素の一種で、直鎖の炭素鎖が短い脂肪酸のことを指す。主な代表例としては、酢酸、プロピオン酸、酪酸などがある。腸管内では、主に腸内細菌による発酵作用によって産生される。

[2] 気管支喘息、アレルギー性気道炎症

気管支喘息はダニ、花粉、真菌などのアレルギー物質（アレルゲン）が原因で、気管や肺の炎症を起こし、喘鳴、咳、息苦しさなどの症状が現れる病気である。発症予防にはステロイドの吸入や気管支拡張薬などが使われている。典型的な病態の一つに、気道（鼻や口から肺までの空気の通り道）に炎症が起きるアレルギー性気道炎症がある。

[3] G タンパク質共役受容体、GPR41、GPR43

G タンパク質共役受容体は細胞膜上に存在するタンパク質の一種で、細胞外シグナルを細胞内に伝達する役割を担う。GPR41 や GPR43 は G タンパク質共役受容体の一種で、主に短鎖脂肪酸を感知し、体内の代謝や免疫応答を制御する役割を持つ。GPR41 や GPR43 はさまざまな細胞に存在し、健康維持や疾患予防に重要な役割を果たす。

[4] ヒト出生コホート

ある期間内に生まれた人々を集めたコホート（集団）を対象に、長期的に健康や疾患、生活習慣、環境などの要因を追跡調査する研究。さまざまな疾患や健康問題について、リスクファクターの把握や治療効果の評価などに役立つ。

[5] 腸内細菌叢

ヒトの腸管内には約 100 兆個もの細菌が存在していることが知られ、腸内細菌叢と呼ばれる。これらの細菌は、食物繊維や糖質などを分解して栄養素を生成したり、免疫システムを調節したりする。また、腸内細菌叢は健康維持や疾患予防にも重要な影響を与えることが知られており、注目を集めている。

[6] メタボローム解析

体内で起こる代謝反応によって生成される代謝物質の種類や量を分析する解析方法の一種。さまざまな生体試料から、数千から数万種類以上の代謝物質を同定・測定でき、疾患の診断や予防、薬剤開発などに応用されている。

[7] 好酸球、CD4 陽性 T 細胞

いずれも免疫細胞の一種であり、好酸球はアレルギーや寄生虫感染などの炎症性疾患に関与し、CD4 陽性 T 細胞は細胞傷害を引き起こす細胞や抗体を産生する B 細胞の働きを調節する。いずれもアレルギー性気道炎症の気管支肺胞洗浄液や肺では増加す

るため、病勢の指標となる。

[8] 定量的 PCR 解析

DNA や mRNA の量を定量的に測定する技術であり、検体中の特定の遺伝子配列を増幅させ、その量を測定することで、微量な遺伝子の存在や増殖を検出できる。

[9] RNA シーケンス解析

RNA の塩基配列を決定し、その情報から RNA の機能や発現量を評価する技術。RNA シーケンス解析を行うことで、転写物の種類や量、変異、翻訳機構などの評価が可能になる。

[10] GO 解析

遺伝子の機能を分類するための統一的分類体系である Gene Ontology (遺伝子オントロジー) を利用し、遺伝子の機能や関与する生物学的プロセスを評価する方法。GO 解析は、遺伝子の機能や生物学的意義を解明する上で重要なツールであり、膨大な量の遺伝子情報から機能的に関連する遺伝子を抽出し、生物学的な解釈を行うことができる。

[11] Toll 様受容体 (TLR) シグナリング経路

免疫細胞表面に存在する Toll 様受容体が、外来の細菌やウイルスなどの病原体を認識することで、免疫応答を引き起こす経路。免疫応答に重要な役割を果たし、病原体に対する免疫反応や炎症反応などに関与する。TLR は Toll Like Receptor の略。

[12] 16S rRNA 菌叢解析

微生物の DNA 中に共通して存在する 16S rRNA 遺伝子を解析することで、微生物の種類や量、多様性などを評価する技術。環境中の微生物種の同定や、病原菌の診断、腸内細菌叢の解析などに広く使われている。

[13] ガスクロマトグラフィー質量分析計

化学物質の分析に用いられる装置。目的化合物をガス相に蒸発させ、ガスクロマトグラフィーで分離し、その後質量分析計で分離した化合物の分子量を測定し、構造解析を行う。医薬品開発や環境分析、食品検査などに幅広く用いられている。

[14] 相関解析

二つ以上の変数の間にある関係性を調べるための統計分析手法。二つの変数の間ほどの程度関連があるかを表す相関係数を算出し、正の相関 (両変数が共に増加する)、負の相関 (片方の変数が増加すると、もう片方が減少する)、無相関 (どちらの変数も関連しない) などを評価する。

共同研究グループ

理化学研究所 生命医科学研究センター

粘膜システム研究チーム

チームリーダー

大野博司

(オオノ・ヒロシ)

訪問研究員 (研究当時、現 客員研究員)

研究員	伊藤 崇	(イトウ・タカシ)
客員研究員	中西裕美子	(ナカニシ・ユミコ)
研修生 (研究当時)	柴田涼平	(シバタ・リョウヘイ)
テクニカルスタッフ I (研究当時、現 サイトカイン制御研究チーム訪問研究員)	佐藤法子	(サトウ・ノリコ)
	陣野原 俊	(ジンノハラ・トシ)
テクニカルスタッフ II	鈴木小夜	(スズキ・サヨ)
マイクロバイオーム研究チーム		
チームリーダー (研究当時、現 客員主管研究員)	服部正平	(ハットリ・マサヒラ)
副チームリーダー	須田 亙	(スダ・ワタル)
京都大学大学院 生命科学研究科 生体システム学分野		
教授	木村郁夫	(キムラ・イクオ)
千葉大学大学院 医学研究院 小児病態学		
教授 (研究当時)	下条直樹	(シモジョウ・ナオキ)
助教 (研究当時)	山出史也	(ヤマイデ・フミヤ)
助教	中野泰至	(ナカノ・タイジ)

研究支援

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) 若手研究「アレルギー性気道炎症における授乳期短鎖脂肪酸の機能解析 (研究代表者: 伊藤崇)」、日本医療研究開発機構 (AMED) 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 (免疫アレルギー疾患実用化研究分野)「アレルギー疾患の発症・病態に関わる皮膚・腸管の細菌・真菌叢の解析 (研究代表者: 下条直樹)」、同革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST)「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出 (研究開発総括: 清水孝雄)」の「オミクス解析に基づくアレルギー発症機構の理解と制御基盤の構築 (研究開発代表者: 大野博司)」による助成を受けて行われました。

発表者・機関窓口

<発表者> ※研究内容については発表者にお問い合わせください。

理化学研究所 生命医科学研究センター 粘膜システム研究チーム

チームリーダー

大野博司 (オオノ・ヒロシ)

訪問研究員 (研究当時、現 客員研究員)

伊藤 崇 (イトウ・タカシ)



大野博司



伊藤 崇



千葉大学大学院 医学研究院 小児病態学
教授（研究当時）

下条直樹（シモジョウ・ナオキ）

<機関窓口>

理化学研究所 広報室 報道担当
Tel: 050-3495-0247
Email: ex-press [at] ml.riken.jp

千葉大学 広報室
Tel: 043-290-2018
Email: koho-press [at] chiba-u.jp

※上記の[at]は@に置き換えてください。