

**【目的】** 免疫系は感染症における病原体だけでなく、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、サイトカインなどの因子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。肥満の病態形成でも免疫機能の一つである炎症が病態を促進していることは多くの報告から明らかになっている。一方で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 のシグナルが免疫細胞での Akt-mTOR 依存的な応答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た。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、外界への腸内環境、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を 1 細胞レベルで解析し、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-κB 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。肥満に対し保護と報告されている酪酸により IκBα 蛋白の Hsp70 依存的な分解が促進された。肥満状態では NF-κB 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可能性があると考えられた。

腸内細菌叢、免疫の正常代謝、肥満の病態への影響と、本研究の目標

