

免疫細胞の運命を決定する遺伝子発現制御 ～転写因子の機能と、食品・腸内細菌由来成分の作用

東京理科大学 先進工学部 生命システム工学科 教授 ^{にしやま} 西山 ^{ちはる} 千春

■ 免疫細胞の成り立ちと遺伝子発現制御

免疫は、私たちの体に侵入した病原体や体内で発生した腫瘍を異物（抗原）と認識して排除する防御システムです。血管やリンパ管を通して体内を循環する白血球たちが主な実働部隊ですが、その仕事は専門性が高く、【図 1】に示す通り、異物を貪食する好中球やマクロファージ、抗体を作る B 細胞、その B 細胞を助けるヘルパー T 細胞、ウイルスに感染した宿主細胞を殺傷する細胞傷害性 T 細胞、そして、T 細胞へ抗原情報を伝える樹状細胞といった具合に、明確な役割分担がなされています。その細胞たちの活躍は、しばしば擬人化して語られるほど個性豊かです。

このような多様な免疫細胞は、共通の造血系幹細胞から分化・成熟します。骨髄で発生した多分化能をもつ幹細胞が、特定の機能に特化した免疫担当細胞へと分化していく過程は、共通前駆細胞を経て段階的に進みます。例えば、多能性造血幹細胞から少し分化が進んだ状態である共通骨髄系前駆細胞が存在しますが、この前駆細胞は、好中球・好酸球・好塩基球といった顆粒球系の細胞やマクロファージ・樹状細胞といった単球系細胞に分化する能力を引き続き持ちながらも、リンパ球系への可能性は失っています。共通前駆細胞

が、顆粒球系へ向かうのか、単球系へ向かうのか、はたまた巨核球・赤血球系へと分化していくのか、その運命は、必要な遺伝子を正確に発現させる転写調節機構によって厳密に制御され、導かれていきます。

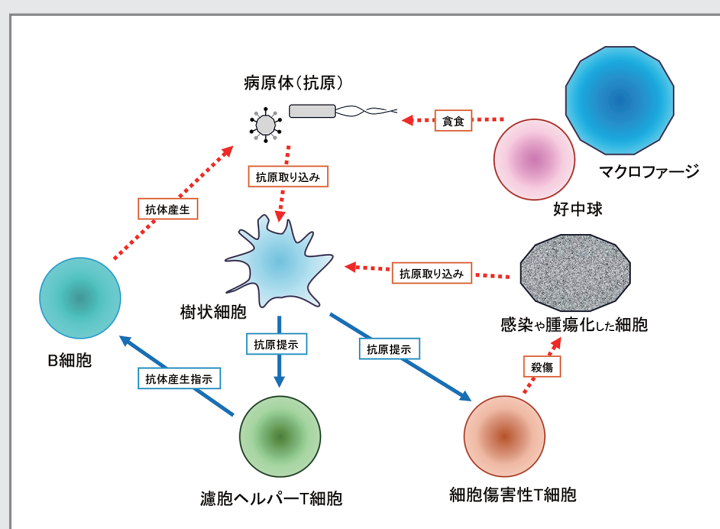
■ 遺伝子発現を制御する転写調節因子

転写とは、染色体 DNA の配列情報を mRNA に写し取っていく反応を指します。mRNA はプロ mRNA からイントロンに相当する配列が切り取られエクソン部分が繋ぎ合わされて成熟 mRNA となり、mRNA 上の開始コドンを目印にアミノ酸配列へと翻訳されることにより、タンパク質が合成されていきます【図 2】。

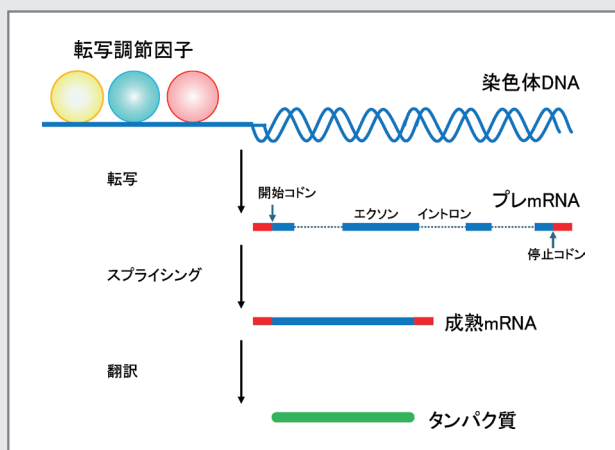
転写は、個々の遺伝子の転写開始点付近に RNA ポリメラーゼが結合することによって開始され、DNA を鋳型とした RNA 伸長反応によって進行します。この反応開始をコントロールする重要な因子群が、転写調節因子（または転写因子）です。転写因子は、DNA 結合ドメインと転写活性化ドメインをもち、塩基配列特異的に DNA に結合し、複合体を形成する複数の核内タンパク質と共に、転写反応を活性化させます。

1 種類の造血系幹細胞が、好中球や T 細胞など、目的の細胞に正確に分化していくためには転写因子群の厳密な連携作業が必要で、転写因子の機能に異常が生じると、貧血や白血病などの発症に至ります。

転写因子が細胞の運命を握っていることを証明し、かつ、それを利用して新しい細胞を生み出した研究が、2012 年にノーベル医学・生理学賞を受賞しています。この研究では、細胞の分化を進めるのとは反対に、分化した細胞を幹細胞へと巻き戻すことに転写因子を利用しています。京都大学・教授の山中伸弥博士は、幹細胞が特異的に発現している転写因子を 20 種類以上選抜して強制的に発現させる実験系を用い、一旦分化し終えた体細胞を幹細胞へと初期化させることが可能な転写因子の組合せを見つけ、iPS 細胞の開発に成功したのです。



【図 1】 免疫細胞の役割と機能
青矢印は免疫細胞間のはたらき、赤点線は異物に対する免疫細胞の作用。



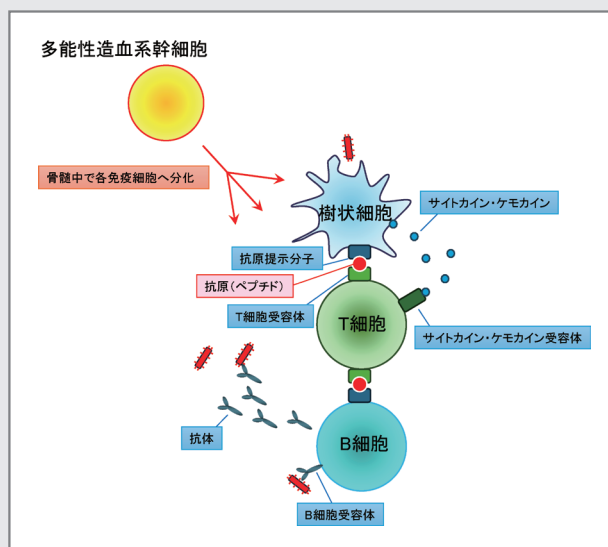
【図2】遺伝子発現の流れ

転写反応により染色体DNAからプレ mRNA へ、スプライシングによりプレ mRNA から成熟 mRNA へ、翻訳により mRNA からタンパク質へと合成が進む。転写因子は、染色体DNAへ直接結合して、転写を活性化する。

遺伝子発現は、完成した細胞がはたらく場面でも重要です。免疫系の細胞たちが、連携して生体防御を行う際には、細胞表面上のタンパク質分子同士を接着させたり、分泌タンパク質を放出したりといった手段を使って、情報を伝えます。すなわち、樹状細胞が抗原を提示する際に細胞表面に発現させる複合体分子や、その情報を受け取るT細胞の受容体、B細胞が産生する抗体、細胞から分泌されて周辺の白血球を呼び寄せたり活性化させたりするケモカイン・サイトカインとそれらの受容体は、いずれもタンパク質分子であり、その発現のタイミングや量は、主として転写反応によってコントロールされています【図3】。

■ 遺伝子発現を制御するエピジェネティック調節

遺伝子発現のON/OFFには、染色体側の状態も影響します。染色体DNAは、ヒストンと呼ばれるタンパク質複合体に巻き付いてコンパクトに核内に収容されていますが、遺伝子発現の際には、この巻き付きが緩むことによって転写因子がDNAにアクセスしやすくなります。このような調節法の一つがヒストンのアセチル化・脱アセチル化反応です。負電荷のDNAとヒストン表面の塩基性アミノ酸が静電的に引き合っている状態では転写が不活性化しています。一方、ヒストンの塩基性アミノ酸であるLys残基がアセチル化修飾を受けると、巻き付いていたDNAが弛緩し、転写活性化状態になります。この反応は酵素によって触媒され、Lys残基にアセチル基を付加する酵素と、アセチル基を外す酵素のバランスで調節され、このような調節をエピジェネティック制御と呼びます。



【図3】免疫細胞の分化やはたらきをコントロールする転写調節
転写調節因子は、幹細胞から免疫細胞への分化や、免疫細胞の機能に必要なタンパク質分子を作り出す際に、適切な遺伝子発現を誘導する。

DNA塩基配列が生まれながらの遺伝情報であるのに対し、エピジェネティック修飾は細胞が置かれている環境等によって変化する後天的な事象です。ヒストンはアセチル化以外にもメチル化やリン酸化などの調節を受け、DNA側がメチル化する修飾も転写調節に重要なエピジェネティック制御の一つです。

エピジェネティック修飾の異常は、様々な疾患の発症に繋がることから、その調節は各種治療薬の標的となっており、特に上述のヒストンアセチル化を調節する酵素「ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC)」の阻害剤はがん疾患を初めとして、免疫関連疾患や神経系疾患など多様な疾患への利用が期待されています。

■ 短鎖脂肪酸の免疫調節作用

私達の研究室では、免疫担当細胞が分化していく過程や、生体内で免疫反応を発動する際に、遺伝子発現が制御される仕組みを調べる基礎的な研究と、その知見を利用して、アレルギー疾患や炎症性疾患といった免疫反応に関わる病気の予防・緩和を目指す応用研究を行っています。

このような研究を進める中で、私達が日常的に摂取する食品中の様々な成分が、免疫細胞の遺伝子発現を変化させ、生体の免疫反応に影響を及ぼす分子機構が明らかになってきました。

海藻やキノコ、野菜といった食材には、私達の消化酵素では分解できない食物繊維が含まれていますが、腸管内に生息する腸内細菌の中には、食物繊維を分解することができる共生細菌が存在します。ヒトの疫学的調査やマウスを用いた実験から、食物繊維の摂取や

腸内細菌の組成が、宿主の健康に深く関わることが知られるようになってきました。その主要な作用機構として、腸内細菌が食物繊維を分解する際に二次代謝産物として産生される短鎖脂肪酸の役割が挙げられます。短鎖脂肪酸とは、酢酸やプロピオン酸、酪酸、吉草酸などの炭素数が6程度までの短い脂肪酸を指します。当初、腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸は、宿主のエネルギー源として利用されると考えられていましたが、近年では、短鎖脂肪酸が免疫細胞の分化や遺伝子発現をコントロールすることが見出され、その仕組みとして、短鎖脂肪酸類がもつHDAC阻害活性の関与が報告されるようになってきました。短鎖脂肪酸の中でも、特に酪酸は強いHDAC阻害活性を有しており、過剰な免疫反応を抑制する制御性T細胞の分化を促したり、抗炎症性サイトカインIL-10の発現を増強したりすることにより、炎症性疾患を緩和する効果をもたらします。

■ マスト細胞に対する短鎖脂肪酸の抗アレルギー作用¹⁾

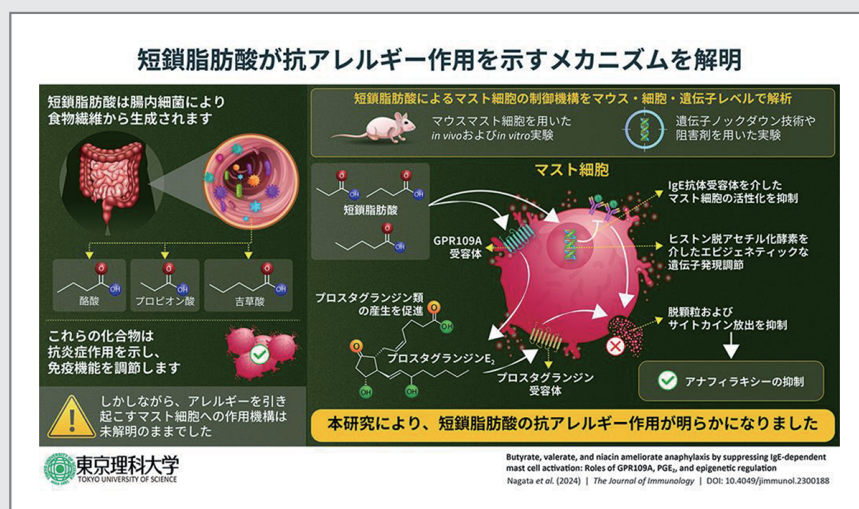
白血球の一種であるマスト細胞は、粘膜や結合組織に分布する顆粒球系の細胞です。IgE受容体を発現し、寄生虫感染に対する生体防御に重要な役割を果たしますが、現代では、花粉症や食物アレルギーなどのアレルギー反応を誘発する負の側面が目立っています。現行のアレルギー治療薬は、抗ヒスタミン剤やロイコトリエン拮抗薬など、マスト細胞活性化に伴って引き起こされる一連の反応のいずれかを標的としています。このことは、マスト細胞がアレルギー疾患の治療標的として有効であることを支持するものの、これらの治

療薬では対症療法に留まってしまうという課題があります。近年、アレルギー罹患率が増加の一途を辿っている背景として環境変化を要因と考える衛生仮説が提唱されましたが、さらに、最近では、食事内容の変化に注目した腸内細菌叢仮説も唱えられています。私達の研究室では、日々の食生活の改善により免疫関連疾患の予防や緩和を目指す研究に取り組む中で、短鎖脂肪酸がマスト細胞に直接作用して、アレルギー抑制効果を発揮することを見出しました。

この研究では、まず、劇症のアレルギー反応であるアナフィラキシーのモデルマウスを用い、酪酸や吉草酸を経口投与することにより、アナフィラキシー症状が有意に抑えられることを発見しました。短鎖脂肪酸の投与が、1日1回、4~6日間と、比較的短期間であった本実験条件では、制御性T細胞には目立った変化がなく、短鎖脂肪酸がマスト細胞に直接作用している可能性が考えられました。培養マスト細胞の試験管内反応を調べた結果、短鎖脂肪酸で事前に処理したマスト細胞ではIgE誘導性の活性化が抑制されること、酪酸を筆頭に、酢酸以外のほとんどの短鎖脂肪酸に効果が認められることなどが明らかになりました。

酪酸は、IgE抗体への感受性を左右するマスト細胞表面のIgE受容体量を減少させ、そこには上述のHDAC阻害活性が関与していることが分かりました。さらに、詳細な解析により、マスト細胞の膜表面に発現している7回膜貫通型の構造をもつGタンパク質共役型受容体GPCRの一種であるGPR109Aを酪酸が刺激することも細胞活性化を抑制する仕組みの一つであることが示唆されました。GPR109Aは酪酸の受容体であると同時に、ビタミンB3であるニコチン

酸の受容体でもあります。そこで、ニコチン酸の効果を調べたところ、ニコチン酸を投与したマウスではアナフィラキシー症状が抑えられることが判明し、一方、GPR109A活性化能のないビタミンB3、ニコチン酸アミドにはアナフィラキシー抑制効果がないことも確認されました。また、酪酸やニコチン酸の効果は、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)の同時投与によって阻害されることも判明しました。解熱・鎮痛薬であるNSAIDはプロスタグランジン(PG)の合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害します。



【図4】マスト細胞を標的とした短鎖脂肪酸の抗アレルギー作用
東京理科大学プレスリリースより。
https://www.tus.ac.jp/today/archive/20240201_2581.html

培養細胞やアナフィラキシーモデルに NSAID などを様々に組み合わせた実験を重ねた結果、マスト細胞から分泌される PG にはアレルギー抑制作用があり、短鎖脂肪酸にはマスト細胞からの PG 分泌量を増加させるはたらきがあるといったことも分かってきました【図 4】。

PG を合成する COX は必須脂肪酸を基質として多様な脂質メディエーターを作り出すので、日常的にどのような油を摂取しているのかも、アレルギー反応に影響することが予想されます。また、NSAID は、アスピリン喘息や炎症性腸疾患を患っている方には禁忌です。COX のはたらきを止めることが、ある種の過敏反応を増悪化させるという医学的知見にも、今回の研究結果は関連しています。

■ 樹状細胞を介したフラボノイドの抗炎症作用²⁾

短鎖脂肪酸が制御性 T 細胞の分化を促進することは先に紹介した通りですが、その転写調節機構をもう少し詳しくご説明します。

制御性 T 細胞はナイーブな CD4 陽性 T 細胞から分化します。但し、CD4 陽性 T 細胞は、制御性 T 細胞以外にも、B 細胞の抗体産生を促す濾胞ヘルパー T 細胞やマクロファージを活性化する 1 型ヘルパー T 細胞など、タイプの異なる複数のヘルパー T 細胞にも分化することができ、そのいずれに分化するのかは、T 細胞を取り巻くサイトカイン環境に応じて誘導されるマスター転写因子によって決定されます。制御性 T 細胞への分化を司る転写因子は Foxp3 であり、短鎖脂肪酸には、Foxp3 遺伝子プロモーターのヒストンアセチル化を亢進させる作用があるという訳です（【図 5】の右下）。

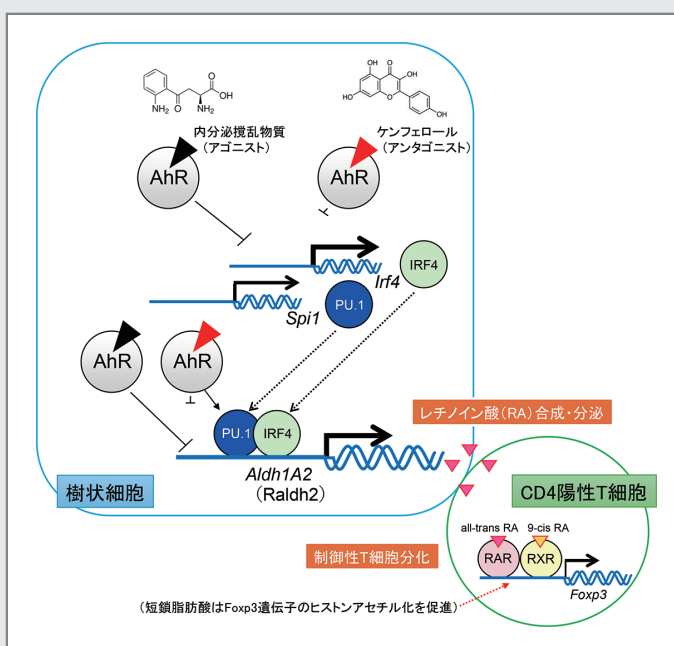
Foxp3 の発現には、ビタミン A の誘導体であるレチノイン酸も関わります。レチノイン酸は、核内受容体型転写因子の一種、RAR のリガンド（注釈；受容体に特異的に結合する物質）です。RAR は、ステロイド受容体 GR や性ホルモン受容体（女性ホルモン受容体 ER、男性ホルモン受容体 AR）と同様に、リガンド依存的な活性化を受けて、染色体へリクルートされ、遺伝子を転写活性化します。ビタミン A が欠乏した餌を与られたマウスでは、制御性 T 細胞の分化が不十分となり、炎症性腸疾患やアレルギー疾患が重症化します。

ナイーブ CD4 陽性 T 細胞がエフェクター細胞へと分化する際には、樹状細胞による抗原提示を受けますが、腸管の樹状細胞は、ビタミン A 由来のレ

チナールをレチノイン酸へ変換するレチナール脱水素酵素 RALDH2 を発現しているため、T 細胞へレチノイン酸を供給することにより、制御性 T 細胞分化の促進に貢献します。

このような背景から、私達は、アレルギーや炎症性の予防・緩和に有効な食品成分を探索することを目的に、樹状細胞の RALDH2 発現増強活性を指標としたスクリーニングを行いました。ポリフェノール類を中心とした数十種類の化合物について調べたところ、RALDH2 発現量を変動させる成分が複数見出され、発現増強活性が最も高い化合物としてフラボノイドの一種であるケンフェロールが選抜されました。抗原を取り込ませた樹状細胞をナイーブ CD4 陽性 T 細胞と共培養すると、T 細胞がエフェクター化しますが、ここにケンフェロールを添加しておくことで、制御性 T 細胞の割合が増加しました。更に、樹状細胞を事前にケンフェロールで処理しておくことで、制御性 T 細胞分化が促進することを、試験管内反応とマウスへの細胞移入実験の両方で確認しています。

ケンフェロールが RALDH2 発現を増加させる現象の関連分子として見出されてきたのが、芳香族炭化水素受容体 AhR という細胞内に局在する受容体です。AhR は、いわゆる、内分泌攪乱物質や環境ホルモンに分類される化合物の受容体であり、リガンド依存的に遺伝子発現を調節する転写因子の一種です。解析の結果、樹状細胞の RALDH2 発現は AhR によって抑制されていること、ケンフェロールは AhR のアンタゴニスト（注釈；受容体に結合してその機能を阻害す



【図 5】 ケンフェロールによる樹状細胞-T 細胞応答制御の模式図

る物質)として作用することによりRALDH2発現抑制を解除することが明らかになりました【図5】。

ところで、RALDH2をコードする遺伝子は、全ての有核細胞に存在しながら、腸管樹状細胞などの特定の細胞で発現していますので、細胞特異的転写調節を受けている遺伝子ということになります。私達は、RALDH2が特異的に転写活性化される分子機構の解明にも取り組んでおり、樹状細胞の分化誘導に必須の転写因子PU.1と、そのパートナー分子であるIRF4が、RALDH2遺伝子のエンハンサー配列に結合して、協調的に転写活性化していることを報告していました³⁾。そこで、今回、PU.1/IRF4についても調べたところ、ケンフェロール処理は、樹状細胞中のPU.1/IRF4タンパク質量を増やし、RALDH2遺伝子への結合量も増加させていました【図5】。

最後に、マウスへの投与実験を行い、AhRアンタゴニスト化合物の投与によって制御性T細胞が増えることや、ケンフェロール投与が食物アレルギーの症状を緩和することなども確認しました【図6】。

なお、本研究では、ケルセチンやルテオリン、フィセチン、ガランギン、アピゲニンなどにもRALDH2発現増強活性が見出されており、ケンフェロールに限らず、フラボノイド化合物類に広く効果が期待されます。

私達の今回の研究では、樹状細胞からT細胞への免疫反応に焦点を当てていますが、フラボノイドが抗アレルギー作用をもつことについては多くの研究報告が発表されています。前述のマスト細胞についてもフラボノイドによって活性化が抑制されることが様々な実験系で調べられています。ケンフェロールがマスト

細胞の活性化を抑制することは、私達の実験でも再現性よく確認できます。その機序として、シグナルを抑制するホスファターゼ分子を増やしたり、IgE受容体を減らしたりすることが分かってきました⁴⁾。但し、マスト細胞の場合、樹状細胞と比べてAhRレベルは低く、ケンフェロールの効果にAhRはあまり関与していないようです。まだまだ、調べるべき課題は尽きません。

■ 多価不飽和脂肪酸の腸内細菌代謝産物⁵⁾

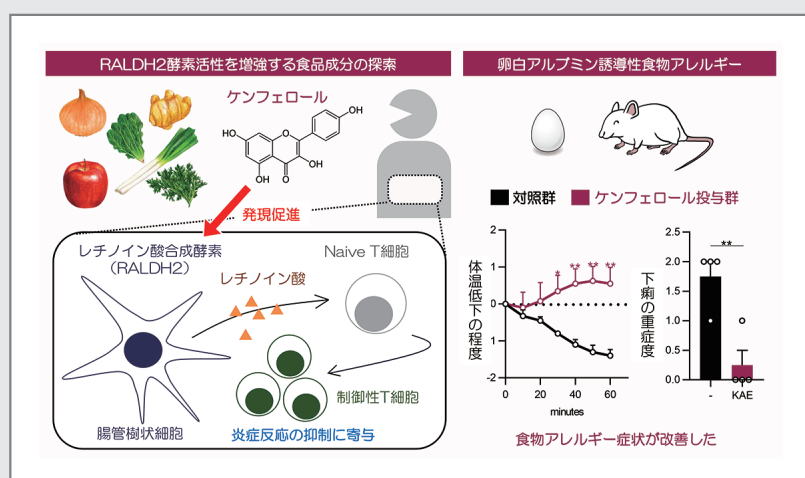
腸内細菌が食物繊維から短鎖脂肪酸を作り出すことを先に述べましたが、腸内細菌が代謝するのは食物繊維だけではなく、リノール酸などの食用油に含まれる多価不飽和脂肪酸が、腸内細菌の代謝によってヒドロキシ脂肪酸、オキソ脂肪酸、エノン脂肪酸、飽和脂肪酸などの誘導体に変換され、元々の脂肪酸にはなかった機能を発揮する例が報告されるようになってきました。すなわち、これらの脂質代謝産物の中から、メタボリックシンドロームや炎症症状を改善する化合物が見出されてきています。

腸内乳酸菌から単離・同定した代謝酵素群の遺伝子を利用して脂肪酸代謝産物を大量に生産する技術⁶⁾を確立している京都大学大学院農学研究科・小川順教授の研究室との共同研究で、私達は、生体免疫応答に対する脂肪酸代謝産物の作用を解析する実験に取り組みました。

マウスの脾臓から取り出した免疫細胞を用いて各脂質の作用を調べたところ、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸をそれぞれ初発物質とする代謝産物の一部に、免疫調節作用が認められました。特に、

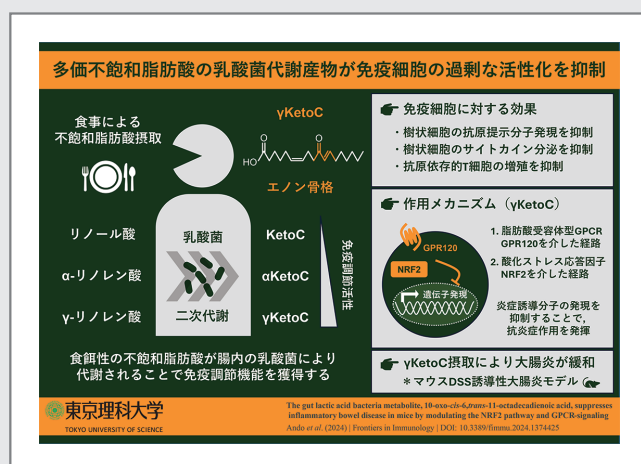
エノン構造をもつ化合物が高い活性を有していましたが、出発物質であるリノール酸や α -、 γ -リノレン酸には、そのような活性はなかったことから、脂肪酸は、乳酸菌の酵素変換によって新たな機能を獲得したと言えます。

エノン脂肪酸は、樹状細胞からの炎症性サイトカイン分泌やT細胞増殖を抑制する抗炎症作用をもち、特に、 γ -リノレン酸から派生するエノン脂肪酸である10-oxo-cis-6,trans-11-octadecadienoic acid (γ KetoC)が強い活性を有していました。 γ KetoCがどのようにして細胞機能を調節しているのかを詳しく調べていくと、長鎖脂肪酸



【図6】 ケンフェロールは樹状細胞のレチノイン酸合成能を増強して制御性T細胞誘導を促進する

東京理科大学プレスリリースより(西山研究室助教・長田和樹博士 作)。
https://www.tus.ac.jp/today/archive/20241216_1429.html



【図 7】 腸内乳酸菌によって合成される脂肪酸代謝産物の免疫調節作用
東京理科大学プレスリリースより（長田博士 作）。
https://www.tus.ac.jp/today/archive/20240507_5656.html

の受容体として知られる GPCR, GPR120 が樹状細胞に発現して, γ KetoC に反応している可能性が示されました。一方, GPR120 を介さない抗炎症効果も見られたことから, γ KetoC が抗酸化応答を誘導する可能性について解析しました。その結果, γ KetoC は樹状細胞の抗酸化ストレス応答を誘導することが判明し, さらに, 抗酸化ストレス応答マスター転写因子 NRF2 の遺伝子欠損マウス（東北大学 東北メディカル・メガバンク機構長 山本雅之教授が樹立）の樹状細胞では, γ KetoC の効果が減弱化することも明らかとなりました。

デキストラン硫酸ナトリウム DSS 誘導性大腸炎モデルマウスを用いて, 生体の炎症反応に対する γ KetoC の保護効果を調べた結果, γ KetoC の経口投与により, 下痢や体重減少, 繊維化による大腸の萎縮といった症状の緩和が確認されました。一方, NRF2 欠損マウスでは, γ KetoC を投与しても腸炎の症状改善は見られず, 生体免疫応答においても NRF2 経路の関与が示唆される結果となりました【図 7】。

γ KetoC を初めとするエノン脂肪酸は, ドコサヘキサエン酸やエイコサペンタエン酸といった健康促進効果が多く報告されている ω 3 系脂肪酸とは異なる構造的特徴をもっています。

さらに, これらの脂肪酸は, 細胞膜を構成するリン脂質の組成に関わったり, 前述の COX の基質となったりと, 様々な作用点で細胞機能に影響を及ぼす可能性が考えられます。脂質関連脂肪酸の質もまた, 日々の食事内容と腸内細菌のバランスによってコントロールされる免疫応答の調節要素です。

■ おわりに

本稿では, 食品由来の成分や腸内細菌を題材に, 免疫細胞の機能や遺伝子転写調節, 免疫関連疾患に関する研究をご紹介します。免疫は, 様々な疾患に関わるため, ヒトや動物の健康に繋がる多様な研究テーマに取り組むことができます。一研究室の限られた情報ですが, 本稿をきっかけに, 広く免疫研究に関心を持って頂けたら嬉しいです。

また, 東京理科大には, 私達の研究室以外にも, “医療” や, “食と健康” をキーワードとする研究室が数多くあります。オープンキャンパスなどの機会に, ぜひ, お立ち寄り下さい。学生・教員一同, お待ちしております。

文献

- 1) Nagata, K., Ando, D., Ashikari, T., Ito, K., Miura, R., Fujigaki, I., Goto, Y., Ando, M., Ito, N., Kawazoe, H., Iizuka, Y., Inoue, M., Yashiro, T., Hachisu, M., Kasakura, K. & Nishiyama, C. (2024) Butyrate, Valerate, and Niacin Ameliorate Anaphylaxis by Suppressing IgE-Dependent Mast Cell Activation: Roles of GPR109A, PGE₂, and Epigenetic Regulation, *J Immunol.* **212**, 771–784.
- 2) Takahashi, M., Nagata, K., Watanuki, Y., Yamaguchi, M., Ishii, K., Harada, T., Minamikawa, N., Katagiri, M., Zhao, W., Ito, N., Yashiro, T. & Nishiyama, C. (2025) Kaempferol Exerts Anti-Inflammatory Effects by Accelerating Treg Development via Aryl Hydrocarbon Receptor-Mediated and PU.1/IRF4-Dependent Transactivation of the Aldh1a2/Raldh2 Gene in Dendritic Cells, *Allergy*, **80**, 896–900.
- 3) Yashiro, T., Yamaguchi, M., Watanuki, Y., Kasakura, K. & Nishiyama, C. (2018) The Transcription Factors PU.1 and IRF4 Determine Dendritic Cell-Specific Expression of RALDH2, *J Immunol.* **201**, 3677–3682.
- 4) Nagata, K., Araumi, S., Ando, D., Ito, N., Ando, M., Ikeda, Y., Takahashi, M., Noguchi, S., Yasuda, Y., Nakano, N., Ando, T., Hara, M., Yashiro, T., Hachisu, M. & Nishiyama, C. (2023) Kaempferol Suppresses the Activation of Mast Cells by Modulating the Expression of Fc ϵ RI and SHIP1, *Int J Mol Sci.* **24**, 5997.
- 5) Ando, M., Nagata, K., Takeshita, R., Ito, N., Noguchi, S., Minamikawa, N., Kodama, N., Yamamoto, A., Yashiro, T., Hachisu, M., Ichihara, G., Kishino, S., Yamamoto, M., Ogawa, J. & Nishiyama, C. (2024) The gut lactic acid bacteria metabolite, 10-oxo-*cis*-6,*trans*-11-octadecadienoic acid, suppresses inflammatory bowel disease in mice by modulating the NRF2 pathway and GPCR-signaling, *Front Immunol.* **15**, 1374425.
- 6) Kishino, S., Takeuchi, M., Park, S. B., Hirata, A., Kitamura, N., Kunisawa, J., Kiyono, H., Iwamoto, R., Isobe, Y., Arita, M., Arai, H., Ueda, K., Shima, J., Takahashi, S., Yokozeki, K., Shimizu, S. & Ogawa, J. (2013) Polyunsaturated fatty acid saturation by gut lactic acid bacteria affecting host lipid composition, *Proc Natl Acad Sci U S A.* **110**, 17808–13.