

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成 29 年 4 月 11 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 神戸大学大学院医学研究科  
職 名 教授  
研究代表者 的崎 尚

下記のとおり平成28年度の共同研究成果を報告します。  
記

(課題番号: 16036 )

1. 共同研究課題名	腸内容物が制御する代謝と病態の解析			
2. 共同研究目的	腸内容物中に含まれる物質の機能解析と、貴研究所において既に構築された材料・実験系を用いた解析とを連携することで、腸内容物中の物質が腸管や、代謝系、さらには病態に与える影響につき解明する。			
3. 共同研究期間	平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 的崎 尚	神戸大学大学院医学研究科 生化学・分子生物学講座 シ グナル統合学	教授	研究の統括	
(分担研究者) 村田 陽二 齊藤 泰之 小谷 武徳	同上 同上 同上	准教授 講師 助教	腸内容物中の物質の解析 腸内容物中の物質の解析 腸内容物中の物質の解析	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	代謝シグナル解析分野	氏 名	北村 忠弘

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

#### 6. 共同研究計画

腸管の内腔に存在する腸内容物は、消化物のみならず、腸内細菌やその代謝産物、腸上皮細胞が分泌したペプチド、核酸、プラズマ細胞から産生される IgA などといった様々な物質によって構成されている。そのため、腸内容物は生体の代謝にとって必要なエネルギー源となるばかりではなく、生体機能の調節に様々な影響を及ぼすと考えられている。例えば近年では、腸内容物に含まれる腸内細菌叢の構成が肥満やそれに関連した糖尿病の発症と深く関与することも明らかになってきている。そこで本研究では、腸内容物に含まれる物質が腸管の恒常性、さらには生体の代謝系制御にどのような影響を及ぼすかについて焦点を当て、「腸内容物 ⇄ 腸管 ⇄ 代謝」の全容解明を目指すと同時に、「腸内容物 ⇄ 腸管 ⇄ 代謝」の異常と病態(糖尿病やがんなど)との関係性につき解明することを目指した。特に本年度は、腸内容物中の物質の同定及び腸内容物中の物質が腸管の恒常性に与える影響につき解析を行った。

#### 7. 共同研究の成果

本年度の共同研究においては、腸内容物中の腸内細菌が腸管の恒常性に与える影響について解析を行い、グラム陽性細菌に有効な抗生剤(アンピシリン、バンコマイシン)を飲み水に混ぜて与えたマウスや無菌環境下で飼育したマウス(無菌マウス)においては腸上皮細胞の増殖活性と腸上皮細胞の移動速度が著しく低下することで腸上皮細胞の入れ替わりサイクルが遅くなり、その結果として腸上皮細胞の寿命が長くなることを見出した。また、腸内細菌は食物繊維を代謝することにより短鎖脂肪酸(Acetate, Butyrate, Propionate など)を産出するが、①抗生剤投与マウスでは腸内容物中の短鎖脂肪酸が減少することをメタボローム解析から見出したこと、②バンコマイシンを投与することで腸内のグラム陽性細菌を除去したマウスに短鎖脂肪酸を経口投与すると腸上皮細胞の増殖活性と移動速度が回復すること、③上皮成長因子 EGF を要求する腸オルガノイド(単離したクリプトより作製)の成育において、EGF が存在しない条件下においても短鎖脂肪酸が腸オルガノイドの成育を促進させることを見出した。これらのことから、腸内細菌が生成する短鎖脂肪酸が腸上皮細胞の増殖と移動を促進させることにより新旧細胞の入れ替わりを速める結果、腸上皮細胞の短命化を促進していることが考えられた。一方で本共同研究を進める過程において、腸内細菌以外の腸内容物中の物質が腸管の恒常性に影響を与える可能性も見出した。

#### 8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

##### 研究論文

1. Park J.H., Kotani T., Konno T., Setiawan J., Kitamura Y., Imada S., Usui Y., Hatano N., Shinohara M., Saito Y., Murata Y., and Matozaki T. Promotion of intestinal epithelial cell turnover by commensal bacteria: role of short-chain fatty acids. *PLoS One*, 11, e0156334, 2016

##### 学会発表

1. Konno T., Kotani T., Park J.H., Setiawan J., Kitamura Y., Imada S., Usui Y., Hatano N., Shinohara M., Saito Y., Murata Y., and Matozaki T. Short chain fatty acids regulate the turnover of intestinal epithelial cells.  
第 89 回日本生化学会大会(2016. 9. 25-27; 仙台市)