

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 31 年 4 月 26 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 慶應義塾大学先端生命科学研究所  
職 名 特任教授  
研究代表者 福田真嗣

下記のとおり平成30年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 18001)

1. 共同研究課題名	多臓器円環より捉えた糖尿病と精神疾患の併存症の発症・重篤化メカニズムの解明		
2. 共同研究目的	現代人は心理的・社会的ストレスと同時に生活習慣の乱れなどが不可避な状況に陥りやすく、まさに心も体も酷使される環境の中で、糖尿病を中心とした様々な併存症が大きな問題になっている。糖尿病と精神疾患との病態連関は最近になりその重要性が理解されてきたものの、その成因の分子・細胞メカニズムは未解明の部分が多い。そこで本申請課題では、当研究室で実施している統合オミクスアプローチと、貴研究所の多軸的・縦断的行動解析系、縦断的 <i>in vivo</i> 2光子励起イメージングを組み合わせることで、糖尿病の臓器連関を統御する分子・細胞基盤を仮説フリーの網羅的アプローチで解明し、さらにそのメカニズムに立脚した新たな介入戦略開発やバイオマーカーへの探索の基盤となりうる基礎研究を推進する。		
3. 共同研究期間	平成30年 4月 1日 ~ 平成31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) 福田 真嗣	慶應義塾大学先端生命科学研究所	特任教授	研究の総括
(分担研究者) 楊 佳約	同上	研究員	統合オミクス解析
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	脳病態制御分野	氏名 林 朗子

※ 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

本研究では、糖尿病を基軸とした多臓器ネットワークという複雑な制御機構の解明を基礎科学の俎上で挑戦するものである。使用する動物モデルは、病態生理を惹起するメカニズムが比較的シンプルかつ、その構成性・表現的妥当性が確立されているものを使用した。糖尿病としては、ストレプトゾトシン単回投与モデル (150 mg/kg 単回投与で血糖 300~700 mg/dl の高血糖を誘導。高血糖を呈さない個体は除外: 以後、STZ モデル) と、うつ病モデルである社会ストレスモデルを併用し、対照群、STZ 群、うつ病群、STZ + うつ病群 (以後、併存症群) の 4 群を用いた。これらの 4 群を、当研究室の統合オミクスアプローチおよび貴研究所・林研究室のイメージングおよび行動解析技術を多軸的・縦断的に組み合わせ、併存症の発症や増悪因子をメカニズムの観点より追及する事を目的とした。これらの 4 群は、体重、摂食量、血糖、縦断的 *in vivo* 2 光子励起シナプスイメージング、縦断的行動量測定、各タイムポイントでの 23 種類のサイトカイン測定、ストレスレベルの客観的指標の一つであるコルチコステロン測定を行う (林研究室で実施)。同一の個体より、病相の増悪前後で新鮮便を採取し、細菌叢のメタゲノム解析や代謝物質のメタボローム解析、さらに、実験の最終時点で、同一個体を解剖し前頭野のメタボローム解析を行った。代謝異常や慢性ストレスなどの摂動の前後での行動パターンやシナプス動態とともに、そのメカニズム解明に歩を進めるために、統合オミクスアプローチを用いることが骨子である。

#### 7. 共同研究の成果

糖尿病性うつ発症マウスモデルにおいて、対照群、STZ 群、うつ病群、併存症群の各群のマウスから便を定期的に採取した。その後、液体窒素で凍結した後に $-80^{\circ}\text{C}$ で凍結保管した。これらの便サンプルを凍結乾燥および物理破碎を行った後に、フェノール・クロロホルム法を用いて便中細菌群の DNA 抽出を行った。得られた DNA サンプルをカラム精製した後に、細菌群の 16S rRNA 遺伝子の V1-V2 領域を標的とした PCR を行った。得られた PCR 増幅産物を精製し、超並列シーケンサーを用いた解析用にライブラリー調製を行った。その後、当研究室が有する超並列シーケンサーを用いて、マウス各群の便中細菌叢を 16S メタゲノム解析法を用いて実施した。得られた便細菌叢データについて QIIME 法を用いてバイオインフォマティクス解析を行った。その結果、マウス各群において細菌叢に違いがあることが明らかとなった。またイメージング解析および行動解析結果との相関解析を実施したところ、いくつかの細菌群がうつ症状と関連する可能性が示唆された。

#### 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のある論文、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。)

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文  
特に無し

②この共同研究に基づくとの記載のある論文  
特に無し