

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

令和 5 年 5 月 30 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

下記のとおり令和4年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:)

1. 共同研究課題名	腸内細菌由来代謝物質によるヒト腸管恒常性調節機能の理解			
2. 共同研究目的	米ぬか摂取は腸内細菌叢が産生する腸内代謝物質の変化によって大腸炎を抑制することが明らかになっている。一方で米ぬか摂取によって変化した腸内代謝物質が大腸炎を抑制する分子メカニズムは明らかになっていない。本共同研究ではヒト腸管オルガノイドに米ぬか摂取で増加した代謝物質を添加したときの宿主細胞の挙動を明らかにすることで、大腸炎抑制代謝物質の同定とそのメカニズム解明を目的とする。			
3. 共同研究期間	令和 4 年 4 月 1 日 ~ 令和 5 年 3 月 31 日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 福田 真嗣	慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科	特任教授	研究の総括	
(分担研究者) 田中 一己	慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科	大学院生	動物試験に係る実験・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	粘膜エコシステム制御分野	氏 名	佐々木 伸雄

次の6, 7, 8の項目は、枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

(課題番号:)

6. 共同研究計画

申請者らの予備検討により、米ぬかを摂取させたマウスでは実験誘導型腸炎の悪化を抑制することを見出している。また、申請者らは米ぬかを摂取したマウス腸管内では腸内代謝産物 X が顕著に増加していることを明らかにした。以上の結果より、この代謝産物 X は芳香族炭化水素受容体(AhR)を介して大腸炎を抑制している可能性を示唆しているため、代謝産物 X が与える腸管上皮細胞の影響を観察するために腸管オルガノイドを用いて下記の研究を実施する。

1. マウス大腸上皮オルガノイドの培地中に代謝産物 X を添加し、AhR シグナルが入力されるかを検討する。その際に、濃度、暴露時間などの条件検討を行う。
2. #1 で AhR シグナルの活性化が確認された条件において、同様の実験を実施し、RNA-seq により網羅的遺伝子発現解析を行う。
3. 代謝産物 X がヒトの炎症性腸疾患の新規治療薬候補となる可能性を探索するために、ヒト患者検体由来の大腸オルガノイドを利用して、同様の実験を行う。
4. 代謝産物 X によって誘導されたマウスとヒト腸管オルガノイドで共通する遺伝子群を抽出することで、腸管上皮細胞に対する代謝産物の機能推定を行う。

7. 共同研究の成果

本共同研究課題において、生体調節研究所との共同研究が貢献した内容についても具体的に記載してください。

本共同研究のオルガノイド実験は全て群馬大学生体調節研究所・佐々木伸雄教授のラボ(佐々木研)で実施されたものである。佐々木研でマウスオルガノイドの樹立を実施した。また、佐々木研は群馬大学医学部消化器外科チームと協力して、本課題研究においてヒト検体由来オルガノイドの使用できるように、群馬大学附属病院臨床試験部の IRB 審査申請を行い、承認を受けた。この倫理申請の内容に基づいて佐々木研で、正常なヒト大腸オルガノイド培養を担当した。

以上のような研究体制を確立した後、申請者らは代謝産物 X を佐々木研に輸送し、佐々木研で実際に代謝産物 X をオルガノイド培地に添加した。佐々木研は、対照群(DMSOのみ)と共に代謝産物 X に暴露されたマウス・ヒトオルガノイドから RNA を抽出して、そのサンプルを申請者らの研究室に送付していただいた。送られてきた RNA 検体を利用して、申請者らのグループは AhR シグナルの活性化を観察するため AhR シグナルの代表的な標的遺伝子である Cyp1a1 の発現量の定量解析を行った。その結果、マウス、ヒト大腸オルガノイドの両方において、代謝産物 X は Cyp1a1 の発現を顕著に誘導することが明らかになった。したがって、代謝産物 X は AhR シグナルのリガンド活性を有することが示唆された。現在、申請者のグループは、この検体を利用して、網羅的遺伝子発現解析(RNA-seq)を行っている最中である。RNA-seq 自体は順調に完了しているので、我々は生物統計処理を実施して、代謝産物 X 依存的に変動する遺伝子経路の絞り込み、ならびに再評価を行っている。

8. 共同研究成果に関連する学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換

(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できる限り記載してください。なお, 論文の場合は, PDFファイルを以下の研究所庶務係のメールアドレスまで報告書と併せてお送りください。) 研究所庶務係 e-mail : kk-msomu4@jimu.gunma-u.ac.jp

① 本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

該当なし

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

該当なし

③学会発表を行った主なもの3件以内(学会名, 開催日, 演題)

該当なし

④本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)

申請者と共同研究者である佐々木先生はメールのみならず, Slack や ZOOM を活用し, 密に連携を行っている。本共同研究期間中におけるメールのやり取りは 66 回, ZOOM ミーティングは 2 回実施した。さらにオンサイトで開催された学会でも話し合いの時間を設け, 対面式にデータや情報交換を行った。