

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 6 年 4 月 19 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所 属 機 関 名	理化学研究所 生命医科学研究センター
職 名	チームリーダー
研 究 代 表 者	大野 博司

下記のとおり令和5年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:23013)

1. 共同研究課題名	多発性硬化症悪化に関わる腸内細菌の探索			
2. 共同研究目的	多発性硬化症(MS)は中枢に炎症を伴う自己免疫疾患だが、その発症や進行に腸内細菌が主要な役割を果たしていることが明らかになってきた。申請者らはこれまでにマウスを用いて中枢の炎症に加担する腸内細菌を同定してきた。本共同研究ではそれを発展させ、MSの悪化に関わるヒト腸内細菌の探索を試みる。これにより、腸内細菌をターゲットとしたMSの新規治療法の確立につなげたい。			
3. 共同研究期間	令和5年4月1日 ～ 令和6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) 大野 博司	理化学研究所 生命医 科学研究センター	チームリーダー	研究の統括	
(分担研究者) 谷口 勝城	同上	大学院生	動物実験・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	宮内 栄治

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。

6. 共同研究計画

申請者らはこれまでに、腸管 Th17 細胞を活性化する腸内細菌が中枢炎症促進に加担していることを明らかにしてきた。本共同研究では、腸管 Th17 細胞活性化や多発性硬化症 (MS) の病態悪化に関与する腸内細菌を探索するとともに、作用機序解明や腸内細菌制御法の開発を目的とする。

生体調節研究所の宮内博士は、MS のモデルマウスである EAE マウスを用いて腸内細菌と中枢神経系炎症との関係を解析してきた実績がある。そこで、宮内博士らと共同で腸内細菌叢解析や菌の単離培養などを行うことで、本研究の効率的な進行を目指す。

腸内細菌の機能評価系として、特定の菌のみを定着させたノトバイオートマウスが重用されてきた。しかし、大量の無菌マウスや無菌飼育環境を必要とするため、多種の腸内細菌種の機能評価には限界がある。そこで、腸管オルガノイドと腸内細菌の共培養系を用いて、腸管 Th17 細胞活性化に寄与する菌のスクリーニングを行う。Th17 細胞を誘導する菌の特徴として、腸管上皮細胞への接着が挙げられる。この特徴を指標として、MS または EAE 病態と相関を示す腸内細菌から、腸管オルガノイドに接着する菌のスクリーニングを行う。接着した菌については、ノトバイオートマウスなどを用いて腸管 Th17 活性化や EAE 病態への寄与を評価する。

7. 共同研究の成果

中枢神経系炎症抑制に効果的な腸内細菌叢制御法について EAE マウスを用いて検討を行った。その結果、ケトジェニックダイエット投与が EAE マウスの病態抑制に有効であることが明らかになった。次に、ケトジェニックダイエットを投与したマウスの小腸内容物を回収し、16S rRNA 遺伝子シーケンスを行った。生体調節研究所の宮内博士と協力し腸内細菌叢解析を行った結果、ケトジェニックダイエット投与群では Erysipelotrichaceae 科に属する菌が顕著に減少していることが明らかになった。したがって、本菌の減少が EAE の病態抑制に寄与している可能性が示唆された。宮内博士は以前、Erysipelotrichaceae 科に属する OTU0002 という菌株が腸管 Th17 活性化や EAE 病態悪化に深く関与していることを明らかにしている。そこで、今回ケトジェニックダイエットで減少した菌と OTU0002 の 16S rRNA 遺伝子配列を比較した結果、V4 領域の配列が一致することが明らかになった。以上の結果から、ケトジェニックダイエットは Th17 活性化細菌である OTU0002 を減少させることで、中枢神経系炎症を抑制する可能性が示唆された。現在、ケトジェニックダイエットで減少した Erysipelotrichaceae 科細菌の単離を試みており、OTU0002 との 16S rRNA 遺伝子全長の相同性を確認する予定である。また、ケトジェニックダイエットで減少した他の菌、または増加した菌の単離も試みており、それらをオルガノイド共培養系に供する予定である。

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@ml.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)

1. 日本小腸学会、2023 年 11 月 25 日、自己免疫性疾患における小腸マイクロバイオームの役割
2. 日本免疫学会、2024 年 1 月 17 日、Ketogenic diet regulates central nervous inflammation via changes in small intestinal gut microbiota.

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)

1. 研究デザインに関するディスカッション
2. EAE マウスや免疫細胞に関する実験方法・結果のディスカッション
3. 腸内細菌叢解析に関する実験方法・結果のディスカッション