

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 7 年 4 月 27 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6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制御			
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 悪化に関わる腸内細菌の制御法を探索し、実装に向けた基盤を構築する。			
3. 共同研究期間	令和6年4月1日 ～ 令和7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	研究統括	
(分担研究者) 谷口 勝城	同上	大学院生リサーチ・アソシエイト	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、MS における中枢神経系の炎症悪化に腸内細菌が寄与していることを明らかにしてきた。また、共同研究を通じて中枢神経系悪化に関与するヒトおよびマウスの腸内細菌種を明らかにしてきた。本共同研究では、それら MS 関連細菌の腸内における存在量を食事成分により制御する方法を探索する。MS 関連細菌が定着したマウスにケトジェニックダイエットや食物繊維量を制御した餌などを負荷し、それによる MS 関連細菌の変動を 16S rRNA 遺伝子シーケンシングにより解析するとともに、中枢神経系炎症の変化を評価する。また、食餌内容の変化による MS 関連細菌の存在量変化の機序を明らかにするため、MS 関連細菌のゲノム情報を取得し、食餌成分や腸管内代謝産物との関連を解析する。以上の結果から、腸内細菌叢制御による MS の予防・治療法の実装化に向けた基盤を構築する。

7. 共同研究の成果

昨年度までに、ケトジェニックダイエットを投与したマウスで多発性硬化症モデル(EAE)の病態が抑制されることを見出した。また、ケトジェニックダイエットを投与したマウスの小腸では *Erysipelotrichaceae* 科に属する菌が顕著に減少していることを明らかにした。共同研究担当教員の宮内氏が以前単離した OTU0002 という *Erysipelotrichaceae* 科の菌も、ケトジェニックダイエットにより減少することを確認した。

本年度は、ケトジェニックダイエットによる OTU0002 減少機序の解析を行った。マウス腸内代謝産物の網羅的解析を行った結果、ケトジェニックダイエットでは代謝産物 X を含むいくつかの代謝産物が増加することが明らかになった。そこで、それらの代謝産物の OTU0002 増殖への影響を群馬大学で検討した結果、代謝産物 X は OTU0002 の増殖を直接抑制することが明らかになった。OTU0002 以外の *Erysipelotrichaceae* 科細菌への影響についても検討したところ、代謝産物 X の影響は属レベルで異なることが示唆された。また、代謝産物 X の作用機序についても明らかにすることができた。

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

Steimle A, Neumann M, Grant ET, Willieme S, De Sciscio A, Parrish A, Ollert M, Miyauchi E, Soga T, Fukuda S, Ohno H, Desai MS. Gut microbial factors predict disease severity in a mouse model of multiple sclerosis. *Nat Microbiol.* 2024 Sep;9(9):2244–2261.

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. 内藤コンファレンス、2024 年 6 月 25-28 日、Ketogenic diet regulates central nervous inflammation via changes in small intestinal gut microbiota.
2. 第 53 回日本免疫学会学術集会、2024 年 12 月 3-5 日、Ketogenic diet regulates autoimmune neuroinflammation via changes in small intestinal gut microbiome.

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. 動物実験や微生物実験に関する実験方法・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