

「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤
技術の創出」

H26 年度
実績報告書

平成 26 年度採択研究代表者

Sidonia Fagarasan

(独)理化学研究所
統合生命医科学研究センター
チームリーダー

腸内細菌叢制御による代謝・免疫・脳異常惹起メカニズムの解明と治療応用
How gut microbiota shifts metabolites leading to neuro-endocrine disorders in mouse
and men

§ 1. 研究実施体制

(1) ファガラサングループ

① 研究代表者: シドニア・ファガラサン ((独)理化学研究所・統合生命医科学研究センター、
チームリーダー)

② 研究項目

・免疫不全マウスにおける腸内細菌叢変化の代謝・行動に与える影響の解析

(2) 本庶グループ

① 主たる共同研究者: 本庶 佑 (京都大学・医学研究科、客員教授)

② 研究項目

・免疫-内分泌-精神疾患併存患者の同定・登録・検証による免疫不全マウスで得られた知
見のトランスレーション研究

(3) 古川グループ

① 主たる共同研究者: 古川貴久 (大阪大学・蛋白質研究所、教授)

② 研究項目

・モデルマウスを用いた代謝異常と精神・神経症状の相関の解析

(4) 石濱グループ

① 主たる共同研究者: 石濱 泰 (京都大学・大学院薬学研究科、教授)

② 研究項目

- ・代謝:免疫:脳異常疾患のメタボローム及びプロテオメタゲノム解析

§ 2. 研究実施の概要

*本研究課題の目的は、獲得免疫システムが腸内細菌叢の機能や構成を制御することにより、どのように体内の代謝活性に影響を及ぼすのかについて明らかにすることである。

特に、特定の免疫不全により惹起される不適切な免疫系の応答が代謝性疾患、神経-炎症疾患、精神疾患の発生とどのように関連しているかを明らかにすることに焦点を当てている。

この目的に即して、抑制性の免疫受容体である PD-1 の疾患における役割を明らかにする学際的で包括的な研究が開始されている。初年度の目的は、代謝プロファイルに関連した機能的特性と腸内細菌叢の構成を野生型および PD-1 遺伝子欠損 (PD1KO) マウスについて解析することである。遺伝型のみならず母親の腸内細菌叢のような外的な因子の影響を評価するために、腸内細菌叢が野生型マウスに近いヘテロの母親由来の PD1 欠損マウスと腸内細菌叢のバランスが乱れたホモの母親由来の PD1KO マウスに対し、腸内細菌叢、代謝産物、免疫学的な表現形についての比較解析を行う。

現在までにホモ・ヘテロの母親由来の PD-1KO マウスを IMS 内の動物施設に用意している。また、これらのマウスの腸内細菌叢の構成を評価するために菌の遺伝子情報解析のプラットフォームを確立した。さらには、マウスの腸内細菌叢の行動への影響を調べることを立案しており、この目的で IMS および京都大学の動物施設と共同して行動解析に必要な設備を準備している。

しかしながら、本研究の最大の挑戦は腸管と脳の間における代謝産物の関連性を明らかにすることである。この目的に即して、血清や脳の各部位における代謝産物の測定系の確立を試みている。ファガラサン・古川・石濱グループは、腸管や脳における高感度かつ包括的な代謝産物プロファイルに必要なサンプルの採集方法や保管等の最良の方法の確立に従事している。この領域は未知の部分が多いことから、PD1 欠損により引き起こされる免疫組織や脳の遺伝子転写産物の変化の評価も計画している。このようなアプローチは、重要な代謝経路の候補を明らかにし、より詳細な代謝産物研究の基盤となるであろう。

このようなマウスにおいてなされる初期研究は臨床研究へと発展させる予定であり、本庶グループと共に、免疫疾患と精神疾患の併存疾患患者を選択・登録・追跡調査するための基準の作成を行っている。

*The goal of our study is to uncover how the adaptive immune system by regulating the composition and function of gut microbiota influence the metabolic activities of the body. We are particularly interested in uncovering the connection between improper reactions caused by specific immune deficiencies and the development of metabolic, neuro-inflammatory and psychiatric diseases. To this end we initiated interdisciplinary and comprehensive studies that address the role of the immune-inhibitory receptor PD-1 in health and diseases. Our aim for the first year is to analyze the WT and PD-1 deficient mice in terms of microbiota composition and functional properties related with metabolite profiles. In order to evaluate the impact of epigenetic factors including those from maternal microbiota, we planned to perform analyses on PD-1 deficient mice born

from heterozygous pairs and compare their microbiota, metabolome and immune phenotypes with those present in mice born from homozygous pairs. Thus, since we started this project we prepared the mouse colony in the facility of IMS with PD-1 mice generated from homozygous and heterozygous pairs. We also set up the sequencing platform in order to evaluate the bacterial composition in the gut of such mice. We wish to evaluate the influence of microbiota on the mouse behavior. For this purpose we are now setting up the instruments necessary for such analyses in collaboration with animal facility at IMS and the Kyoto University.

However, the biggest challenge for this project is to establish the metabolic connection between the gut and the brain. For this purpose we performed preliminary experiments aiming at measuring metabolites not only in the serum but also in different segments of the brain. The groups of Furukawa, Fagarasan and Ishihama are all currently involved in setting up the best way to sample, store and prepare the tissues for such sensitive, if possible, non-targeted metabolomic profiling of the gut and brain. Since we are going to an yet uncharted territory, we are planning to evaluate the changes caused by PD-1 deficiency in immune organs as well as brain nuclei also at the transcriptomic levels. Such approaches will perhaps point toward several metabolic pathways, which will next be targeted in depth in the metabolomics studies.

Since our initial studies done in mouse will be followed by translational research, together with Honjo's group we set up the criteria to select, register and follow the patients with immune and psychiatric comorbidities.

