

令和 6 年度

在 外 研 究 員 報 告 書

所 属	薬学部 薬学科		
職 名	助教	氏 名	青木 明
調査研究題目	ヒト疾患における腸内細菌叢の役割		
研究先国	アメリカ	研究機関	University of California Los Angeles
期間(西暦)	2024 年 4 月 1 日 ~ 2025 年 3 月 13 日		
研究員の種類	長期支給研究員		

在外研究員報告書用紙

2024 年 4 月 1 日に名古屋を出発し、韓国仁川空港を経由して、ロサンゼルス国際空港に同日 4 月 1 日に到着した。受入機関である University of California Los Angeles (UCLA) 医学部 Digestive Diseases (消化器) の担当事務員と 4 月 3 日に必要書類の提出を含む事務手続きを完了させた後に研究活動に従事した。UCLA では、Digestive Diseases の Visiting Assistant Project Scientist として籍を置き、受入責任者である Dr. Jonathan P. Jacobs の研究室に在籍した。また、Dr. Jacobs は、UCLA Microbiome Core という組織のセンター長でもあるため、その組織のミーティング等にも参加した。Dr. Jacobs とは、毎週のミーティングで実験の進捗状況の報告と打ち合わせを行い、隔週にて開かれたラボ全体のセミナーにも参加した。

研究に関して、Jacobs Lab では炎症性疾患 (IBD) を含む様々な疾患における腸内細菌叢の役割に関して研究しており、多くの研究は無菌マウスにヒト患者検体の腸内細菌叢を移植することで、ヒト腸内細菌叢を持ったノトバイオトマウスを用いて検討している。無菌マウスやノトバイオトマウスを飼育・維持するためには、無菌アイソレーター内でマウスを飼育することが必須である。今回、在外研究の目的の一つとして、腸内細菌の研究技術と知識を取得することであったため、この無菌アイソレーターを用いた動物実験を実施することで、その管理方法を学ぶことができた。また、腸内細菌叢の解析は、現在、次世代シーケンサーを使用したメタゲノム解析を実施することが一般的であり、バイオインフォマティクス (BI) の知識が必要である。Jacobs Lab には、BI を得意とするスタッフも在籍しており、その基本的な解析方法も学ぶことができた。

Jacobs Lab では多くの研究プロジェクトが同時進行しており、その内のいくつかのプロジェクトに参加した。その一つは、高ストレス患者は腸内細菌叢の乱れが起こっている (Dysbiosis) だけでなく、ストレスによって脳の特定部位が活性化されているのではないかとことを検討していた。私がこのプロジェクトに参加した時は、野生型マウスの検討は終了していたため、IBD モデルマウスであるインターロイキン 10 (IL-10) 欠損マウスを無菌化した検討を行った。野生型マウスの結果とは異なり、IL-10 欠損マウスでは、高ストレス患者検体よりも低ストレス患者検体のレシピエントマウスの方が、ストレスに対して強い影響が認められるという予想外の結果が得られた。また、IL-10 欠損マウスの検討から、ストレスにより腸内細菌叢が変化すると共に、脳の特定部位の異常活性化が認められた。この研究によって腸脳相関の詳細なメカニズムが解明されることで、IBD などの新規治療法開発に繋がることが期待される。

IBD 患者の腸管に多く存在していることが報告されている腸管接着性侵入性大腸菌 (AIEC) といわれる病原性大腸菌が肥満を誘発すると考えられている。Jacobs Lab では、IBD 患者から単離した 100 種類ほどの AIEC 株を保有している。私は、そのいくつかの株をマウスに移植した後、高脂肪食摂取をさせた予備検討を実施した。その結果、特定の AIEC 株のレシピエントマウスは、高脂肪食誘発による脂肪重量増加の促進と、インスリン抵抗性の増悪が認められた。今後は、肥満を誘発する AIEC の全ゲノムシーケンスを実施し、肥満誘発に関与する株とその遺伝子を特定する予定である。

在外研究は、3 月の中旬まで実施し、日本に帰国する前に名城大学で実施する研究について、Jacobs Lab のセミナーで発表する機会を頂いた。そのため、帰国後も Dr. Jacobs から腸内細菌叢に関する専門的なアドバイスを得る体制を整えることもできた。



帰国前の食事会 (右から 2 番目が Dr. Jacobs)