

令和 6 年 4 月 21 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K15087

研究課題名（和文）腸内細菌によるエピトランスクリプトームの恒常性制御

研究課題名（英文）The role of the microbiota-mediated epitranscriptome in homeostasis

研究代表者

寺嶋 秀騎 (Terajima, Hideki)

国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・基礎科学特別研究員

研究者番号：60912897

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：宿主の消化管に共生する腸内細菌叢の乱れは、がん・炎症性腸疾患・アレルギー・肥満など様々な疾患のリスク要因であることが知られている。そこで本研究では、宿主の遺伝子発現における腸内細菌の影響について分子レベルで解き明かすことを目的とした。具体的には、通常環境下におけるマウスと腸内細菌を持たない無菌マウスの遺伝子発現をRNA-seqデータから比較解析した。その結果、無菌マウスと比べて通常環境下のマウスにおいては、インターフェロン誘導性遺伝子群が過剰に発現していることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腸内細菌叢と宿主は密接な共生関係にあり、腸内細菌が宿主の健康に様々な良い影響を与える一方で、その乱れは病気の発症と関連する。腸内細菌が引き起こす病気のメカニズムを理解するためには、腸内細菌が宿主に与える影響の分子基盤を解明する必要がある。本研究により明らかにされた、腸内細菌によって誘導される宿主の遺伝子発現変化は、腸内細菌が原因となる様々な病気の治療法の開発に役に立つ可能性があり、社会的意義が高いと言える。

研究成果の概要（英文）：The imbalance of commensal gut microbiota is known to be a risk factor for various diseases such as cancer, inflammatory bowel disease, allergies, and obesity. The purpose of this study is to elucidate the molecular mechanisms of gut microbiota-mediated host gene expression. We performed RNA-seq analysis with mice in a normal environment and germ-free mice lacking gut microbiota. We found that mice in a normal environment exhibited increased expression levels of interferon-stimulated genes compared to germ-free mice.

研究分野：Gut microbiota

キーワード：腸内細菌

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々の消化管には全身の体細胞数を凌駕する総数の細菌が共生しており、腸内細菌叢と呼ばれる生態系を構築している。腸内細菌叢は、ビタミン・短鎖脂肪酸・胆汁酸などの代謝産物の供給や免疫系の調節、情動制御など、宿主の広範な恒常性維持に重要である。近年の次世代シーケンシング技術の発達により、腸内細菌叢の構成要素や機能の網羅的な解析が可能となった。その結果、偏った食生活などが引き起こす腸内細菌のバランス失調 (dysbiosis) が、がん・炎症性腸疾患・アレルギーなど様々な疾患のリスク要因であることが明らかにされた。実際に、糞便微生物移植 (FMT) による dysbiosis の改善が、感染性腸炎や炎症性腸疾患に対する治療有効性を示す。しかし現状の FMT は安全性などの点で重大な問題を抱えており、実用化のためには改善すべき点が多く残されている。これらの問題を解決し、腸内細菌叢が関与する病態の理解や治療法の開発を推進するためには、腸内細菌が宿主に与える影響の分子基盤の解明が必要とされていた。

一方近年、RNA 修飾が司る遺伝子発現の制御は「エピトランスクリプトミクス」と呼ばれる新たな概念を生み出し、非常にホットな研究領域となった。その結果、RNA 修飾 (エピトランスクリプトーム) は遺伝子発現制御を介して広範な生命現象や病態と密接に関連していることが明らかにされた。エピトランスクリプトームの制御を基盤とした臨床応用研究は、ゲノム編集医療や mRNA ワクチンなどの核酸医薬の発展においても極めて重要である。しかしながら、腸内細菌が宿主のエピトランスクリプトームに与える影響については知見に乏しく、詳細な解析が求められていた。

2. 研究の目的

本研究では、腸内細菌叢が宿主の遺伝子発現に与える影響について、網羅的に解析するとともに新規の分子制御メカニズムについて検証することを目的とした。また、腸内細菌による宿主のエピトランスクリプトーム状態の変化を介した遺伝子発現制御の可能性についても検証する。

3. 研究の方法

通常環境下におけるマウスと腸内細菌を持たない無菌マウスの様々な組織から RNA を抽出し、遺伝子発現を RNA-seq により網羅的に同定するとともに、その発現量を比較解析することにより、腸内細菌による影響を受ける遺伝子を探索する。影響の観察された遺伝子について GO 解析などにより、腸内細菌が宿主に与える影響の具体的な作用点を追求し、その分子メカニズムに迫る。さらに、宿主 mRNA のメチル化状態に影響を与える因子の発現量を SPF マウスと GF マウスにおいて比較することにより、宿主エピトランスクリプトーム状態への腸内細菌の寄与について検証を行う。

4. 研究成果

通常環境下におけるマウスと無菌マウスの RNA-seq データから、腸内細菌の共生により発現が変化する遺伝子群を様々な組織において多数同定することに成功した。特に注目すべきは、無菌マウスと比較して通常環境下マウスにおいては、インターフェロン誘導性遺伝子群が過剰に発現している点である。この結果から、腸内細菌を介した遺伝子発現制御の具体的な作用点としてインターフェロン経路が候補として示唆された。

インターフェロン応答には、mRNA の化学修飾 (エピトランスクリプトーム) の一つであるメチル化が関与していることが知られている。mRNA のメチル化状態には修飾酵素、脱メチル化酵素、メチル化 mRNA 特異的結合タンパク質など様々な因子が寄与している。そこで本研究の RNA-seq データにおいて、それら一連の mRNA メチル化に関与する因子の発現量を調べたところ、通常環境下マウスと無菌マウスにおいてそれらの発現に大きな変動は観察されなかった。そのため、本研究の仮説の一つである宿主のエピトランスクリプトーム制御については、腸内細菌が宿主 mRNA のメチル化に影響を及ぼしている証拠は見つけることができなかった。

次に、インターフェロン応答に重要な役割を果たすことが知られている転写因子である Irf9 を欠損したマウスの腸管上皮から RNA を抽出し、リアルタイム PCR 法によって遺伝子発現を確認したところ、顕著なインターフェロン応答遺伝子の発現変動は観察されなかった。そのため、腸内細菌による宿主の遺伝子発現誘導においては Irf9 以外の転写因子が重要な働きを担っていると考えられた。一方、インターフェロンのシグナル伝達に重要な受容体である Ifngr1 の欠損マ

ウスから腸管上皮細胞を採取し遺伝子発現を調べたところ、腸内細菌誘導性の遺伝子のうちいくつかの発現量が低下していることを発見した。また、別のインターフェロン受容体である *Ifnar1* の欠損マウスにおいては、それらの遺伝子発現に大きな影響はなかった。これらの結果から、腸内細菌を介した遺伝子発現制御の具体的な作用点として、インターフェロン受容体の寄与が示唆された。

腸内細菌叢と宿主は密接な共生関係にあり、腸内細菌が宿主の健康に様々な良い影響を与える一方で、その乱れは病気の発症と関連する。本研究により明らかにされた、腸内細菌によって誘導される宿主の遺伝子発現変化の記述は、腸内細菌が宿主に与える影響についての包括的な理解を深めたと言える。さらに本研究は、腸内細菌の具体的な作用点として宿主のインターフェロンが関連するシグナル伝達経路の可能性を示唆した。現在活発に研究開発が進んでいる腸内細菌叢の制御を介した疾患治療法を創出する過程において、本研究の成果はその効果や副作用を予測する重要な手がかりとなり得るため、社会的意義の高い研究となった。

<引用文献>

- Hou, K., Wu, Z.-X., Chen, X.-Y., Wang, J.-Q., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J.B., Wei, L., Li, J., et al. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct. Target. Ther.* 7, 1-28. 10.1038/s41392-022-00974-4.
- Oka, A., and Sartor, R.B. (2020). Microbial-Based and Microbial-Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Dig. Dis. Sci.* 65, 757-788. 10.1007/s10620-020-06090-z.
- Gilbert, W.V., and Nachtergaele, S. (2023). mRNA Regulation by RNA Modifications. *Annu. Rev. Biochem.* 92, 175-198. 10.1146/annurev-biochem-052521-035949.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------