

令和 3 年 10 月 18 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2016

課題番号：16K15213

研究課題名（和文）RNA結合タンパク質による腸内細菌叢の制御を介した寿命制御機構の解明

研究課題名（英文）The analysis for mechanism of lifespan regulation by RNA-binding protein through the regulation of gut microbiota

研究代表者

山角 祐介（Yamazumi, Yusuke）

東京大学・分子細胞生物学研究所・助教

研究者番号：40773768

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：我々はいままでにMex-3B遺伝子欠損マウスを作成し、雄特異的に寿命が顕著に延長し、インスリン感受性が亢進していることを見出した。また、Mex-3Bの欠損により腸内細菌叢が変化することも明らかにした。腸内細菌叢の変化がインスリン感受性に影響を与えることが報告されていることから、我々はMex-3Bが腸内細菌叢の制御を介してインスリン感受性、さらには寿命を制御しているのではないかと考え、研究を行った。抗生物質の投与実験や糞移植実験により、Mex-3Bは腸内細菌叢の制御を介して宿主のインスリン感受性を制御していることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、Mex-3Bというタンパク質が欠損したマウスにおいて、腸内細菌の構成が変化することで基礎代謝が向上していることを見出した。基礎代謝の向上は寿命の延長に寄与していることから、我々の発見は寿命の制御機構の一端を明らかにしたと言える。

研究成果の概要（英文）：We have previously found that Mex-3B-deficient male mice are long-lived and display improved insulin sensitivity. We also observed that Mex-3B deficiency changes gut microbiota. Since gut microbiota has been reported to affect insulin sensitivity, we speculated that Mex-3B affects insulin sensitivity and life span through regulation of gut microbiota. To test the hypothesis, we performed antibiotics treatment experiment or fecal transplantation experiment. Through these experiments, we found that Mex-3B regulates insulin sensitivity through the regulation of gut microbiota.

研究分野：医歯薬学

キーワード：細菌叢

### 1. 研究開始当初の背景

本研究室で作製した Mex-3B 欠損マウスは雄特異的にインスリン感受性が亢進し、寿命が延長している。また、Mex-3B 欠損雄マウスは高脂肪食負荷に伴う肥満に対して抵抗性を示すことから、Mex-3B の欠損による寿命の延長はインスリン感受性の亢進を介している可能性があると考えられる。

近年、肥満・代謝制御における腸内細菌叢の重要性が注目されており、腸内細菌叢が肥満に影響し、それに伴うインスリン感受性の変化に寄与していることが報告されている。興味深い事例として、肥満の人の糞便から抽出した腸内細菌を移植したマウスは肥満に、痩せ型の人の糞便から抽出した腸内細菌を移植したマウスは痩せ型になることが報告されている (Ridaura et al., 2013 Science)。この様な背景から、Mex-3B 欠損雄マウスで認められるインスリン感受性の亢進には、雄特異的な腸内細菌叢の違いが重要な役割を果たしているのではないかと推測し、次世代 sequencer を用いてマウスの糞便の microbiome 解析を行った。その結果、Mex-3B 遺伝子の欠損により、雄特異的に善玉菌である Lactobacillaceae の存在比が増加し、悪玉菌である Clostridiaceae の存在比が減少していることが明らかになった。

### 2. 研究の目的

我々はこれまでに、RNA 結合タンパク質 Mex-3B の遺伝子欠損マウスを作成し、Mex-3B の欠損により雄特異的にインスリン感受性が亢進し、寿命が延長していることを見出している。インスリン感受性が亢進しているメカニズムを明らかにするため、マウスの糞便から腸内細菌を回収し、次世代 sequencer を用いた microbiome 解析を行った。その結果、Mex-3B 遺伝子の欠損により、雄特異的に善玉菌である Lactobacillaceae の存在比が増加し、悪玉菌である Clostridiaceae の存在比が減少していることが明らかになった。本研究では、1) 上記腸内細菌叢の違いがインスリン感受性に与える影響、さらには 2) Mex-3B が腸内細菌叢を制御するメカニズムを明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究は、Mex-3B 遺伝子の有無による腸内細菌叢の構成の変化がインスリン感受性に寄与している可能性を検証するとともに、Mex-3B による腸内細菌叢の制御機構を明らかにすることを目的とする。具体的には、抗生物質を利用して、腸内細菌叢の差異が野生型マウスと D8 欠損マウス間で認められるインスリン感受性の違いにどのように寄与しているか調べる。また、野生型無菌マウスに対する糞移植実験を行い、KO マウスの腸内細菌がインスリン感受性に与える影響を調

べる。さらに、組織染色による解析と、次世代シーケンサーを用いた分子生物学的解析の両面から Mex-3B が腸内細菌叢を制御しているメカニズムの解明を試みる。本研究は 1 年間に絞って行い、次年度以降は Mex-3B が制御する下流遺伝子の同定などの分子メカニズムの解析を含めて規模を拡大し、基盤研究に応募して本研究を発展させたいと考えている。

### 4. 研究成果

我々はこれまでに、Mex-3B 遺伝子欠損マウスを作成し、寿命が顕著に延長していること、および雄特異的にインスリン感受性が亢進していることを見出している。また、Mex-3B 遺伝子の欠損により、腸内細菌叢が変化することも明らかにしている。腸内細菌叢の変化がインスリン感受性に影響を与えることが報告されていることから、我々は Mex-3B が腸内細菌叢の制御を介してインスリン感受性、さらには寿命を制御しているのではないかと考えている。本研究では、1) 腸内細菌叢の違いがインスリン感受性に与える影響、さらには 2) Mex-3B が腸内細菌叢を制御するメカニズムを明らかにすることを目的として研究を進めてきた。

Mex-3B 欠損雄マウスで認められる腸内細菌叢の違いがインスリン感受性の亢進に寄与しているかどうかを明らかにするため、抗生物質の投与によって腸内細菌を死滅させた際のインスリン感受性の変化を調べた。その結果、抗生物質の投与によって腸内細菌を死滅させることにより、野生型マウスと Mex-3B 欠損雄マウスで認められたインスリン感受性の違いが認められなくなることが明らかになった。

続いて、野生型無菌マウスに対する糞移植実験を行った。無菌マウスに野生型または Mex-3B 欠損雄マウスの糞を移植し、それぞれ独立したアイソレーター内で 4 週間飼育した後、インスリン感受性を測定した。その結果、野生型マウス由来の糞を移植したマウスでは何も移植を行っていないコントロールの無菌マウスと比べてインスリン感受性が悪化したのに対し、Mex-3B 欠損雄マウス由来の腸内細菌を移植したマウスでは、コントロールマウスと比較してインスリン感受性に差が認められなかった。

以上の結果から、Mex-3B は腸内細菌叢の制御を介して宿主のインスリン感受性を制御していることが明らかになった。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

[1] Tanaka M, Sotta M, Yamazumi Y, Yamashita Y, Miwa K, Murotae K, Chiba Y, Yokota Hirai M, Akiyama T, Onouchi H, Naito

S and Fujiwara T. The Minimum Open Reading Frame, AUG-Stop, Induces Boron-Dependent Ribosome Stalling and mRNA Degradation. Plant Cell, 2016 Nov 28: 2830-2849. DOI:10.1105/tpc.16.00481 査読有

[2] Yamazumi Y, Sasaki O, Imamura M, Oda T, Ohno Y, Shiozaki-Sato Y, Nagai S, Suyama S, Kamoshida Y, Funato K, Yasui T, Kikutani H, Yamamoto K, Dohi M, Koyasu S, Akiyama T. The RNA Binding Protein Mex-3B Is Required for IL-33 Induction in the Development of Allergic Airway Inflammation. Cell Reports. 2016 Aug;30;16(9):2456-71. DOI:10.1016/j.celrep.2016.07.062 査読有

[3] Izumi K, Brett M, Nishi E, Drunat S, Tan ES, Fujiki K, Lebon S, Cham B, Masuda K, Arakawa M, Jacquinet A, Yamazumi Y, Chen ST, Verloes A, Okada Y, Katou Y, Nakamura T, Akiyama T, Gressens P, Foo R, Passemar S, Tan EC, El Ghouzzi V, Shirahige K. ARCN1 Mutations Cause a Recognizable Craniofacial Syndrome Due to COPI-Mediated Transport Defects. Am J Hum Genet. 2016 Aug 4;99(2):451-9. DOI:10.1016/j.ajhg.2016.06.011 査読有

〔学会発表〕(計 2 件)

Yusuke Yamazumi, Oh Sasaki, Takeaki Oda, Shigenori Nagai, Yuki Kamoshida, Kazuhiko Yamamoto, Makoto Dohi, Shigeo Koyasu and Tetsu Akiyama, The RNA-binding protein Mex-3B is required for IL-33 induction in the development allergic airway inflammation (口頭発表), International congress of immunology 2016, Melbourne Convention and Exhibition Center, オーストラリア,メルボルン 2016/8/25

山角祐介, 佐々木欧, 永井重徳, 山本一彦, 土肥眞, 小安重夫, 秋山徹, アレルギー性気道炎症における RNA 結合タンパク質 Mex-3B の役割, 東京免疫フォーラム, 東京大学医学科学研究所, 東京都港区白金台 2017/3/24

〔図書〕(計 1 件)

山角祐介, 秋山徹, 「RNA 結合蛋白質 Mex-3B はアレルギー性気道炎症における IL-33 の誘導に必要である」, 臨床免疫・アレルギー科, 67 (3): 261-268, 2017

〔産業財産権〕

出願状況 (計 3 件)

名称: インターロイキン 6 又は CXCL5 に起因する疾病の予防又は治療剤をスクリーニングする方法、及びインターロイキン 6 又は

CLCL5 に起因する疾病の予防又は治療剤  
発明者: 秋山徹、山角祐介、小田健昭、佐々木欧、原田広顕、河府和義

権利者: 同上

種類: 特許

番号: AT1-1857

出願年月日: 2016/7/8

国内外の別: 国内

名称: MEX3B 遺伝子の発現を抑制する核酸、MEX3B 遺伝子発現抑制剤、MEX3B 遺伝子発現を抑制する方法及び MEX3B 遺伝子発現に起因する疾病の予防又は治療剤

発明者: 秋山徹、山角祐介、河府和義

権利者: 同上

種類: 特許

番号: AT1-1856

出願年月日: 2016/7/8

国内外の別: 国内

名称: MEX3B 遺伝子の発現を抑制する核酸、MEX3B 遺伝子発現抑制剤、MEX3B 遺伝子発現を抑制する方法及び MEX3B 遺伝子発現に起因する疾病の予防又は治療剤

発明者: 秋山徹、山角祐介、河府和義

権利者: 同上

種類: 特許

番号: AT1-1855

出願年月日: 2016/7/8

国内外の別: 国内

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山角 祐介 (Yamazumi Yusuke)

東京大学分子細胞生物学研究所・助教

研究者番号: 40773768

(2) 研究分担者

( )

研究者番号:

(3) 連携研究者

( )

研究者番号:

(4)研究協力者 ( )