

令和 5 年 5 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02927

研究課題名（和文）腸管免疫のホメオスタシスに寄与するmicroRNAと食事/腸内細菌叢の要因

研究課題名（英文）MicroRNA contributing to intestinal immune homeostasis and effect of diet and gut microbiota

研究代表者

園山 慶（Sonoyama, Kei）

北海道大学・農学研究院・教授

研究者番号：90241364

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、腸内細菌叢が腸管免疫を調節する際のmicroRNAによる遺伝子サイレンシングの役割を調べた。無菌マウスと通常マウスの比較解析から、腸内細菌叢の存在が大腸の粘膜固有層白血球においてmiR-200ファミリーの発現を増加させる結果、IL-2発現を促進する転写因子であるBCL11BおよびETS-1の発現が抑制され、IL-2産生の減少につながることを示唆された。また、難消化性オリゴ糖である1-kestoseを摂取させたマウスを用いた解析により、1-kestoseが大腸の粘膜固有層白血球におけるmicroRNA発現を変化させ、それらの少なくとも一部を腸内のビフィズス菌が媒介することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、腸内細菌が大腸の粘膜固有層白血球、おそらくはCD4+ T細胞においてmiR-200ファミリーの発現を増加させ、それらの標的遺伝子であるBcl11bおよびEts1のサイレンシングを介してIL-2産生を抑制することが示唆された。また、このことにとりわけビフィズス菌が関与することが1-kestose摂取マウスの解析結果から推察された。このような、食およびそれが左右する腸内細菌叢によって腸粘膜免疫の恒常性が調節される際に、microRNAによる遺伝子サイレンシングが寄与することを示したのは本研究が最初の例である。

研究成果の概要（英文）：This study investigated the role of microRNA-mediated gene silencing in gut microbiota regulation of intestinal immunity. Comparison between germ-free and specific pathogen-free mice suggested that the presence of gut microbiota increases the expression of miR-200 family members in large intestinal lamina propria leukocytes, resulting in suppression of BCL11B and ETS-1, transcription factors that promote IL-2 expression, leading to decreased IL-2 production. Analysis of mice fed 1-kestose, a non-digestible oligosaccharide, also suggested that 1-kestose alters microRNA expression in large intestinal lamina propria leukocytes and that these changes are mediated at least in part by bifidobacteria in the gut.

研究分野：消化管生理学

キーワード：microRNA 腸管免疫 腸内細菌叢 難消化性オリゴ糖

1. 研究開始当初の背景

筆者らはこれまでに、腸内細菌叢の情報が宿主生体内の各組織・細胞に伝達される機序のひとつとして循環血中のエクソソームを想定し、乳酸菌株をマウスに経口投与した際に観察される抗炎症作用がエクソソームによって媒介されることを示した (Aoki-Yoshida *et al.* 2017 *Biochem Biophys Res Commun*)。その後、このような機能を発揮するエクソソームを放出する細胞を追究する過程において、難消化性オリゴ糖の摂取による腸内細菌叢の変化にともなって大腸における粘膜固有層白血球 (lamina propria leukocyte, LPL) の microRNA (miRNA) プロファイルが変化することを動物実験により見出した。そして、この際に増加する一群の miRNA の中で、miR-141 および miR-200a は、多発性硬化症の病態に寄与する T 細胞分化を調節する miRNA (Naghavian *et al.* 2015 *PLoS One*) と因らずも一致するものであった。以上のことから、「miRNA による遺伝子サイレンシングを介した T 細胞分化の調節は、腸内細菌叢が腸管免疫のホメオスタシスに寄与する分子基盤である」という仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究では、「miRNA による遺伝子サイレンシングを介した T 細胞分化の調節は、腸内細菌叢が腸管免疫のホメオスタシスに寄与する分子基盤である」という仮説を動物実験および細胞培養実験により証明することを目的とした。具体的な目的は以下のとおりである。

- (1) 難消化性オリゴ糖によって大腸 LPL で増加する miR-141/200a の標的遺伝子を解明する。
- (2) miR-141/200a による標的遺伝子のサイレンシングが誘導する表現型を解明する。
- (3) miR-141/200a を増加させる腸内細菌叢の因子を解明する。

3. 研究の方法

(1) 実験デザイン

難消化性オリゴ糖によって大腸 LPL で増加する miRNA の標的遺伝子を追究するのに先立ち、腸内細菌叢の存在が大腸 LPL における miRNA および mRNA の発現に及ぼす影響を解析した。すなわち、無菌 (germ free, GF) および通常 (specific pathogen free, SPF) の BALB/c マウス (オス、7 週齢) を安楽死させて大腸を摘出し、後述するように LPL を分離して miRNA および mRNA の発現を解析した。次に、C57BL/6J マウス (オス、6 週齢) を精製飼料 (AIN-93G) で飼育し、水道水あるいは難消化性オリゴ糖として 1-ケストースを 4% (w/v) となるように溶解した水道水 (それぞれ KES- および KES+) のいずれかを自由摂取させ、2 週間飼育した。その後、前述したように安楽死させて大腸 LPL における miRNA の発現を解析した。また、盲腸内容物中のビフィズス菌数を以前に報告した方法にしたがって 16S rRNA 遺伝子断片の qPCR により推定した (Tatsuoka *et al.* 2022 *Br J Nutr*)。さらに別の実験で、C57BL/6J マウス (オス、7 週齢) を精製飼料 (AIN-93G) で飼育し、筆者らが以前にマウスの腸内から分離した *Bifidobacterium pseudolongum* (Sasajima *et al.* 2010 *Br J Nutr*) を毎日 1 回経口投与し (1×10^9 CFU/頭)、1 週間後に前述と同様に安楽死させて大腸 LPL における miRNA の発現を解析した。本研究は、「動物の愛護及び管理に関する法律」および「北海道大学動物実験に関する規定」にしたがって研究計画書を作成し、北海道大学実験動物委員会に提出して、審査・承認を受けた (承認番号 19-0017)。

- (2) 大腸 LPL の分離と miRNA/mRNA の発現解析、標的遺伝子予測、および予測された標的遺伝子がコードするタンパクの発現解析

大腸組織から定法 (Weigmann *et al.* 2007 *Nat Protoc*) により LPL を分離した。LPL から miRNeasy Mini kit (Qiagen) を用いて総 RNA を分離し、miRNA および mRNA の発現プロファイルをマイクロアレイ (3D Gene オリゴチップ、東レ) により解析し、その結果を RT-qPCR により確認した。また、miRNA の標的遺伝子はウェブベースのツールである TargetScan (<http://www.targetscan.org/>) を用いて予測し、mRNA の遺伝子オントロジー (gene ontology, GO) エンリッチメント解析には DAVID 6.8 (<https://david.ncicrf.gov/>) を用いた。さらに、大腸 LPL からタンパク質を分離し、予測された標的遺伝子がコードするタンパク質の発現をウェスタンブロット分析により解析した。

- (3) インターロイキン 2 (interleukin-2, IL-2) 産生の解析

前述のように分離した大腸 LPL を 96 ウェルプレートに播種し、10%ウシ胎児血清添加 RPMI1640 培地を用いて 37°C、5%CO₂-95%空気条件で培養した。PMA/イオノマイシン添加条件で 24 時間培養後の培養上清を ELISA (IL-2 Mouse ELISA kit, R&D Systems) による IL-2 定量に供し、細胞からは RNA を分離して RT-qPCR により IL-2 mRNA レベルを推定した。

(4) 大腸 LPL における miRNA 発現を変化させる腸内細菌の要素の探索

(3)と同様に大腸 LPL を培養し、異なる濃度の短鎖脂肪酸 (short chain fatty acid, SCFA) を添加して 24 時間培養後に RNA を分離し、RT-qPCR により miRNA レベルを推定した。

4. 研究成果

(1) 腸内細菌叢の存在は大腸 LPL において miR-200 ファミリーによる遺伝子サイレンシングを介して IL-2 産生を抑制する

GF マウスおよび SPF マウスの大腸 LPL における miRNA 発現プロファイルをマイクロアレイにより比較した結果、miR-200 ファミリー (miR-200a、-200b、-200c、-141、-429)、miR-192/215 ファミリーの一部 (miR-192、-194)、および miR-148a の発現レベルが GF マウスに比して SPF マウスで高値を示し (図 1A)、それらは RT-qPCR により確認された (図 1B)。一方、mRNA 発現プロファイルを比較したところ、GF マウスに比して SPF マウスで 1,943 の mRNA が 2 倍以上、775 の mRNA が 0.5 倍以下の発現レベルを示した (図 2A)。SPF マウスで低値を示した mRNA に着目して GO エンリッチメント解析を実施すると、感染防御および免疫系に関連する biological process の GO term が上位に検出された (図 2B)。そこで、SPF マウスで高値を示した miRNA の標的遺伝子を *in silico* で予測し、その中で感染防御および免疫系の GO term に関連する遺伝子の mRNA レベルを比較すると、マイクロアレイ (図 2A) および RT-qPCR (図 2C) のいずれにおいても GF マウスに比して SPF マウスで低値を示した。その中で *Bcl11b*、*Ets1*、および *Zeb1* がコードする BCL11B、ETS-1、および ZEB1 は IL-2 の遺伝子発現を調節する転写因子であるので (Cismasiu *et al.* 2006 *Blood*, Tsao *et al.* 2013 *Proc Natl Acad Sci USA*, Wang *et al.* 2009 *Int Immunol*)、大腸 LPL におけるこれらのタンパク質のレベル、*Ii2* mRNA レベル、および IL-2 産生を調べたところ、ZEB1 のレベルを除いてはいずれも GF マウスに比して SPF マウスで低値を示した (図 3)。以上の結果は、腸内細菌叢の存在が大腸 LPL において miR-200 ファミリーの発現を増加させる結果、*Bcl11b* および *Ets1* の発現が抑制され、IL-2 産生の減少につながることを示唆する (図 4)。

腸内細菌が大腸 LPL における miRNA 発現を変化させる機序について、菌体成分および代謝物に着目し、SPF マウスの糞便抽出物および SCFA を添加した培地で大腸 LPL を培養した。しかしながら、miR-200 ファミリーの発現変化は認められなかったため (データ未記載)、さらなる検討が必要である。

(2) ケストースの摂取は大腸 LPL において miR-200 ファミリーおよび miR-192/215 ファミリーの発現を増加させ、ビフィズス菌がそれに寄与する

難消化性オリゴ糖として 1-ケストースをマウスに摂取をさせ、大腸 LPL における miRNA 発現プロファイルを調べたところ、これを摂取しないマウスに比して miR-200 ファミリーの一部 (miR-200a、-200b、-200c、-205) および miR-192/215 ファミリー (miR-192、-194、-215) が高値を示した (図 5A および 5B)。この際の盲腸内容物中の総ビフィズス菌数および *B. pseudolongum* 数は 1-ケストース摂取により増加した (図 5C)。これらのことから、1-ケストースによる大腸 LPL における miRNA の発現変化をビフィズス菌が媒介していると予想し、これを確かめるために *B. pseudolongum* を経口投与した。その結果、1-ケストース摂取によって増加した miRNA のうち、miR-194、-200a、および -215 のレベルが高値を示した (図 6A)。また、*B. pseudolongum* の経口投与により盲腸内の総ビフィズス菌数および *B. pseudolongum* 数は高値を示した (図 6B)。これらの結果は、難消化性オリゴ糖である 1-ケストースは大腸 LPL における miRNA 発現を変化させ、それらの少なくとも一部を腸内のビフィズス菌が媒介することが示唆された。

以上のように、腸内細菌は未知の機序により大腸 LPL、おそらくは CD4⁺ T 細胞において miR-200 ファミリーの発現を増加させ、それらの標的遺伝子である *Bcl11b* および *Ets1* のサイレンシングを介して IL-2 産生を抑制することが示唆された。また、このことによりわけビフィズス菌が関与することが 1-ケストース摂取マウスの解析結果から推察された。このような、食およびそれが左右する腸内細菌叢によって腸粘膜免疫の恒常性が調節される際に、miRNA による遺伝子サイレンシングが寄与することを示したのは本研究が最初の例である。

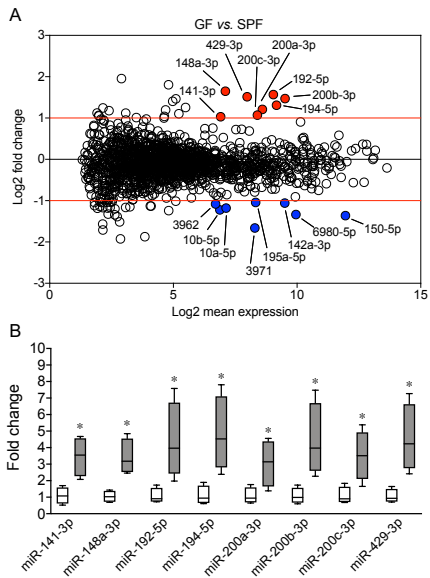


図1 GFマウスとSPFマウスの大腸LPLにおけるmiRNA発現プロファイルの比較。A. マイクロアレイ分析の結果を示すMAプロット。各シンボルは各群のサンプルをプールして分析した結果を示す。赤および青のシンボルは2倍以上の差があるmiRNAを示す。B. マイクロアレイによりGFマウスに比してSPFマウスで高値を示したmiRNAをRT-qPCRにより確認した。平均値をunpaired t testにより検定し、*は $p < 0.05$ を示す。

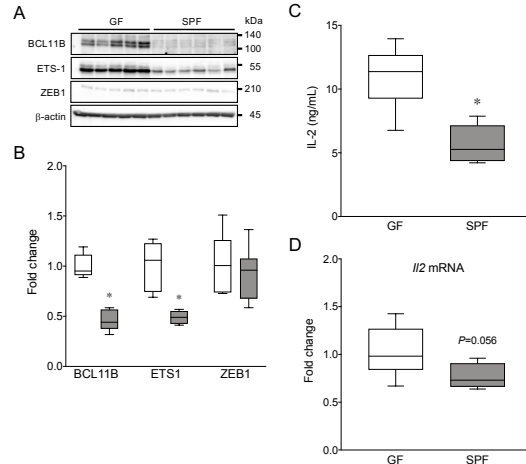


図3 GFマウスとSPFマウスの大腸LPLにおけるBCL11B、ETS-1、およびZEB1のタンパク発現レベルならびにIL-2産生。A. ウェスタンブロット。B. ウェスタンブロットのバンドから発現レベルを推定して相対比較した結果を示す。CおよびD. 分離した大腸LPLをPMA/イオノマイシン添加培地で24時間培養した後の培地中IL-2濃度 (ELISAで定量) およびI/2 mRNAレベル (RT-qPCRで推定) を示す。B-Dは平均値をunpaired t testにより検定し、*は $p < 0.05$ を示す。

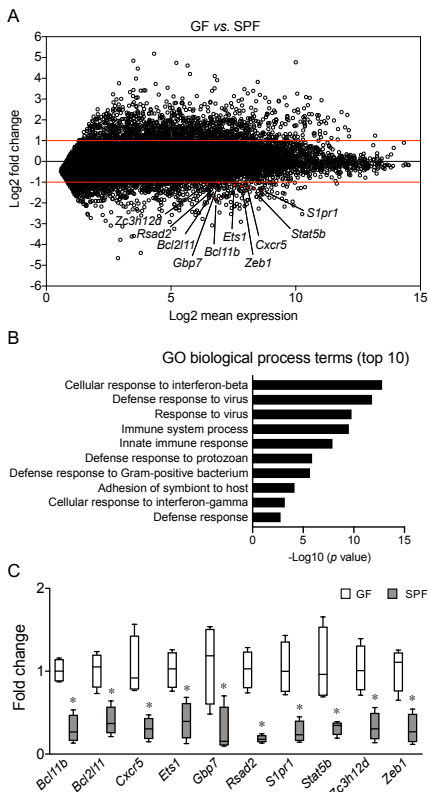


図2 GFマウスとSPFマウスの大腸LPLにおけるmRNA発現プロファイルの比較。A. マイクロアレイ分析の結果を示すMAプロット。各シンボルは各群のサンプルをプールして分析した結果を示す。赤のシンボルはGFマウスに比してSPFマウスで0.5倍以上低いmRNAを示す。B. マイクロアレイによりGFマウスに比してSPFマウスで低値を示したmRNAのGO terms。C. マイクロアレイによりGFマウスに比してSPFマウスで低値を示したmRNAをRT-qPCRにより確認した。平均値をunpaired t testにより検定し、*は $p < 0.05$ を示す。

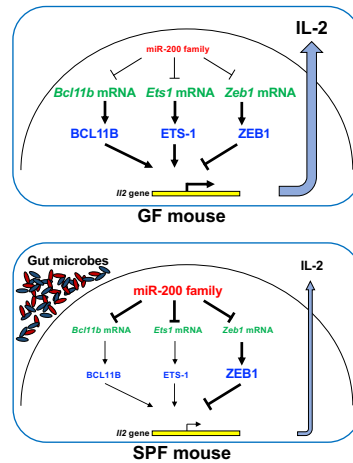


図4 腸内細菌が大腸LPLにおいてmiR-200ファミリーによる遺伝子サイレンシングを介してIL-2産生を制御する機序。

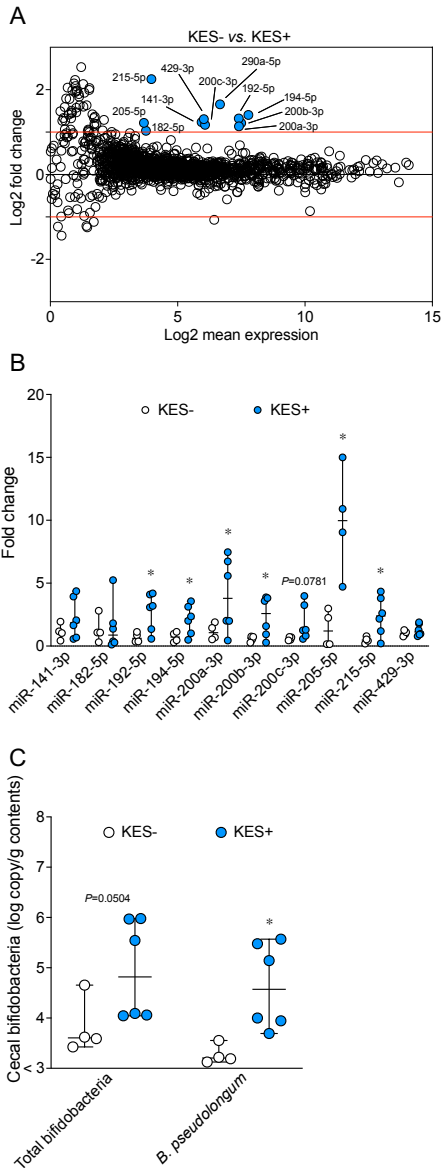


図5 ケストース摂取 (KES+) がマウスの大腸LPLにおけるmiRNA発現および盲腸内ビフィズス菌数に及ぼす影響. A. マイクロアレイ分析の結果を示すMAプロット. 各シンボルは各群のサンプルをプールして分析した結果を示す. 青のシンボルは2倍以上の差があるmiRNAを示す. B. マイクロアレイ分析においてKES摂取により高値を示したmiRNAをRT-qPCRにより確認した. C. 盲腸内容物中の総ビフィズス菌数および*B. pseudolongum*数をRT-qPCRにより推定した. BおよびCにおいて中央値をWelch補正したunpaired t testにより検定し、*は $p < 0.05$ を示す.

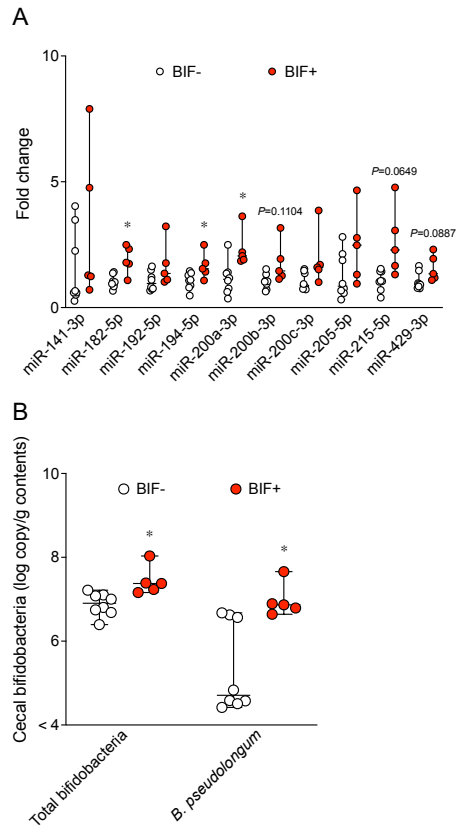


図6 *B. pseudolongum*の経口投与 (BIF+) がマウスの大腸LPLにおけるmiRNA発現および盲腸内ビフィズス菌数に及ぼす影響. A. miRNAレベルをRT-qPCRにより推定した結果を示す. B. 盲腸内容物中の総ビフィズス菌数および*B. pseudolongum*数をRT-qPCRにより推定した. 中央値をWelch補正したunpaired t testにより検定し、*は $p < 0.05$ を示す.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 SEKI Manami, MIWA Akiho, OHSAKA Fumina, KARATSU Yugo, TSURUTA Takeshi, HINO Shingo, MORITA Tatsuya, SONOYAMA Kei | 4. 巻 41 |
| 2. 論文標題 Local free fatty acids trigger the expression of lipopolysaccharide-binding protein in murine white adipose tissue | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Bioscience of Microbiota, Food and Health | 6. 最初と最後の頁 54-65 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12938/bmfh.2021-061 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Tsuruta Takeshi, Muhomah Teresia Aluoch, Sonoyama Kei, Nguyen Qui D., Takase Yurika, Nishijima Aoi, Himoto Shiori, Katsumata Emiko, Nishino Naoki | 4. 巻 93 |
| 2. 論文標題 Aicda deficiency exacerbates high-fat diet-induced hyperinsulinemia but not gut dysbiosis in mice | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Nutrition Research | 6. 最初と最後の頁 15 ~ 26 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nutres.2021.06.009 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Ohsaka Fumina, Karatsu Yugo, Kadota Yoshihiro, Tochio Takumi, Takemura Naoki, Sonoyama Kei | 4. 巻 534 |
| 2. 論文標題 Gut commensals suppress interleukin-2 production through microRNA-200/BCL11B and microRNA-200/ETS-1 axes in lamina propria leukocytes of murine large intestine | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications | 6. 最初と最後の頁 808 ~ 814 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.10.103 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Tatsuoka Misa, Osaki Yosuke, Ohsaka Fumina, Tsuruta Takeshi, Kadota Yoshihiro, Tochio Takumi, Hino Shingo, Morita Tatsuya, Sonoyama Kei | 4. 巻 127 |
| 2. 論文標題 Consumption of indigestible saccharides and administration of Bifidobacterium pseudolongum reduce mucosal serotonin in murine colonic mucosa | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 British Journal of Nutrition | 6. 最初と最後の頁 513-525 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S0007114521001306 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Okumura Motoshi, Hamada Akihiro, Ohsaka Fumina, Tsuruta Takeshi, Hira Tohru, Sonoyama Kei | 4. 巻 472 |
| 2. 論文標題 Expression of serotonin receptor HTR4 in glucagon-like peptide-1-positive enteroendocrine cells of the murine intestine | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Pflugers Archiv - European Journal of Physiology | 6. 最初と最後の頁 1521 ~ 1532 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-020-02453-7 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Udomsopagit Teranart, Miwa Akiho, Seki Manami, Shimbori Emiko, Kadota Yoshihiro, Tochio Takumi, Sonoyama Kei | 4. 巻 529 |
| 2. 論文標題 Intestinal microbiota transplanted reveals the role of microbiota in dietary regulation of RegIII and RegIII expression in mouse intestine | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications | 6. 最初と最後の頁 64 ~ 69 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.05.150 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 OHSAKA Fumina, HONMA Daiki, KADOTA Yoshihiro, TOCHIO Takumi, SONOYAMA Kei | 4. 巻 69 |
| 2. 論文標題 Consumption of 1-Kestose Upregulates MicroRNA-200 and -192/215 Families in Lamina Propria Leukocytes of the Murine Large Intestine | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology | 6. 最初と最後の頁 150 ~ 154 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.69.150 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 TATSUOKA Misa, SHIMADA Riku, OHSAKA Fumina, SONOYAMA Kei | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Administration of Bifidobacterium pseudolongum suppresses the increase of colonic serotonin and alleviates symptoms in dextran sodium sulfate-induced colitis in mice | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Bioscience of Microbiota, Food and Health | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12938/bmfh.2022-073 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 SONOYAMA Kei、OHSAKA Fumina | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Role of microRNAs in the crosstalk between the gut microbiota and intestinal immune system | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Bioscience of Microbiota, Food and Health | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12938/bmfh.2023-027 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

[学会発表] 計28件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 岩瀬 拓真、山本 達朗、田邊 宏樹、逢坂 文那、内山 孝司、園山 慶 |
| 2. 発表標題 アネキシンA10遺伝子欠損が食物アレルギーにおよぼす影響の解析 |
| 3. 学会等名 日本栄養・食糧学会第75回大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 逢坂 文那、唐津 勇吾、門田 吉弘、柄尾 巧、園山 慶 |
| 2. 発表標題 腸内細菌はマウスの大腸粘膜固有層白血球におけるmiR-200/BCL11B・ETS-1軸を介してIL-2産生を抑制する |
| 3. 学会等名 日本栄養・食糧学会第75回大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 唐津 勇吾、逢坂 文那、園山 慶 |
| 2. 発表標題 通常マウスと無菌マウスにおける循環血中エクソソームのmiRNAプロファイルの比較 |
| 3. 学会等名 2021年度 日本農芸化学会北海道支部第1回学術講演会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 唐津 勇吾、門田 吉弘、栃尾 巧、逢坂 文那、園山 慶 |
| 2. 発表標題 1-ケストースの接触過敏症抑制効果と循環血中エクソソームの関与 |
| 3. 学会等名 日本食物繊維学会第26回学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 逢坂 文那、園山 慶 |
| 2. 発表標題 マウスTリンパ腫細胞株EL-4におけるmiR-200ファミリーによる遺伝子サイレンシングを介したIL-2産生調節 |
| 3. 学会等名 日本食品免疫学会第17回学術大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 本間 大貴、逢坂 文那、園山 慶 |
| 2. 発表標題 高脂肪食摂取がマウスの結腸粘膜固有層における制御性T細胞分化に関連する遺伝子およびそれらを制御するmicroRNAの発現におよぼす影響 |
| 3. 学会等名 日本食品免疫学会第17回学術大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 唐津 勇吾、逢坂 文那、園山 慶 |
| 2. 発表標題 腸内細菌叢により影響を受けるマウスの循環血中エクソソームのmiRNAの標的予測とhnRNPA2B1の関与 |
| 3. 学会等名 日本栄養・食糧学会東北支部（第55回）・北海道支部（第51回）合同支部大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 唐津 勇吾、逢坂 文那、園山 慶 |
| 2. 発表標題 腸内細菌叢はマウスの循環血中エクソソームに内包されるmiRNAの変化を介して宿主生理に影響を及ぼす |
| 3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 鶴田 剛司、園山 慶、西野 直樹 |
| 2. 発表標題 高脂肪食の摂取にともなう腸管IgAの腸内細菌に対する反応性の低下と肥満病態の関係性 |
| 3. 学会等名 日本栄養・食糧学会第74回大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Udomsapagit Teranart、新堀 絵美子、門田 吉弘、栃尾 巧、園山 慶 |
| 2. 発表標題 腸内細菌移植後の腸内細菌叢は1 ケストース摂取による小腸RegIII 発現を増加させる |
| 3. 学会等名 日本栄養・食糧学会第74回大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 塩原 幸、田邊 宏基、園山 慶、内山 孝司、山本 達朗 |
| 2. 発表標題 DSS大腸炎マウスにおけるアネキシンA10遺伝子欠損の影響 |
| 3. 学会等名 日本栄養・食糧学会第74回大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 唐津 勇吾、逢坂 文那、古川 貴之、川瀬 倫子、園山 慶 |
| 2. 発表標題 乳酸菌株のマウスへの経口投与は循環血中エクソソームに内包されるmicroRNAプロファイルを変化させる |
| 3. 学会等名 日本栄養・食糧学会第74回大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 逢坂 文那、門田 吉弘、栃尾 巧、園山 慶 |
| 2. 発表標題 大腸粘膜固有層単核球のmicroRNAの発現に影響を与える腸内細菌因子の探索 |
| 3. 学会等名 日本栄養・食糧学会第74回大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 世羅 匡央、大東 孝充、新堀 絵美子、園山 慶 |
| 2. 発表標題 マウスの白色脂肪組織の褐色化がHIF-1 α の発現におよぼす影響 |
| 3. 学会等名 日本栄養・食糧学会第74回大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Teranart Udomsopagit, Emiko Shimbori, Kei Sonoyama |
| 2. 発表標題 Effect of short-chain fatty acids on RegIII α and RegIII β gene expression in murine intestinal organoids |
| 3. 学会等名 日本食物繊維学会第25回学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 新堀給美子, 園山慶 |
| 2. 発表標題 マウス結腸オルガノイドの反転と短鎖脂肪酸添加による遺伝子発現変動の網羅的解析 |
| 3. 学会等名 日本食物繊維学会第25回学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 岩瀬 拓真, 又村 希, 山本 達朗, 内山 孝司, 園山 慶 |
| 2. 発表標題 免疫組織化学によるマウス消化管におけるアネキシンA10の発現解析 |
| 3. 学会等名 2020年度 日本農芸化学会北海道支部 / 第50回 日本栄養・食糧学会北海道支部 合同学術講演会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 唐津 勇吾, 門田 吉弘, 栃尾 巧, 川瀬 倫子, 園山 慶 |
| 2. 発表標題 1-ケストース投与により変化する循環血中エクソソーム内microRNAと標的予測 |
| 3. 学会等名 2020年度 日本農芸化学会北海道支部 / 第50回 日本栄養・食糧学会北海道支部 合同学術講演会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 水落 圭紀, 岩瀬 拓真, 逢坂 文那, 内山 孝司, 田邊 宏基, 山本 達朗, 園山 慶 |
| 2. 発表標題 アネキシンA10遺伝子欠損マウスのパイエル板濾胞関連上皮層及びリンパ濾胞における遺伝子発現解析 |
| 3. 学会等名 日本栄養・食糧学会第76回大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 本間 大貴、逢坂 文那、園山 慶 |
| 2. 発表標題 高脂肪食摂取がマウスの大腸粘膜固有層における制御性T細胞分化に影響を及ぼす際のmiRNAの役割 |
| 3. 学会等名 日本栄養・食糧学会第76回大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 逢坂 文那、園山 慶 |
| 2. 発表標題 マウスTリンパ腫細胞株EL-4におけるmiR-200ファミリーの標的遺伝子の網羅的探索 |
| 3. 学会等名 日本栄養・食糧学会第76回大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 岩瀬 拓真、水落 圭紀、逢坂 文那、内山 孝司、田邊 宏基、山本 達朗、園山 慶 |
| 2. 発表標題 アネキシンA10遺伝子欠損がマウスのアレルギー性鼻炎におよぼす影響の解析 |
| 3. 学会等名 日本栄養・食糧学会第76回大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Fumina Ohsaka, Daiki Honma, Yugo Karatsu, Kei Sonoyama |
| 2. 発表標題 Gut commensals regulate intestinal mucosal immunity through microRNA-200 gene silencing in lamina propria leukocytes of murine large intestine |
| 3. 学会等名 22nd International Congress of Nutrition (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 嶋田陸、水落圭紀、岩瀬拓真、逢坂文那、内山孝司、田邊宏基、山本達朗、園山慶 |
| 2. 発表標題 Anxa10遺伝子欠損がウス小腸オルガノイドにおけるM細胞誘導に与える影響 |
| 3. 学会等名 日本栄養・食糧学会北海道支部第52回支部大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山口 万柚子, 逢坂 文那, 加藤 英介, 園山 慶 |
| 2. 発表標題 マウス盲腸内容物由来microRNAが腸内細菌叢に及ぼす影響の解析 |
| 3. 学会等名 日本栄養・食糧学会北海道支部第52回支部大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山口 万柚子, 逢坂 文那, 加藤 英介, 園山 慶 |
| 2. 発表標題 24ウェルプレート培養腸内細菌に対する難消化性糖類添加の影響 |
| 3. 学会等名 日本食物繊維学会第27回学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 水落 圭紀, 逢坂 文那, 田邊 宏基, 武村 直紀, 園山 慶 |
| 2. 発表標題 Anxa10遺伝子ノックアウトマウスにおける消化管透過性と2型免疫応答 |
| 3. 学会等名 日本食品免疫学会第18回学術大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山口万柚子、加藤英介、逢坂文那、園山慶 |
| 2. 発表標題 24ウェル培養プレートを用いたマウス腸内細菌培養法の検討 |
| 3. 学会等名 日本農芸化学会北海道支部学術講演会 |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

| | | |
|---------------------------------|--------------------------------|---------------|
| 産業財産権の名称 マイクロRNAの発現促進用組成物 | 発明者 門田吉弘, 梶尾巧, 園山慶, 逢坂文那 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-184606 | 出願年 2022年 | 国内・外国の別 国内 |

〔取得〕 計0件

〔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 |
|---------|---------|
| | |