

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	佐々木 伸雄
研究機関名	国立大学法人群馬大学
所属部署名	生体調節研究所・粘膜エコシステム制御分野
役職名	教授
研究課題名	組織幹細胞を制御する“加菌”システムの開発
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本事業の二年目に相当する当該年度は、設定した各 3 つの課題について以下のような成果を得た。

1. 組織幹細胞ダイナミクスに作用する機能性細菌の探索研究：これまでにマウスに異なる抗菌スペクトラムを示す抗生物質を投与し、腸管上皮幹細胞の恒常性が攪乱することを示してきた。そこで、これらの抗生物質投与マウスにおける腸内細菌叢解析を行い、幹細胞の恒常性異常と相関性を示す候補微生物 5 菌を同定した。さらに、これらの単離した微生物の機能を検証するために、新規の遺伝子改変マウスを用いた腸内細菌-幹細胞相互作用の評価系を構築した。
2. 腸内細菌-宿主間の双方向シグナルの理解：これまで宿主細胞に対する微生物の機能を調べるためには、非生理的な条件であるが大腸癌由来の株化された培養細胞（Caco-2）などが頻繁に利用されてきた。そこで、オルガノイド法によって培養される正常な腸管上皮細胞と Caco-2 を用いて、プロバイオティクス細菌に対する反応の違いを検証することにした。その結果、微生物との共培養刺激によって変動の見られた遺伝子のほとんどは、Caco-2、もしくは正常上皮細胞に特異的なものである事が分かった。
3. ヒューマン粘膜エコシステム *in vitro* 再現と変動予測モデル構築：これまでに、本課題では長期間にわたる嫌気性腸内細菌とオルガノイド共培養装置の開発を行ってきた。当該年度は、i) オルガノイド培養に適切な培地量を調整する異なるサイズの培養容器の検討、ii) 灌流速度を調節できるモーター装置の取り付けを行った。微生物を添加しない条件では、この装置を利用することで、オルガノイドを嫌気チャンバー内で 1 週間以上培養することに成功した。次に本装置を用いて、属レベルで異なる 19 種類の嫌気性腸内細菌とオルガノイドの共培養に挑戦したところ、8 種類の腸内細菌は、ヒト腸管オルガノイドと安定的に共培養できることが分かった。