



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on the role of gut microbiota in the regulation of RegIII β and RegIII γ in murine intestine [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Udomsopagit, Teranart
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(農学)
Dissertation Number	甲第15145号
Issue Date	2022-09-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/87162
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Udomsopagit_Teranart_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（農学） 氏名 Teranart Udomsopagit

審査担当者 主査 教授 園山 慶
副査 教授 石塚 敏
副査 教授 吹谷 智
副査 准教授 比良 徹

学位論文題名

Studies on the role of gut microbiota in the regulation of RegIII β and RegIII γ in murine intestine

(マウス小腸の RegIII β および RegIII γ の発現調節における腸内細菌叢の役割に関する研究)

本論文は英文 58 頁，図 16，表 2，6 章からなり，参考論文 1 編が付されている。

小腸上皮細胞において発現する C 型レクチンである RegIII β および RegIII γ は，小腸管腔に分泌されて病原性細菌および常在細菌に対する殺菌活性を発揮し，腸管における感染防御に寄与する抗菌ペプチドである．これらの抗菌ペプチドの発現は腸内細菌叢および食餌により影響を受けることが知られている．例えば，高脂肪食および難消化性オリゴ糖の摂取は，小腸における RegIII β および RegIII γ の発現を変化させ，同時に腸内細菌叢の構成を変化させる．本研究は，動物実験および組織培養を用い，小腸における RegIII β および RegIII γ の発現が食餌によって変化する際に腸内細菌叢が媒介するという仮説を証明するとともに，その分子機序について解析した結果をまとめたものである．

1) 食餌による RegIII β および RegIII γ の発現調節における腸内細菌叢の役割

高脂肪食および難消化性オリゴ糖の摂取による RegIII β および RegIII γ の発現変化を腸内細菌叢が媒介することを証明するために，本研究ではマウスを用いて腸内細菌移植を実施した．すなわち，抗生剤投与により腸内細菌を減少させたマウスをレシピエントとし，高脂肪食および難消化性オリゴ糖を摂取させたマウスの盲腸内細菌を経口投与することにより移植を行った．その結果，ドナーマウスの小腸において観察された高脂肪食および難消化性オリゴ糖の摂取による RegIII β および RegIII γ の mRNA レベルの変化ならびに腸内細菌叢の構成変化は，レシピエントマウスにおいて再現された．これらの結果から本研究は，高脂肪食および難消化性オリゴ糖

の摂取による RegIII β および RegIII γ の発現変化の少なくとも一部は腸内細菌叢により媒介されると結論づけている。

2) RegIII β の発現を調節する腸内細菌

本研究では、小腸における RegIII β の発現調節に寄与する腸内細菌を見出すために、RegIII β の発現が変化する条件における腸内細菌叢を網羅的に探索した。すなわち、前述した難消化性オリゴ糖を摂取させたマウスに加え、脂肪細胞が産生するホルモンであるレプチンが RegIII β の発現に影響することが知られているので、レプチン遺伝子変異マウスおよびレプチン受容体遺伝子変異マウスの解析を実施した。これらのマウスの腸内細菌叢の構成は、盲腸内容物から分離した細菌のゲノム DNA を用い、16S rRNA 遺伝子のシーケンシングにより解析した。その結果、Ruminococcaceae_Incertae_Sedis, Clostridia_UCG-014, および *Alloprevotella* 属細菌の存在レベルと、小腸における RegIII β の mRNA レベルとの間に正の相関が認められた。これらの細菌群には、短鎖脂肪酸とりわけ酪酸を産生する細菌種が含まれることから、本研究は、酪酸産生菌および酪酸が小腸における RegIII β の発現増加の引き金となると結論づけている。

3) 腸管オルガノイドを用いた RegIII β および RegIII γ の発現調節機序の解析

腸管オルガノイドは、腸管から幹細胞を含む上皮組織を分離して培養することにより得られる 3 次元の上皮組織構造体である。本研究では、このものを小腸上皮組織の *ex vivo* モデルとして用い、RegIII β および RegIII γ の発現調節の分子機序を解析した。すなわち、マウスの腸管オルガノイドの培地に酪酸を添加した結果、RegIII β および RegIII γ の mRNA レベルが増加することが観察された。酪酸はヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の阻害によるエピジェネティックな遺伝子発現制御に寄与することが知られている。本研究は、既知の HDAC 阻害剤であるトリコスタチン A が腸管オルガノイドにおける RegIII β および RegIII γ の mRNA レベルを増加させることを示し、これらのことから、酪酸による RegIII β および RegIII γ の発現調節に HDAC 阻害が関与すると結論づけている。

以上のように本研究は、抗菌ペプチドである RegIII β および RegIII γ の小腸上皮における発現を腸内細菌である酪酸産生菌が増加させ、その分子機序として酪酸による HDAC 阻害を介したエピジェネティック制御が寄与することを明らかにした。これらの成果は、腸管における感染症制御の新しい戦略構築に寄与するものである。

よって審査員一同は、Teranart Udomsopagit が博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。