

平成30年12月17日

若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人 日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 201880020

氏名 石其 慧太

(氏名は必ず自署すること)

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。
なお、下記記載の内容については相違ありません。

記

1. 派遣先：都市名 フローニンゲン (国名 オランダ)
2. 研究課題名（和文）：新規多糖受容体を介した食物繊維による炎症制御機構の解明
3. 派遣期間：平成30年 8月 1日 ~ 平成30年12月 1日 (122日間)
4. 受入機関名・部局名：University of Groningen/University Medical Center Groningen
5. 派遣先で従事した研究内容と研究状況（1/2 ページ程度を目安に記入すること）

食物繊維は腸内細菌により代謝され、その結果生じる短鎖脂肪酸の効果により炎症応答が抑制されるプレバイオティクス効果が明らかにされている。一方で、食物繊維は宿主細胞に直接作用し、その細胞機能を制御する可能性が示唆されているが、その詳細は不明である。本研究では、マウスマクロファージ培養細胞株 RAW264.7 およびマウス大腸ガン細胞株 CMT93 に、代表的な水溶性食物繊維であるペクチンを添加することで、細胞機能に与える影響を解析した。ペクチンの添加は RAW264.7 の Toll like receptor (TLR) の活性化を制御することで、炎症性サイトカインの産生を抑制することが判明した。また、分化 CMT93 を用いた腸管バリア機能の解析により、ペクチン添加は腸管バリア機能を増強することが明らかにされた。ブロック抗体を用いた阻害実験により、腸管バリア機能の増強には TLR2 の活性化が要求された。さらにプレバイオティクス効果を抑えた抗生剤投与マウスにおいて、2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS) 大腸炎を誘導したところ、ペクチン給餌により体重低下や摂食量の低下が緩和された。さらにサイトカイン産生も抑制されたことからペクチンは、腸管バリア機能やマクロファージのサイトカイン産生を直接制御することで、マウス腸炎に対して保護効果を示す可能性が示唆された。

6. 研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

I. 研究成果発表等の見通し

本研究により、食物繊維ペクチンはプレバイオティクス効果とは独立して、マウス腸炎を保護することが示された。この成果については、免疫学・栄養学分野の国際学術誌に掲載するために投稿を準備している。また、腸管上皮細胞とペクチンの相互作用については、共同研究者である、派遣先の大学院生が引き続き進めている。ペクチンによるマクロファージのサイトカイン産生抑制機構については、帰国後、所属研究室において引き続き解析を進める。

II. 今後の研究計画の方向性

今後は、複雑なペクチンの多糖構造と TLR2 との相互作用様式を解析する必要がある。そのために、ペクチンを制限酵素により切断することで、活性保持構造を絞り込むことができると考えている。一方で、マクロファージのサイトカインの産生抑制については別の分子の関与が予測されている。帰国後に派遣者が所属する研究室において、いくつかの候補分子について、上記と同様にブロッキング抗体による阻害実験を行うことを検討している。同定分子については、CRISPR/Cas9 システムによる過剰発現・ノックダウン細胞を作製し、イムブロット法やプルダウンアッセイにより細胞内シグナルや分子間相互作用を解析することで、同定したタンパク質の抑制作用機序を明らかにする。

7. 本プログラムに採用されたことで得られたこと (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

I. 日本とは異なる環境で研究を遂行するという経験ができた

今回、派遣者が滞在した UMCG Endocrinal-immunology laboratory のメンバーはオランダ人に対して、中国、日本、コロンビアからの留学生が半数を占める。さらに、研究室が配置される UMCG も国際化を推進しており、ドイツや他の周辺国とともに共同学科を開設し、多数の留学生が在籍している。派遣者はこれまで国際学会などの経験をあまり持ち合わせていなかったため、ヨーロッパにおける研究活動の国際化には大いに驚いた。また、日本とは異なる研究面や生活面でのスタイルに、戸惑いや不安も感じた。それでも、文化背景が異なるメンバーがお互いを尊重する雰囲気が醸成されており、親切な研究室メンバーに助けられることで上記の研究を遂行することができた。博士課程の間に、このような日本ではできない経験を積めたことは、自身の研究者としての成長に非常に有益であった。

II. 研究者として生きていく上で、選択肢の幅が広がった

派遣先での生活環境の手配や研究のスタートアップを通じて、とても貴重な経験を体験することができた。派遣者は本プログラムに採択されるまで、海外留学は無縁であると思い、進路の選択肢としても海外留学を真剣に考えていなかった。これらの経験を通じて、今後ポスドクとして海外の研究機関で活動するというビジョンが明確に描くことができた。また、語学力についても、自分の未熟さを痛感した一方で、どのようなトレーニングが自分に必要であるのか、ということが把握できたことも収穫のひとつであると考えている。