

令和 3 年 7 月 7 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 202080346

氏名 永井 甚慈

(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 Bethesda (国名 米国)
- 2 研究課題名 (和文) : 栄養シグナルによる免疫アレルギー疾患の病態制御機構の解明
- 3 派遣期間: 令和 3 年 3 月 27 日 ~ 令和 3 年 7 月 2 日 (97日間)
- 4 受入機関名・部局名: アメリカ国立衛生研究所 (NIH), NIAID/Mucosal Immunology Section
- 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)

研究背景および目的

私はこれまでに、間欠的な絶食が食物アレルギーによる下痢症状を悪化させることを見出している。さらに、絶食によって免疫寛容の誘導が消失することが、この病態悪化の要因の1つであることを示した。「免疫寛容」が炎症の発症を事前に抑制するのに対し、「組織修復」は炎症後の回復に重要な役割を果たすことが近年明らかにされつつある。従って、組織修復の誘導も絶食の影響を受けていることが示唆された。しかしながら、絶食などの食事介入が組織修復に与える影響についてこれまでほとんど解明されていない。そこで、本研究分野の第一人者である Yasmine Belkaid 博士の研究室において、当該実験技術を習得するとともに、食事介入が組織修復の誘導に与える影響の評価及びその制御機構の解明を試みた。

研究内容および研究状況

アレルギー性下痢モデルなど、腸管における組織修復を定量的に評価する実験系は確立されていない。一方、皮膚は創傷を容易に作成可能であることから組織修復に関する研究が発展しており、腸管と同じく外界との物理的バリアであるため、組織修復メカニズムに共通する点も多い。そこで、機械的に皮膚を傷害する Back-skin punch biopsy モデルを用い、食事介入が皮膚における組織修復に与える影響を評価した。実際に、50%の食事制限および高脂肪食を用いて、食事介入が組織修復に与える影響の評価を行い、高脂肪食を与えることで、組織修復が亢進する傾向が見られることを見出した。さらに、最新の Flow cytometry である CYTEK Aurora を用いて、組織修復過程の免疫細胞動態の網羅的解析を行い、複数の免疫細胞集団において興味深い細胞動態を見出した。また、これらの実験を遂行する過程で、皮膚組織からの免疫細胞調整方法、皮膚への常在細菌感作、皮膚創傷の作成および組織修復の評価手法を習得した。

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)

研究成果発表等の見通し

本研究により得られた成果は、国内外における学会での発表および国際学術誌への論文投稿を予定している。

研究計画の方向性

CYTEK Auroraを用いた組織修復のタイムコース解析に関しては帰国後も受入先において継続的に実験が行われている。私は日本国内においてこれらのデータ解析を行い、継続的に本プロジェクトを推進していく予定である。

近い将来、私は派遣先と同じYasmine Belkaid博士の研究室においてポスドク研究員としてより長期的に研究することを計画している。次回渡航時には、引き続きBack-skin punch biopsyモデルを用いて食事介入が組織修復に与える影響を評価する。初めに、今後メカニズムを探究していく上で最も適した実験条件を見つけることを目指し、様々な期間において、絶食、食事制限、高脂肪食、ケトン体食 (ketogenic diet) による食事介入を施す。実験条件の最適化後、表皮、免疫系、細菌叢、神経系と代謝系の関係を網羅的に解析し、組織修復に関する包括的な理解を目指す。食事介入が腸管免疫系の変化を介して、その後の皮膚における組織修復に影響を与える可能性が考えられる。そこで、KikGR-Tgマウス等を用いて組織間の免疫細胞動態を明らかにすることで、「腸—皮膚連関」という新たな研究フロンティア開拓を目指す。現在、KikGR-Tgマウスの搬入および、今後実験を受入研究期間で実施する上で必要な書類手続き等を受入研究者の協力を得ながら進めている。最終的には、皮膚組織修復定量法を腸組織に応用することで、腸管組織修復解析法を新たに開発し、食事介入による免疫寛容の誘導と組織修復の促進を介したアレルギー疾患治療法の確立を目指す。

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)

受入研究先で学んだ点

受入研究機関であるNIHは世界トップの橋渡し研究機関であり、キャンパス内には世界最大の病院であるNIH Clinical Centerと、それを取り囲むように無数の研究棟が存在する。そして、これらが緊密に関わり合いながら研究が進められていることを、本渡航期間においても肌で感じる事ができた。受入先のBelkaid博士の研究室においても、主に食事介入がヒト腸内細菌叢組成に与える影響を解析するプロジェクトが進行中であり、これらの共同研究プロジェクトのディスカッションに参加する経験は、将来橋渡し研究者となることを目指している私にとっては大変貴重なものであった。また、Belkaid博士は組織修復および免疫学分野において世界をリードすると同時に (Constantinides *et al.*, *Science*, 2019; Harrison *et al.*, *Science*, 2019)、マイクロバイーム研究 (Stacy *et al.*, *Cell*, 2021; Vujkovic-Cvijin *et al.*, *Nature*, 2021)、ウイルス研究 (Lima-Junior *et al.*, *Cell*, 2021) でも現在第一線で活躍する研究者である。この研究室において私は、所属する約30人全てのポスドクとディスカッションを行い、この過程で受入研究室と所属研究室 (慶應義塾大学) の間で新規共同研究をセットアップするに至った。さらに、多様な研究バックグラウンドを持つ研究者が、日頃からディスカッションを行いつつ研究を進めていくことが、研究分野全体を前へと押し進めるような発見へとつながることを、身をもって学ぶことができた。

その他本渡航により得られた点

本渡航では民泊を利用し、3ヶ月間ヒスパニックのファミリーにお世話になった。また、研究室メンバーも多様な文化的背景を有しており、渡航期間にはさまざまな文化について学ぶことができた。同時に、多くの人に日本について説明することとなった。日本にいるときは自分が日本人であることや日本文化について深く考える機会というのはほとんどなかったが、海外へと行くことで改めて自分のバックグラウンドとなる日本文化について見直し、考える機会を得られた。