

# 生活習慣病の病態解明と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学 共同プロジェクト

## 平成29年度 イノベーション、 新技術開発に関する成果



## 高速条件付きノックアウトマウスの作製法を開発

### 概要

迅速に、条件付きノックアウトマウスを作製できる方法を開発した。これまでのCRISPR/Casゲノム編集技術を用いる方法は、1回で遺伝子を切断したために上手く行かなかったが、新方法では、2回に分けて切ることで染色体欠失が起こらず効率よく、条件付きノックアウトマウスを作製することができるようにした。この新しい技術により、疾患モデル動物を用いた病態解明や創薬における標的妥当性評価などへの応用が大きく広がることが期待される。

### 論文

Horii T, Morita S, Kimura M, Terawaki N, Shibutani M, [Hatada I](#). Efficient generation of conditional knockout mice via sequential introduction of lox sites. *Sci Rep*. 7(1):7891, 2017.

### 畑田 出穂

群馬大学  
生体調節研究所  
ゲノム科学リソース分野  
教授

## GPIHBP1自己抗体測定試薬の開発と臨床応用

### 概要

私たちは、抗GPIHBP1自己抗体による高TG血症という全く新たな脂質異常症の病態を発見しました。今回、GPIHBP1に対する自己抗体を検出する測定試薬を開発し、抗GPIHBP1自己抗体による高TG血症の病態の解明に取り組んでいます。

### 論文

Beigneux AP, Miyashita K, Ploug M, Blom DJ, Ai M, Linton MF, Khovidhunkit W, Dufour R, Garg A, McMahan MA, Pullinger CR, Sandoval NP, Hu X, Allan CM, Larsson M, Machida T, [Murakami M](#), Reue K, Tontonoz P, Goldberg IJ, Moulin P, Charrière S, Fong LG, Nakajima K, Young SG. Autoantibodies against GPIHBP1 as a Cause of Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 376(17):1647-1658, 2017.

### 村上 正巳

群馬大学大学院  
医学系研究科  
臨床検査医学分野  
教授

## 血糖降下作用のある化合物の開発

### 概要

当研究室ではGタンパク質共役受容体とGタンパク質 $\alpha$ サブユニットの融合タンパク質をもちいた新薬候補化合物の探索を行ってきたが、その際に用いるGタンパク質共役受容体-G $\alpha$ サブユニットの融合タンパク質をトランスジェニックカイコを用いた大量に調製する方法を確立した。これにより、新薬候補化合物の探索がより安価に簡便に行うことができるようになった。また、実験による新薬候補化合物のスクリーニングだけでなく、コンピューターによるバーチャルスクリーニングも行うことができるように準備した。これらの研究資産を、今後のトランスレーショナル研究につなげていく。

### 論文

R. Enomoto, A. Kurosawa, Y. Nikaido Y, M. Mashiko, T. Saheki, N. Nakajima, S. Kuroiwa, M. Otobe, M. Ohsaki, K. Tooyama, Y. Inoue, N. Kuwabara, O. Kikuchi, T. Kitamura, I. Kojima, Y. Nakagawa, T. Saito, H. Osada, M. Futahashi, H. Sezutsu, S. Takeda, A novel partial agonist of GPBA reduces blood glucose level in a murine glucose tolerance test. *Eur. J. Pharmacol.*, 814, 130-137 (2017).

### 武田 茂樹

群馬大学大学院  
理工学府  
分子科学部門  
教授

## 新規グルカゴン測定法の糖尿病臨床への応用

### 概要

質量分析法(LC-MS/MS)やサンドイッチELSIA法を用いた新しいグルカゴン測定系で、グルカゴンの生理的動態や病態生理的意義の再検証を行っている。また、新しいグルカゴン測定系が糖尿病の病期、病態診断に有益であるかの検証を、全国的な多施設共同研究で開始しており、今後のトランスレーショナル研究につなげていく。

### 論文

Miyachi A, Kobayashi M, Mieno E, Goto M, Furusawa K, Inagaki T, Kitamura T. Accurate analytical method for human plasma glucagon levels using liquid chromatography-high resolution mass spectrometry: Comparison with commercially available immunoassays. *Anal Bioanal Chem* 409: 5911-5918, 2017.

### 北村 忠弘

群馬大学  
生体調節研究所  
代謝シグナル解析分野  
教授