

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成29年4月3日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 青森大学薬学部
職 名 教授
研究代表者 岡島 史和

下記のとおり平成28年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 16027)

1. 共同研究課題名	プロトン感知受容体の生理機能と病態での役割		
2. 共同研究目的	炎症性応答に関わることが知られているプロトン感知性受容体の機能と病態での役割を受容体欠損マウスを用いて解析する		
3. 共同研究期間	平成29年4月1日 ~ 平成29年3月31日		
4. 共同研究組織			
氏 名	所属部局等	職名等	役 割 分 担
(研究代表者) 岡島史和	青森大学薬学部	教授	研究全般と統括
(分担研究者) 鶴巻 寛朗	群馬大学医学部附属病院	医員	肺傷害モデルでの解析
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	脳病態制御分野	氏 名 佐藤幸市

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

6. 共同研究計画

酸素の供給が断たれた虚血部位や炎症部位では低酸素、低 pH になることが知られている。低酸素に対しては HIF-1 の役割が詳細に解析されているが、低 pH(プロトン)に対する生体の応答機構はほとんど明らかにされていない。私達はこれまで受容体欠損マウスを用いてプロトン感知性受容体の機能解析をおこなってきた。本共同研究では肺傷害モデルを用いた実験では主に TDAG8 を発現するマクロファージ、好中球の役割を中心に、また、脳虚血モデルでは脳神経に発現する OGR1、ミクログリアに発現する TDAG8 の役割について解析する。

7. 共同研究の成果

肺傷害モデルでは LPS 投与による傷害が TDAG8 欠損で増悪することを確認している。そこで、本研究では主にマクロファージや好中球に焦点をあて解析した。マクロファージでは LPS に応答して炎症性サイトカインの IL-6、ケモカインの KC が増加するが、TDAG8 欠損マウス由来のマクロファージではこれらの応答が有意に増強していた。LPS 処理により肺組織には好中球の浸潤もみられるが、この応答も TDAG8 で増強されていた。そこで、好中球の遊走などの応答が TDAG8 で影響をうけていることが予想されるが、細胞レベルでは現時点で TDAG8 の効果を観察できていない。今後の課題である。脳虚血モデルでも TDAG8 欠損マウスで脳障害が増悪していることが TTC 染色やニッスル染色などで推定された。TDAG8 は脳組織ではミクログリアに発現しており、ミクログリアが TDAG8 欠損による梗塞の増悪に関与していると推定しており、現在、グリア細胞マーカーである Iba-1 染色で TDAG8 欠損の効果などを解析している。OGR1 は神経細胞に発現しているが、個体レベルの解析や pH 低下によるカルシウム動員やその下流についても解析したい。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載, 又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお, 論文の場合は, 別刷りを1部提出してください。)

Parry DA, Smith CE, El-Sayed W, Poulter JA, Shore RC, Logan CV, Mogi C, **Sato K, Okajima F**, Harada A, Zhang H, Koruyucu M, Seymen F, Hu JC, Simmer JP, Ahmed M, Jafri H, Johnson CA, Inglehearn CF, Mighell AJ.: Mutations in the pH-Sensing G-protein-Coupled Receptor GPR68 Cause Amelogenesis Imperfecta.
Am J Hum Genet. 2016 Oct 6;99(4):984-990. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.08.020. Epub 2016 Sep 29.