

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

令和元年度 イノベーション、 新技術開発に関する成果



新しい糖尿病診断指標としてのグルカゴンの可能性を提起

概要

これまでに開発を行ってきた、より正確なグルカゴン測定系を用いて多施設共同研究を行い、2型糖尿病患者は健常者と比べて、グルカゴン分泌に有意な異常があることを明らかにした。グルカゴン測定を糖尿病診断の指標に加え、個々の糖尿病患者の病態把握と、それを元にした個別化医療に発展するトランスレーショナル研究につながる発見である。

論文

Ichikawa R, Takanao K, Fujimoto K, Motomiya T, Kobayashi M, Kitamura T, Shichiri M. Basal glucagon hypersecretion and response to oral glucose load in prediabetes and mild type 2 diabetes. **Endocr J.** 66: 663–675, 2019.

エピゲノム編集における TET1 と VP64 による標的遺伝子の相乗的な活性化

概要

特定の遺伝子を過剰発現させることは、基礎研究から治療への応用まで、一般的なアプローチである。しかし、外因性遺伝子を過剰発現させる従来のアプローチでは、ゲノムを完全に網羅することが困難であり、また、ウイルスベクターのクローニング能力にも限界がある。そこで、人工転写活性化剤を用いて内因性遺伝子の発現を誘導する方法が考えられている。dCas9と転写活性化ドメインの融合タンパク質、例えばdCas9-VP64は、内因性遺伝子の活性化に広く用いられている。しかし、単一のsgRNAを用いた場合、活性化範囲が低い。したがって、ロバストな転写活性化には、複数のsgRNAのタイリングが必要である。そこでdCas9-SunTagを用いて、TET1との遺伝子発現の最高の相乗活性化を示す因子のスクリーニングをおこなった。検討した7つの因子すべてがTET1と何らかの相乗効果を示しましたが、その中で、VP64が最も優れた結果を示しました。このように、最適化されたdCas9-SunTagフォーマットを用いて、標的遺伝子へのVP64とTET1の同時テザリングは、単一のsgRNAを用いて遺伝子発現を相乗的に活性化する。本システムは今後遺伝子治療のフォーマットに応用されることが期待される。

論文

Morita S, Horii T, Kimura M, Hatada I. Synergistic Upregulation of Target Genes by TET1 and VP64 in the dCas9–SunTag Platform. **Int J Mol Sci.** 21: E1574, 2020.

分子標的となる化合物を生産する腸内細菌のコントロール手法

概要

腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸などはインスリン分泌にかかわるため、腸内フローラの変化が血糖値の維持にあたる影響が議論されている。腸内フローラの変化には腸内細菌に感染するウイルス(バクテリオファージ)が関与するため、さまざまな腸内細菌に対するバクテリオファージの大量調整およびそれに対する抗体の調製を行った。これらにより、腸内細菌の影響による血糖値のバランス調整を行うための、新たな腸内フローラのコントロール手法を開発する。

論文

North OI, Sakai K, Yamashita E, Nakagawa A, Iwazaki T, Büttner CR, Takeda S, Davidson AR, Phage tail fibre assembly proteins employ a modular structure to drive the correct folding of diverse fibres., *Nat Microbiol.* 2019 4:1645–1653.

武田 茂樹

群馬大学大学院
理工学府
分子科学部門
教授

抗PP特異的モノクローナル抗体の開発

概要

PP細胞は膵ラ氏島の辺縁部にごく少数存在し、pancreatic polypeptide (PP)を分泌する、膵内分泌細胞のひとつである。PPは薬理学濃度の投与により体重減少効果があることが知られている。PPはPYY, NPYとともにNPYファミリーを形成し、これらの中でアミノ酸一次構造の相同性が高いため、PPのみを特異的に認識する抗体はこれまで存在しなかった。我々は、PPに極めて特異性の高いモノクローナル抗体の作出に成功し、5月からIBL社(免疫生物研究所, 群馬県藤岡市)より上市されることとなった。既に数件の問い合わせがあり、未開拓のPP細胞の機能解明に必須のツールを提供することとなった。

論文

Hara A, Nakagawa Y, Nakao K, Tamaki M, Ikemoto T, Shimada M, Matsuhisa M, Mizukami H, Maruyama N, Watada H, Fujitani Y. Development of monoclonal mouse antibodies that specifically recognize pancreatic polypeptide. *Endocr J.* 66:459–468, 2019

藤谷 与士夫

群馬大学
生体調節研究所
分子糖代謝制御分野
教授