

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

令和 4 年 4 月 28 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 東京医科歯科大学難治疾患研究所
職 名 教授
研究代表者 高地 雄太

下記のとおり令和3年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 21012)

1. 共同研究課題名	喘息・肥満両疾患共通の発症リスク遺伝子の病原性の解明			
2. 共同研究目的	近年患者数が著増している喘息と肥満であるが、疫学的に、両疾患には正の相関があること、すなわち、肥満患者で喘息有症率が高くなるが報告されている。一方で、その機序はまだ十分には解明されていないが、可能性の一つとして、近年、喘息、肥満、両疾患に共通の遺伝的背景が存在することが明らかにされつつある。本申請研究は、最近同定された喘息・肥満両疾患の責任遺伝子の中の一つがコードする蛋白質の両疾患における生理作用を、主にマウスモデル疾患モデルを用いて明らかにすることを目的に行う。			
3. 共同研究期間	令和3年 4月 1日 ~ 令和4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) 高地 雄太	難治疾患研究所 ゲノム 機能多様性分野	教授	主任研究者	
(分担研究者)				
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	遺伝生化学分野	氏 名	奥西 勝秀

※ 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

1. 当該 SNP の評価:

最近、UK population において喘息および肥満との関連が同定された遺伝子 (Nat Commun 2020, J Allergy Clin Immunol 2020) の中の一つに焦点をあてて、その SNP が遺伝子発現に与える影響や、当該 SNP の喘息・肥満以外の疾患との関連を、ENCODE や GTEx などのデータベース、ならびに、これまでに報告された GWAS データを利用しながら、明らかにする。

2. マウス疾患モデル:

当該遺伝子が喘息や肥満において果たす役割を明らかにするために、本年度は、まず肥満に焦点を当てて、高脂肪食 (HFD) 誘発性マウス肥満・糖尿病モデルにおける当該遺伝子欠損マウスの表現型を解析する。

7. 共同研究の成果

1. 当該 SNP の評価:

当該 SNP は、ENCODE のエピゲノムデータ上、エンハンサー活性を持つ領域に存在し、GTEx のデータ上、喘息・肥満に関するリスクアレルが末梢血における当該遺伝子の発現を減少させることが示されており、当該 SNP は eQTL 効果を有すると考えられた。このリスクアレルは、東大の ImmuNexUT のデータから、日本人においても、血球系免疫細胞における当該遺伝子の発現を低下させる作用があることが確認された。更に、当該アレルは、日本人において、慢性炎症性疾患の代表例である関節リウマチとの関連も認められた。

2. 高脂肪食 (HFD) 誘発性マウス肥満・糖尿病モデル:

HFD 投与肥満・糖尿病マウスモデルにおいて、当該遺伝子欠損マウスでは、野生型マウスと比較して、体重・体脂肪率に変化を認めない時点から耐糖能やインスリン抵抗性が悪化し、その後、体脂肪率の増悪・脂肪重量の増加を示した。白色脂肪織における慢性炎症の増悪を示唆する所見 (脂肪織中炎症細胞の増加や炎症関連遺伝子の発現増強) も認めた。一方で、食事摂取量や、メタボリックケージを用いて測定した各因子 (酸素消費量、呼吸商やエネルギー消費量) に関しては、野生型マウス、当該遺伝子欠損マウス間で、大きな差を認めなかった。また、通常食下では、各種パラメーターに関して、両群で差を認めなかった。

以上から、過栄養下において、当該遺伝子の欠損により、脂肪織慢性炎症が増悪し、その結果、インスリン抵抗性・耐糖能の悪化、および、肥満・脂肪蓄積の亢進が誘導されることが推測された。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換 (本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文、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。)

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

特に無し。

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

特に無し。

③学会発表を行った主なもの3件以内 (学会名、開催日、演題)

特に無し。

④本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況 (主なやり取りを箇条書き)

コロナ禍の影響の為、本年度は主にメールでのやり取り。