

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

令和 5年 4月 26日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 国立大学法人東京医科歯科大学
職 名 教授
研究代表者 高地 雄太

下記のとおり令和4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ことが報告されている。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に焦点をあて、それらがコードする蛋白質の両疾患における生理作用を明らかにすることを目的に、マウス疾患モデルを用いた検討や、各種データベースを用いた解析を行う。			
3. 共同研究期間	令和 4年 4月 1日 ~ 令和 5年 3月31日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属等	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・研究の総括	
(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、枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

6. 共同研究計画

最近、UK Biobank の GWAS 解析によって、様々な遺伝子が喘息・肥満両疾患共通のリスク遺伝子として同定された(*J Allergy Clin Immunol.* 2020)。一方、報告された遺伝子の多くに関して、それらがコードする蛋白質の喘息や肥満における生理作用が、ほとんど未解明である。そして、同定されたリスク遺伝子の一つ X 遺伝子に関して、研究所の共同研究担当教員である奥西准教授が、その遺伝子欠損マウスを用いた予備検討で大変興味深い知見を得ていることを知り、喘息・肥満両疾患における X 遺伝子の生理作用を明らかにすることを目的に、本研究を立案した。本研究では、主に、1. マウス疾患モデルの解析、2. 遺伝子データベースの解析、を行うこととした。

7. 共同研究の成果

1. マウス疾患モデルの解析

X 遺伝子変異マウスを保有している、生体調節研究所の共同研究担当教員である奥西先生に、本年度は主に、高脂肪食負荷により誘導する肥満・糖尿病モデルの評価を行ってもらった。そして、この肥満・糖尿病モデルにおいて、野生型と比べ X 遺伝子変異マウスでは、肥満が増悪し、脂肪組織慢性炎症の増悪を伴って耐糖能・インスリン感受性が悪化する、という表現型を、再現性をもって確認することが出来た。更に、野生型マウス、および、X 遺伝子変異マウスから単離した各種免疫細胞の、機能評価や細胞移入の実験も、試行してもらった。そして、当該 X 蛋白質の欠損により、CD11⁺ 抗原提示細胞からの抑制性サイトカイン IL-10 の分泌が低下する結果、脂肪組織炎症が増悪し、インスリン感受性の悪化や肥満の増強が誘導される可能性を示唆する結果を得た。

2. 遺伝子データベースの解析

GTEEx のデータベース上、当該 X 遺伝子のリスク locus に伴い、X mRNA が末梢血中で減少することが示されていた。更に、ImmuNexUT project では、当該 X 遺伝子のリスク locus に伴い、ヒト樹状細胞における X mRNA の発現が低下することが示されていた。すなわち、ヒトにおいても、マウスと同様、当該 X 遺伝子のリスク locus に伴い、X 蛋白質の発現が低下することで CD11c⁺ 抗原提示細胞の細胞機能が変化し、その結果、喘息や肥満のリスクが増加する可能性が示唆された。今後も、GTEEx、ImmuNexUT project や GWAS catalog 等、各種データベースの解析を継続する。

8. 共同研究成果に関連する学会発表・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できる限り記載してください。なお、論文の場合は、PDFファイルを以下の研究所庶務係のメールアドレスまで報告書と併せてお送りください。) 研究所庶務係 e-mail : kk-msomu4@jimu.gunma-u.ac.jp

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)

コロナの影響で、主にメールでのやり取り。