

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 6 年 4 月 30 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 5 年 4 月 1 日 ~ 令和 6 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 CD11c⁺ 抗原提示細胞の中で、MHC-classII を発現する細胞こそが X 遺伝子変異マウスにおける喘息増悪の責任細胞であるか、検証してもらった。すなわち、単離した CD11c⁺ 抗原提示細胞を、MHC-classII の発現の有無で更にソーティングし、それらに OVA 抗原を取り込ませたのちに、OVA/alum で1回感作した野生型マウスに移入し、その後の OVA 抗原吸入により惹起されるアレルギー性気道炎症の程度を評価した。そして、MHC-classII 発現 CD11c⁺ を移入されたマウスにおいて、野生型由来の細胞を移入されたマウスと比べて、X 遺伝子変異マウス由来の細胞を移入されたマウスで、好酸球性気道炎症が有意に増悪した。一方で、MHC-class II 陰性の細胞に関しては、両マウス群由来の細胞移入で、好酸球性気道炎症の程度に差は認めなかった。以上から、X 遺伝子変異マウスにおける喘息増悪の責任細胞の一つが、MHC-classII 陽性 CD11c⁺ 抗原提示細胞であることが示唆された。

2. 遺伝子データベースの解析

GTEx および ImmuNexUT というデータベースを利用して、X 遺伝子の喘息・肥満共通の疾患リスクアレルが eQTL 効果を有するか、検索した。そして、GTEx のデータベース上、当該疾患リスクアレルでは、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、当該リスクアレルで、ヘルパーT細胞や樹状細胞など、複数のヒト免疫細胞において X mRNA の発現が低下することが示されていた。これらの結果から、ヒトにおいて、当該 X 遺伝子が免疫担当細胞の機能を制御することで喘息・肥満を抑制しており、その遺伝子発現が低下すると、免疫細胞機能の制御機構に破綻が生じ、喘息や肥満が発症・増悪する可能性が示唆された。以上のデータベースから得られた結果を図としてまとめ、論文内の supplemental Figure として報告した。

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

Okunishi K, Kochi Y, Zhao M, Wang H, Nakagome K, Izumi T. Munc13-4 regulates asthma and obesity in mice by controlling functions of CD11c⁺ antigen-presenting cells. *Allergy* 2024 (Online ahead of print).

② この共同研究に基づくとの記載のある論文

Okunishi K, Kochi Y, Zhao M, Wang H, Nakagome K, Izumi T. Munc13-4 regulates asthma and obesity in mice by controlling functions of CD11c⁺ antigen-presenting cells. *Allergy* 2024 (Online ahead of print).

② 学会発表を行った主なもの3件以内(学会名、開催日、演題)

第 73 回日本アレルギー学会学術大会で発表予定(2024 年 10 月 18 日~20 日、京都市)

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。