



# TARA

## NEWSLETTER

No.4  
April 2020

Life Science Center for Survival Dynamics, Tsukuba Advanced Research Alliance (TARA)  
University of Tsukuba



### CONTENTS

#### ◆ プロジェクト紹介

丹羽研究室…………… 2

#### ◆ 活動報告

JST-PRESTOさきがけの採択… 3

論文プレスリリース…………… 4

学会等受賞報告…………… 8

<https://www1.tara.tsukuba.ac.jp>

## 丹羽プロジェクト(生理遺伝学)

### 神経とホルモンを介した器官間相互作用による生殖・発生・代謝・寄生の制御システムの解明

#### 【研究概要】

自然界において生命体は、時々刻々と変化する環境にさらされながら生きています。そして生命体は、環境の変化に対しても自身の状態を一定に保つ恒常性(ホメオスタシス)と、逆に環境の変化に応じて自身を変えていく変容性(トランジスタシス)のメカニズムを有しています。近年の研究の進展によって、ホメオスタシスとトランジスタシスの制御に際して、個体を構成する様々な器官の間で神経やホルモンを介した信号が交され、多くの器官が複雑な情報交信をしていることが示唆されています。こうしたネットワークのことは「多臓器円環」とも呼ばれ、このネットワーク構造の破綻が病気の発症とも密接に関連することが示唆されつつあります。「生理遺伝学」プロジェクトでは、器官間の相互作用とその意義の解明を目指し、キロショウジョウバエを主材料とした研究を行っています。



#### 【研究室主催者インタビュー】

【司会】 丹羽隆介先生は、令和元年(2019年)6月より生存ダイナミクス研究センターへ教授として着任されました。丹羽先生は以前から筑波大学の教員として教育研究に従事されてきたと伺っておりますが、最初に、これまでのご略歴と研究の概要についてお聞かせ下さい。

【丹羽】 私は2002年に京都大学で博士号の学位を取得した後、東京大学とアメリカのイェール大学で博士研究員として過ごし、2008年に筑波大学に赴任しました。赴任する際には科学技術振興事業団の支援を受けた筑波大学の若手教員支援事業「若手大学人育成イニシアティブ」で採用していただき、生命環境科学研究科のテニュアトラック教員として自分の研究室の運営を開始しました。そして現在に至るまで、生命環境系からTARAセンターに所属部局が変わった以外は、一貫して筑波大学で研究、教育、そして大学マネジメントに関わっています。

研究内容としては、昆虫、特にキロショウジョウバエを主材料にして、神経やホルモンがどのようにして動物の発生や生理状態を調節するのかに関心を持っています。本学に赴任してからは、昆虫の脱皮と変態を調節するステロイドホルモンの生合成とその調節機構の解明が主な業績でしたが、2012年に准教授になってからは、複数の臓器がホルモンや神経を介して連絡を取り合いながらいかにして複雑な生命現象を調節しているのかに関心を広げてきました。現在は、脱皮や変態以外に、体のサイズ、生殖幹細胞や腸幹細胞の増殖、糖と脂肪の代謝や貯蔵、昆虫の休眠、そして宿主と寄生者の関係などにも関心を広げています。この一連の研究を通じて、昆虫のみならず動物一般に通じるような生命科学の知見を得られればと思っています。また、これらの研究から得られた基礎的知見に基づいて、環境に優しい昆虫殺虫剤を開発できないかという応用志向の研究にも着手しています。

【司会】 丹羽先生の研究室の構成や、研究の体制についてお聞かせ下さい。

【丹羽】 生理遺伝学プロジェクトには、2020年4月現在、助教の岡本直樹先生、秘書1名、研究員1名、外国人特別研究員1名、博士後期課程学生3名、博士前期課程9名、そして卒業研究生2名の計18名が所属しています。

また、生殖細胞形成機構研究プロジェクトの島田裕子助教とは、幾つかのプロジェクトで蜜な共同研究を行っています。各人はそれぞれ独立のテーマを持って研究を進めつつも、お互いが協力しながら効率よく研究できる体制づくりを心がけています。

なお私は、同じつくば市内の高エネルギー加速器研究機構の客員教授を拝命しています。生理遺伝学プロジェクトの学生数名が、同機構の構造生物学研究センターにてX線結晶構造解析やケミカルバイオロジーの研究に参加しています。

【司会】 丹羽先生のご研究の特徴として、どの様な点が挙げられますか。

【丹羽】 研究テーマが多様であること、またそうした多様なテーマを実現させるために手法や分野にこだわりなく研究していることは、他の研究者からしばしば評価いただくことがあります。私自身の本来の専門は分子遺伝学、つまり遺伝子の機能を分子生物学と遺伝学の手法で解析することですが、現在研究室で展開されている手法はバイオイメージング、各種オミクス、生化学、生理学、有機化学、構造生物学、そしてケミカルバイオロジーの領域にも及んでいます。また、こうしたinterdisciplinaryな研究を実現させるために、国内外との共同研究には積極的に取り組むようしています。

【司会】 最後に、今後のプロジェクトを進める上での展望などをお聞かせ下さい。

【丹羽】 研究員や学生たちとの対等な議論を大切に、彼らの自由な着想を最大限に活かしながらプロジェクトを運営していきたいと強く思っています。筑波大学に赴任してから12年が経過しましたが、この間、私と一緒に研究してくれた研究員や学生たちは数々の面白い発見を成し遂げられました。こうした発見の中には、私がつまみ予想もしていないことも多々含まれます。こうした予想外の発見は、次に研究すべき新しいテーマを生み出してくれますが、こうした新テーマも私自身が設定するというよりはラボ内外での多くの方々との対話の中で醸成されてくるものです。今後も私自身の偏狭な考えに囚われず、必要であるならば領域や手法にも囚われない、柔軟なサイエンスを展開したいです。

【司会】 有り難うございました。

## JST-PRESTOさきがけの採択

研究領域「生体における微粒子の機能と制御」 (PRESTO さきがけ・令和元年度採択／研究総括:中野 明彦)

研究課題名	研究者氏名	所属機関
宿主内環境を支配する寄生蜂由来生体微粒子の機能解析	島田裕子	筑波大学

### 【研究概要】

寄生蜂の中には、様々な生理活性物質を産生することで、宿主の免疫を回避して、宿主の発育を損なわない形で都合よく栄養を搾取する「飼い殺し型」寄生戦略を持つ種があります。本研究では、寄生蜂由来の生体微粒子の毒性成分を同定し、微粒子の機能と動態を解析することで、寄生感染応答の新たな分子機構を解明することを目指します。そして、農業害虫や病原菌に対する薬剤や抗生物質を開発する上で有用な知見を提供します。

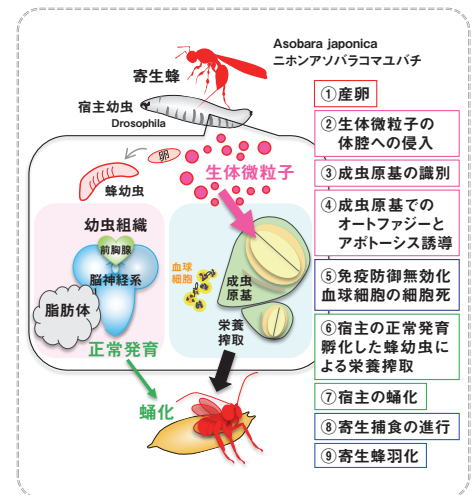
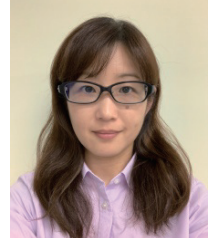
本課題の研究代表者である島田裕子博士は、寄生蜂ニホンアソバラコマユバチが、宿主であるショウジョウバエ幼虫に感染する際に、アポトーシスとオートファジーを組織特異的に誘導することを発見しました。その細胞死誘導に必要な活性成分全てを内包する生体微粒子の動態を追究することは、組織特異性と宿主選択性を担う新規分子機構の解明につながると考えられます。島田博士らのグループは、良質な寄生蜂ゲノム解析プラットフォームを整備しており、宿主のみならず、寄生蜂での遺伝学的解析を可能としています。寄生蜂が進化させている複雑かつ巧妙な寄生戦略を担う生体微粒子や天然生理活性物質を同定することで、今まで生態学や免疫学の解析に留まっていた寄生蜂研究を、発生細胞生物学の視点から革新し、普遍的な寄生感染経路のメカニズムを解明することを目指します。

本課題は、地球上で最も繁栄している昆虫類の中で、さらに最多種数をほこる寄生蜂グループの多様な生存戦略のメカニズムの解明を目指すという点で、大変挑戦的な試みであるといえます。

本研究の成果は、例えばオウトウショウジョウバエなど、世界的に問題となっている農業害虫に対する環境調和型農薬のシーズや駆除方策の知見を提供することにより、将来的に環境負荷の少ない持続可能な農業を実現し、生物多様性の維持と人類の食糧生産を両立させる技術の実現に繋がると期待されます。

### 【代表者インタビュー】 (●:質問者 ◆:島田裕子先生(研究代表者))

- この度はご採択、おめでとうございます。本研究課題について特にアピールしたい点をお聞かせ頂けますか。
- ◆ ありがとうございます。本研究では、寄生蜂というマイナーで小さな昆虫が産生する毒成分が、発生生物学的にも細胞生物学にも非常に興味深い特徴を持っていることを見出したことから、その作用機序を分子・遺伝子レベル明らかにすることに、情熱を持って取り組んでいます。地球上にいる多くの動物たちが、うまく生き延びるために進化させてきた生存戦略を下支えする「妙」を分子レベルで明らかにすることを目指しています。
- 今回の研究課題の申請にあたって、何か印象に残ったことがあればお聞かせ下さい。
- ◆ 申請書作成時には、学術的な面に加え、特にこの研究内容がいかに研究領域に合致していて、領域の達成目標に貢献できるかという点を強調したつもりです。申請にあたっては、大学のサポート体制も効果的だったと思います。リサーチアドミニストレーターの方々には申請書の書き方にアドバイスをいただいたほか、模擬面接の場をセッティングして頂くなど、様々な支援を頂き感謝しています。
- 最後に、本研究を進める上での抱負などありましたらお聞かせ下さい。
- ◆ 私は、モデル生物であるキロショウジョウバエの研究に長年従事していますので、そのモデル生物に遜色ないレベルの解析で、非モデル生物である寄生蜂ニホンアソバラコマユバチを研究したいと考えています。一見人類に役に立たないかのような寄生蜂の知見に学ぶことが必ずあることを証明したいです。
- 有り難うございました。



寄生蜂の生体微粒子が担う宿主「乗っ取り」作戦

## 老化を誘発する仕組みを解明

### ～グリニン摂取が老化の緩和に有効である可能性～

1. ヒトの老化に伴うエネルギー欠乏が誘発される仕組みを、*Shmt2*(注1) 遺伝子破壊マウスで明らかにしました。
2. *Shmt2*破壊は、マウス胎児肝臓に「エネルギー欠乏による細胞分化(注2) 遅延」を誘発するだけでなく、「核酸欠乏による細胞分裂遅延」も誘発することがわかりました。
3. 細胞分化遅延は、*Shmt2*破壊に伴い、グリニン(注3)の枯渇によるタウリン(注4) 枯渇がエネルギー欠乏を誘発したために、また細胞分裂遅延は、グリニン枯渇によるスクレオチド(注5) 枯渇が核酸欠乏を誘発したために生じ、いずれもが胎児貧血の原因となりました。
4. ヒトの老化症状の一つであるエネルギー欠乏に加え、細胞分裂遅延にもSHMT2遺伝子が関係し、これらの老化症状の改善にはグリニン摂取が有効である可能性が示唆されました。

筑波大学 生体ダイナミクス研究センター(TARA)の林 純一名誉教授らの研究グループは、ヒトの老化に伴うエネルギー欠乏に、核遺伝子SHMT2が関係していることに注目し、その仕組みを*Shmt2*遺伝子破壊マウスを用いて解明しました。

本研究グループは、*Shmt2*遺伝子破壊マウスが13.5日胚で貧血を起こし、その後胚致死になることに着目し、以下の2点を明らかにしました。

(1) *Shmt2*遺伝子破壊により、主に胎児肝臓で細胞分化遅延と細胞分裂遅延が誘発され、胎児肝臓の85%を構成する造血細胞が枯渇し、貧血になること。

(2) この時、胎児肝臓ではグリニンが枯渇し、これがタウリン枯渇とスクレオチド枯渇を誘発すること、そしてタウリン枯渇はエネルギー欠乏による細胞分化遅延を、スクレオチド枯渇は核酸枯渇による細胞分裂遅延を誘発すること。

この結果は、ヒトの老化に伴うエネルギー欠乏のみならず、老化に伴う細胞分裂遅延の回復にも、グリニン摂取が有効である可能性を示唆しています。

本研究の成果は2019年11月5日付「Scientific Reports電子版」に掲載されました。

\*本研究は、筑波大学とフィンランド・ヘルシンキ大学との国際共同研究によって行われたもので、一部は日本学術振興会の科学研究費補助金(基盤研究A課題番号16H02463; 基盤研究B課題番号19H03141、研究代表者 林 純一)などの支援により実施されました。

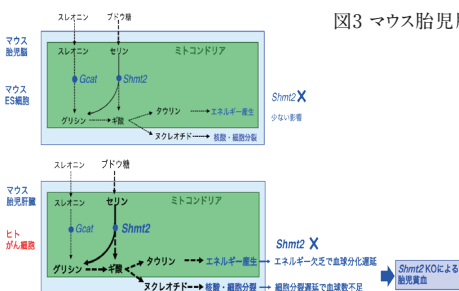


図3 マウス胎児肝臓特異的に代謝異常が発現する仕組み

*Shmt2*遺伝子の働きはセリンからグリニンへの変換であるため、*Shmt2*遺伝子破壊による胎児肝臓でのグリニン欠乏は予想通りだが、胎児肝臓ではグリニン欠乏が見られない。これは胎児の脳では*Shmt2*遺伝子とは別の遺伝子を使ってスレオニンからグリニンを得ているためである。胎児肝臓でもこの経路は使われているが、ここではさらに活発な細胞分裂と細胞分化で大量の血球を作るために*Shmt2*遺伝子の発現を高めており、これが原因で*Shmt2*遺伝子破壊が胎児貧血を誘発した。

#### 用語解説

(注1) SHMT2 アミノ酸の一種であるセリンをグリニンに可逆的に変換(図2)する酵素をコードする遺伝子。遺伝子名はイタリック表記し、ヒトの遺伝子でのみ全て大文字表記(ヒトSHMT2遺伝子、マウス*Shmt2*遺伝子)。(注2) 細胞分化 未分化な幹細胞が何らかの生理機能を獲得する過程のこと。(注3) グリニン アミノ酸の一種。今回の研究では、核遺伝子*Shmt2*を破壊するとグリニン枯渇が誘発され、グリニン枯渇はタウリン枯渇とスクレオチド枯渇を誘発し、タウリン枯渇はエネルギー欠乏を、スクレオチド枯渇は核酸欠乏による細胞分裂遅延を引き起こすことが判明した。従ってグリニン摂取はヒト老化に関連したエネルギー欠乏と細胞分裂遅延を改善する可能性がある。(注4) タウリン ミトコンドリア内のタンパク質合成に必須なアミノ酸で、これが枯渇するとミトコンドリア呼吸酵素複合体が枯渇し、エネルギー欠乏を誘発する。(注5) スクレオチド 核酸(DNAとRNA)の構成成分で、これが枯渇すると核酸欠乏になるため、DNA複製とその後の細胞分裂が遅延する。(注6) ゲノム修飾 遺伝子の転写調節領域等が修飾(メチル化等)されることで、遺伝子発現が制御される。突然変異と異なり、ゲノム修飾は修飾が外れる(脱メチル化される)ことで元に戻すこと(初期化)ができる可逆的現象である。

【題名】 Disruption of the mouse *Shmt2* gene confers embryonic anaemia via foetal liver-specific metabolomic disorders (*Shmt2* 遺伝子破壊はマウス胎児肝臓に特異的な代謝系異常に起因する胎児性貧血を誘発する)

#### 参考図

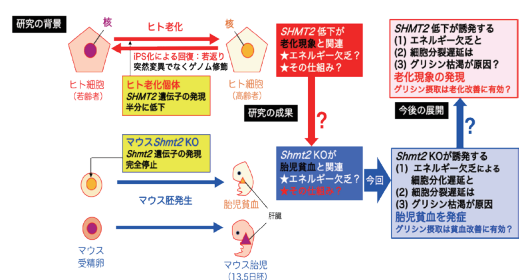


図1 研究の概要

「ヒト老化に伴うエネルギー欠乏の原因は、SHMT2遺伝子の発現量低下が重要な原因である」という新仮説の検証において、*Shmt2*破壊マウス(*Shmt2* KO)は胎児貧血を誘発した。この原因は*Shmt2*破壊がグリニン欠乏を誘発し、これがエネルギー欠乏と細胞分裂遅延を誘発したことにある。従ってグリニン摂取は、貧血のみならず老化に伴うエネルギー欠乏と細胞分裂遅延にも有効かもしれない。しかし、同時にがん細胞の増殖も誘発する可能性もあるので、今後はその検証が必要である。

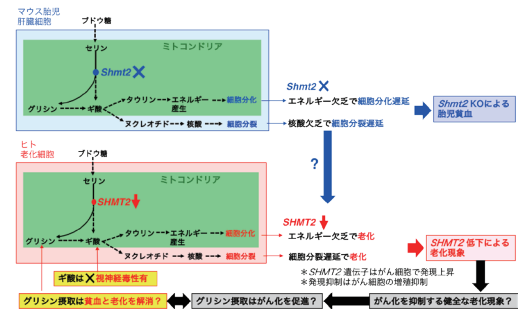


図2 *Shmt2* 破壊による胎児貧血発症機構と治療戦略

*Shmt2*遺伝子破壊により、胎児肝臓ではまずグリニンが枯渇し、これがタウリン枯渇とスクレオチド枯渇を誘発する。タウリン枯渇はエネルギー欠乏による細胞分化遅延を、スクレオチド枯渇は核酸枯渇による細胞分裂遅延を誘発する。これらが胎児貧血の原因となる。このことは妊婦のグリニン摂取が胎児貧血を改善する可能性を示唆している。

## 薬剤性急性肝障害を予防する新しい細胞の働きを発見

1. 肝臓に存在する1型自然リンパ球という極めて少数の細胞が、薬剤による急性肝障害を抑制することを世界で初めて発見しました。
2. 1型自然リンパ球が産生する免疫活性化因子インターフェロン $\gamma$  (注1)が、肝細胞の死を抑制することを見出しました。
3. 薬剤の副作用による急性肝障害に対する新しい予防法の開発が期待されます。

国立大学法人筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 渋谷彰教授、鍋倉幸助教授らは、薬剤の副作用による急性肝障害を抑制する新しい細胞の働きを世界で初めて発見しました。

総合感冒薬(風邪薬)、解熱鎮痛薬、抗生物質、抗がん剤、漢方薬など、普段使われる多くの薬剤の副作用で最も多いもの一つとして、急性肝障害が知られています。重篤になると死亡するケースも見られることから、早期発見、早期対策が重要です。しかし、薬剤の副作用による急性肝障害がどのように発症するかについては未解明の点が多く、またそれを予防する方法は現在のところありません。

本研究では、肝臓に存在する1型自然リンパ球という極めて少数の特殊な細胞が、薬剤による急性肝障害を抑制することを、世界で初めて発見しました。薬剤により肝細胞に障害が起きると1型自然リンパ球が活性化し、インターフェロン $\gamma$ が産生され、これが肝細胞の死を抑制することを証明しました。

1型自然リンパ球の活性化を亢進する薬剤を開発することで、急性肝障害の予防が可能になると期待されます。

本研究成果は、2019年12月3日付で米国科学誌「Immunity」のオンライン速報版で公開されました。

## 参考図

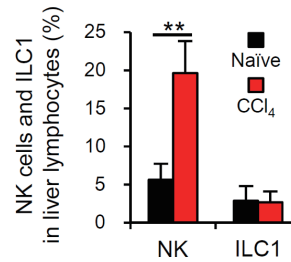


図1 肝臓における1型自然リンパ球(ILC1)の割合

肝臓に存在する、インターフェロン $\gamma$ を産生できるNK細胞(注2)とILC1の全免疫細胞における割合をフローサイトメーターで解析した。NK細胞は薬剤(CCl<sub>4</sub>)の投与後に増加したが、ILC1は変化せず、およそ2%前後で極めて少数であった。

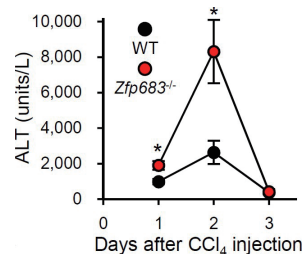


図2 薬剤(CCl<sub>4</sub>)投与後の肝障害の出現

野生型マウスと肝臓でILC1が激減しているマウス(Zfp683<sup>-/-</sup>)に薬物を投与し、経時的に肝障害の程度を観察した。野生型マウスでは投与2日目に肝障害によりALTが増加した。しかし、Zfp683<sup>-/-</sup>マウスでは、野生型マウスと比較し、そのおよそ4倍も上昇した。このことから、ILC1は薬剤による肝障害を抑制することが明らかとなった。

図3 ILC1はインターフェロン $\gamma$ を産生し、肝細胞のBcl-xLの発現を亢進させる

(A) 薬剤(CCl<sub>4</sub>)投与後にインターフェロン $\gamma$ を産生する肝臓内のILC1およびNK細胞の割合を経時的に解析した。活性化したILC1(CD25<sup>+</sup>ILC1)では時間を追ってインターフェロン $\gamma$ を産生する細胞が増加したが、非活性化ILC1(CD25<sup>-</sup>ILC1)およびNK細胞では増加しなかった。

(B) 野生型(WT)マウスおよびインターフェロン $\gamma$ 遺伝子欠損(Ifn $\gamma$ <sup>-/-</sup>)マウスに薬剤(CCl<sub>4</sub>)を投与し、肝障害の程度を解析した。Ifn $\gamma$ <sup>-/-</sup>マウスは野生型マウスと比較し、著明に肝障害が増悪した。

(C) 野生型(WT)マウスおよびインターフェロン $\gamma$ 遺伝子欠損(Ifn $\gamma$ <sup>-/-</sup>)マウスに薬剤(CCl<sub>4</sub>)を投与し、肝細胞の細胞死抑制分子であるBcl-xLの発現を解析した。Ifn $\gamma$ <sup>-/-</sup>マウスは野生型マウスと比較し、有意にBcl-xLの発現が低下した。

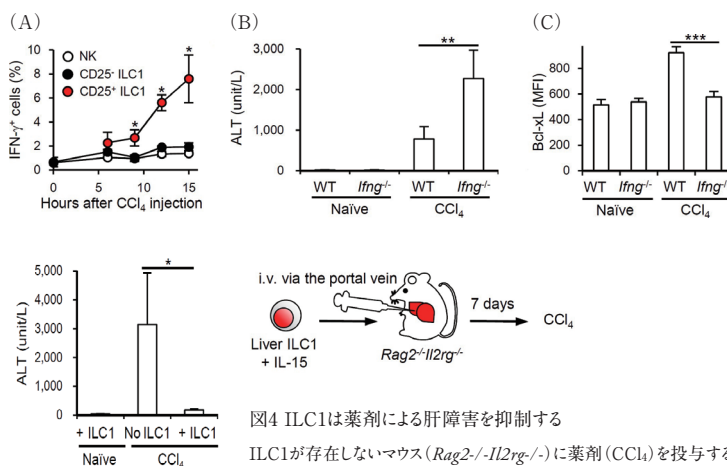


図4 ILC1は薬剤による肝障害を抑制する

ILC1が存在しないマウス(Rag2<sup>-/-</sup>Il2rg<sup>-/-</sup>)に薬剤(CCl<sub>4</sub>)を投与するとALTが顕著に上昇し、重篤な肝障害が見られたが、このマウスの肝臓の静脈にILC1を移入し、肝臓にILC1を定着させると、薬剤(CCl<sub>4</sub>)を投与しても肝障害がほとんど起きなかった。

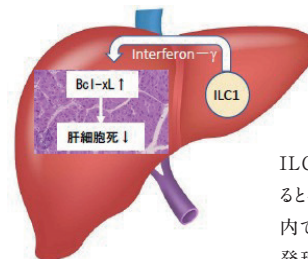
## 用語解説

(注1)インターフェロン $\gamma$  リンパ球が産生し、ほぼ全ての炎症反応や免疫応答に関与する免疫活性化因子

(注2)NK細胞 T細胞やB細胞などと並ぶ代表的なリンパ球の一つ。がん細胞やウイルス感染細胞などを殺す働きを持つ。

【題名】 Type 1 innate lymphoid cells protect mice from acute liver injury via interferon- $\gamma$  secretion for upregulating Bcl-xL expression in hepatocytes (1型自然リンパ球はインターフェロン $\gamma$ の産生により肝細胞のBcl-xLの発現を上昇させ、急性肝障害からマウスを防御する)

## 本研究のまとめ



ILC1は薬剤の投与によって活性化するとインターフェロン $\gamma$ を産生し、肝臓内で細胞死抑制分子であるBcl-xLの発現を増加させ、薬剤による肝細胞死を低下させることで肝障害を抑制する。

## ダニによるアトピー性皮膚炎を抑制する分子の発見

1. アトピー性皮膚炎を自然発症するマウスの原因遺伝子として、Clec10a(ヒトではAsgr1)を発見しました。
2. Clec10aは皮膚のマクロファージに発現し、ダニによるアトピー性皮膚炎を抑制することを明らかにしました。
3. Clec10aと結合するダニの成分がムチン様分子(注1)であることを同定し、これを塗布すると、アトピー性皮膚炎が軽快することを示しました。

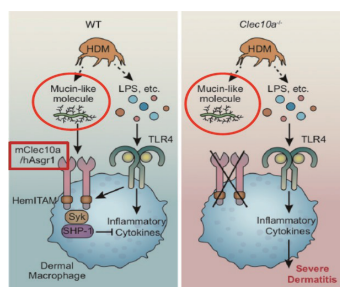
国立大学法人筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 渋谷彰教授と医学医療系 金丸和正助教らは、産業技術総合研究所 館野浩章上級主任研究員と共同で、ダニが引き起こすアトピー性皮膚炎を抑制する分子を世界で初めて発見しました。我が国でのアトピー性皮膚炎の患者数は、およそ50万人と推定されていますが、その数は年々増加し、25年前と比べると倍増しています。特に小児においては、10%以上がアトピー性皮膚炎に罹患しているとされています。アトピー性皮膚炎を含めた通年性アレルギー性疾患の原因として、ダニがおよそ8割を占めるとされていますが、ダニによるアトピー性皮膚炎の発症のメカニズムは不明の点も多く、また従来の薬剤では効果がない難治性患者も数多くいます。

本研究では、ダニによるアトピー性皮膚炎を自然発症するNC/Ngaと呼ばれるマウスのゲノム遺伝子を解析し、7万個余りの遺伝子変異を見出しました。さらに、その中から皮膚のマクロファージに発現するClec10a(ヒトではAsgr1)という遺伝子の変異が、ダニによるアトピー性皮膚炎の原因遺伝子であることを突き止めました。そこで、Clec10aを欠損するマウスを解析したところ、このマウスは、野生型マウスと比べて、ダニによるアトピー性皮膚炎が発症しやすいことから、Clec10aがダニによるアトピー性皮膚炎を抑制することが明らかになりました。驚くべきことに、ダニの成分には、アトピー性皮膚炎を誘導する分子の他に、Clec10aと結合するムチン様分子が含まれており、これをダニから抽出し、アトピー性皮膚炎に直接塗布すると、症状が軽快することがわかりました。

以上の結果から、ダニが原因となるアトピー性皮膚炎の新しい治療薬の開発が可能となり、従来の薬剤で効果がなかった患者にも、新たな治療薬の選択肢を提供できることが期待されます。

本研究成果は、2019年12月6日付で米国科学誌「Science Immunology」のオンライン速報版で公開されました。

## 本研究のまとめ



野生型マウス(WT)では、ダニの成分であるLPS(エンドキシン)が皮膚のマクロファージを刺激し、アトピー性皮膚炎を誘導するのに対し、別のダニの成分であるムチン様分子がClec10a(Asgr1)を介して、これを抑制している(左)。NC/NgaマウスやClec10a遺伝子欠損マウス(Clec10a<sup>-/-</sup>)では、Clec10aの発現がないために、LPSの刺激に対する抑制が効かず、アトピー性皮膚炎の症状が強くなる(右)。

## 参考図

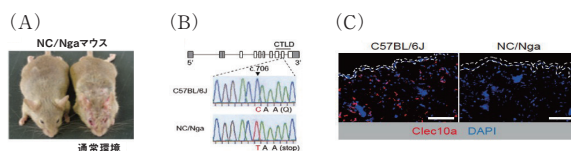


図1 NC/Ngaマウスのアトピー性皮膚炎の原因遺伝子

(A)NC/Ngaマウスは、病原体フリーの環境下では正常であるが、通常環境下ではアトピー性皮膚炎を自然発症する。

(B)NC/NgaマウスにおいてClec10aをコードする遺伝子の変異を認めた(C57BL/6Jマウスの遺伝子を対照とした)。

(C)C/Ngaマウスの皮膚のマクロファージではClec10a(赤のシグナル)を発現していなかった(C57BL/6Jマウスを対照とした)。

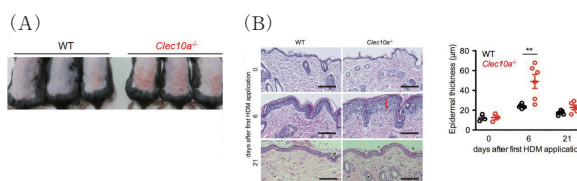


図2 チリダニ抽出液塗布後の観察結果

(A)野生型マウス(WT)とClec10a遺伝子欠損マウス(Clec10a<sup>-/-</sup>)の皮膚に、ハウスダストマイト(チリダニ)抽出液(HDM)を塗布し、6日後に皮膚を観察したところ、WTではわずかな皮膚の炎症が見られたのみであったが、Clec10a<sup>-/-</sup>では強い炎症が観察された。

(B)同様に、塗布6日後には、Clec10a<sup>-/-</sup>で表皮の強い肥厚が見られたが、WTでは軽度であった。

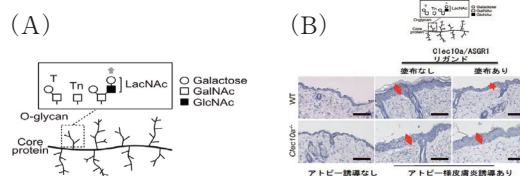


図3 Clec10a が結合するムチン様分子がアトピー性皮膚炎を改善する

(A)ハウスダストマイト(チリダニ)抽出液(HDM)から、Clec10aが結合する分子として、ムチン様分子を同定した。

(B)抽出したムチン様分子を、アトピー性皮膚炎を誘導した野生型マウス(WT)に塗布すると、表皮の肥厚が軽減した。しかし、Clec10a遺伝子欠損マウス(Clec10a<sup>-/-</sup>)の皮膚では変化がなかった。以上の結果から、ムチン様分子がClec10aを介して、アトピー性皮膚炎を抑制したことが明らかとなった。

## 用語解説

(注1)ムチン様分子 分子量100万~1000万の、糖を多量に含む大分子量の糖タンパク質(粘液糖タンパク質)の総称。(注2)近交系マウス 実験動物において個体差を少なくするために用いられる。近親交配を20世代以上繰り返しているために、遺伝的にはほぼ同一の個体。(注3)全エクソーム解析 全ゲノムのうちタンパク質をコードする全てのエクソン領域(エクソーム)のみを抽出し、次世代シーケンサーを用いて解析する技術。

【題名】 Clec10a regulates mite-induced dermatitis. (Clec10aはダニによる皮膚炎を抑制する)

## ヒスタミン受容体アゴニストが心腎連関障害を改善する ～心腎不全モデルマウスの遺伝情報解析による抗炎症作用の同定～

1. 認知機能障害やてんかん発作を標的として開発されたヒスタミン受容体のアゴニスト(注1)(イメトリジン:Imm(注2))が、心腎連関の病態に保護的に作用することがわかりました。
2. 心不全モデルのANSマウス(注3)では、腎臓の機能が障害されており、心腎連関の病態モデルとなることが明らかになりました。
3. ANSマウスの血液中では、アレルギーや炎症反応に関与するヒスタミンが増加していることを発見しました。また、遺伝的にヒスタミンを産生できないANSマウスでは、心腎障害が悪化しました。
4. 遺伝子発現パターンの網羅的解析から、Immが抗炎症作用を有することが判明しました。

国立大学法人筑波大学 生存ダイナミクス研究センター(TARA) 深水昭吉教授、医学医療系 山縣邦弘教授らの研究グループは、認知機能障害やてんかん発作を標的として開発された、ヒスタミンH3受容体アゴニストのImmが、心腎連関の病態を改善することを明らかにしました。「心腎連関」は、心臓と腎臓それぞれの障害が相互作用し、両臓器の機能が障害されることに由来する概念です(図1)。しかし、腎臓の機能低下が心臓血管病発症リスク増加に寄与する、あるいは心臓血管病患者が高率に腎機能障害を引き起こす機序の詳細は未解明です。本研究グループは、血圧上昇ホルモンであるアンジオテンシンII投与、片腎摘出、食塩水負荷により心不全を誘導するマウス(ANSマウス)を用い、ANSマウスが心不全に加え、腎臓の糸球体濾過機能の低下や構造変化、タンパク尿や尿管障害による円柱の形成など、慢性腎臓病様の病態を示すことを見出しました。また本研究の重要な知見として、ANSマウスの血中で低分子アミンであるヒスタミンが増加していることを明らかにしました。また、ANSマウスへのヒスタミン受容体阻害剤の投与や、遺伝的にヒスタミンを産生できないANSマウスでは、心腎障害が悪化したのに対し、ImmはANSマウスの心腎連関障害に保護的に作用することを見出しました。さらに、RNAシーケンスによる網羅的な解析の結果、ANSマウスの腎臓では、炎症関連遺伝子の発現が有意に亢進しており、ANSマウスで実際に急性期炎症が生じていることを突き止めました。これらの変化は、Immの投与で軽減したことから、Immが抗炎症作用を有することが判明しました。このように、当初の開発対象を超えた効果を有するImmを活用したアプローチは、心腎連関の発症メカニズムの理解や、炎症性臓器障害を示す他のモデル動物を利用した研究への応用につながるが期待されます。本研究の成果は、2020年1月27日付「*Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*」で公開されました。

\* 本研究は、日本学術振興会の科学研究費補助金(科研費):基盤研究(A)(25252062:深水昭吉)、基盤研究(C)(17K07131:石田純治、26350957:加孝幸一郎)、および、日本医療健康開発機構(17ek0310005h0003:山縣邦弘)によって実施されました。

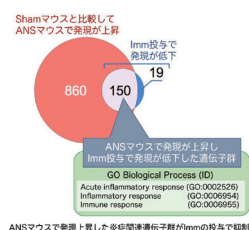


図5 ANSマウス腎臓のトランスクリプトームANSマウスの解析による、Immの抗炎症作用の同定

ANSマウスの腎臓を用いた網羅的遺伝子発現解析から、腎臓で発現上昇した遺伝子群(赤大円:1010遺伝子)を同定しました。これらの中で、150の遺伝子(重複領域)がヒスタミン H3受容体アゴニストであるImmの投与による発現低下を認めました。これらImm投与で発現抑制された150遺伝子に対する遺伝子オントロジー解析から、炎症関連の経路が同定されたことから、Immは抗炎症作用をもち、ANSマウスの心腎連関に対して保護的に作用していることを明らかにしました。

### 参考図

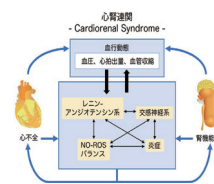


図1 心腎連関の概念図

「心腎連関」とは、心臓と腎臓のそれぞれの障害が相互作用し、両臓器の機能が障害されることに由来する概念です。腎機能障害に代表される慢性腎臓病では、心血管病(狭心症・心筋梗塞・心不全・脳卒中など)の発症リスクが極めて高いことや、心血管病患者では高頻度に慢性腎臓病を併発して有意に生命予後が不良であることが明らかとなっていますが、心腎連関病態の形成メカニズムの詳細は不明です。NO:一酸化窒素ROS:活性酸素種

(図2)

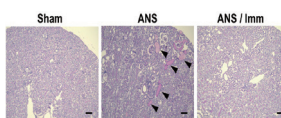


図2 ANSマウスの腎臓尿管障害(腎臓のPAS染色像/掲載論文から引用)

ANSマウスの腎臓皮質では、糸球体の拡大と、尿管障害の指標であるタンパク円柱(矢頭)が観察され(中央)、これらは、Imm投与で改善しました(右)。左(Sham)はコントロール群。スケールバー:200 $\mu$ m。

(図3)

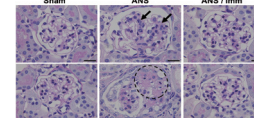
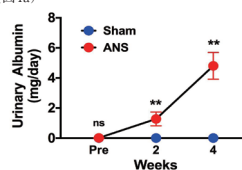


図3 ANSマウスの腎臓糸球体病態(掲載論文から引用)

【上段】ANSマウスの糸球体では、糸球体障害の指標であるメサンギウム細胞のびまん性増生(矢印)を認め、Imm投与により改善しました。スケールバー:50 $\mu$ m。

【下段】ANSマウスの糸球体では、分節性糸球体硬化(点線囲い)が観察され、Imm投与で改善しました。スケールバー:150 $\mu$ m。

(図4a)



(図4b)

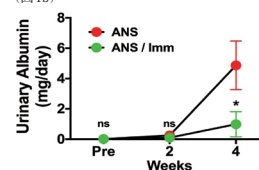


図4a: ANSマウスの腎臓機能障害:タンパク尿の出現(掲載論文に使用したものを一部変更) ANSマウスでは、コントロール群(Sham)と比較して、ANS処置後2週間より尿中へのアルブミン排泄量が有意に増加し、著しいタンパク尿を呈しました。

図4b: Imm投与によるANSマウスのタンパク尿の改善(掲載論文に使用したものを一部変更) ANSマウスへのImm投与により、ANS処置後4週間での尿中アルブミン排泄量が有意に低下し、タンパク尿が改善しました。

### 用語解説

(注1)アゴニスト 受容体と結合して、ホルモンや神経伝達物質と同様に、細胞を活性化させる作用を有する物質です。(注2)イメトリジン(Immethridine dihydrobromide: xImm) イメトリジンは、主に神経細胞で発現しているヒスタミンH3受容体に対する、高親和性・高選択的なアゴニストです。認知機能障害やてんかん発作への作用を期待されて開発されました。(注3)ANSマウス 血圧上昇ホルモン・アンジオテンシンII(AII)の投与(A)、片腎摘出(N)、食塩水負荷(S)により、心機能低下や心肥大といった心不全を呈するマウスです。本研究では、ANSマウスが心不全に加えて、蛋白尿や腎機能低下など慢性腎臓病様の病態も呈することを見出しました。

【題名】 Histamine receptor agonist alleviates severe cardiorenal damages by eliciting anti-inflammatory programming (ヒスタミン受容体アゴニストは抗炎症プログラミングを誘導して心腎連関を緩和する)

## 学会賞等受賞報告

### ■ 深水研究室

- ・権哲源氏(博士課程3年)が、2020年3月 令和元年度筑波大学生命環境科学研究科学学位授与式において、研究科長表彰を受賞しました。
- ・権哲源氏(博士課程3年)が、2020年3月 令和元年度筑波大学生命環境科学研究科学学位授与式において、令和元年度茗溪会賞を受賞しました。



権哲源氏受賞茗溪会賞(上)と研究科長表彰(左)

### ■ 渋谷研究室

- ・渋谷彰教授が、2020年2月 筑波大学2019 BEST FACULTY MEMBERに選ばれました。
- ・金丸和正助教、佐藤和貴助教、中澤優太氏(博士課程4年)が、2020年2月 第48回日本免疫学会学術集会総会においてベストプレゼンテーションアワードを受賞しました。
- ・奥村元紀氏(博士課程3年)が、2019年10月 日本免疫学会において、Tadamitsu Kishimotoトラベルアワードを受賞しました。
- ・五島祐樹氏(医学類6年)2020年3月 筑波大学学長表彰を受賞しました。
- ・Yaqiu Wang氏(HBP5年)が、2020年3月 筑波大学グローバル教育院長賞を受賞しました。

### ■ 柳沢研究室

Lalhaba Oinam氏(HBP5年)が、2019年11月 第11回 Asia Community of Glycoscience and Glycotechnology(ACGG)において、11th ACGG conference excellent poster presentation awardを受賞しました。



Lalhaba Oinam氏ACGG授賞式にて(中央)

### ■ 小林研究室

- ・小園康広氏(B3)が、2020年1月 筑波大学先導的研究者体験プログラム研究発表会において優秀賞を受賞しました。
- ・小林悟教授が、2020年2月 筑波大学2019 BEST FACULTY MEMBERに選ばれました。
- ・海野太一氏(B4)が、2020年3月 令和元年度筑波大学生物学類学位授与式において、学類長表彰を受賞しました。
- ・古賀結花氏(B4)が、2020年3月 令和元年度筑波大学生物学類学位授与式において、学類長表彰を受賞しました。

### ■ 岩崎研究室

稲橋敦俊氏(B4)が、2020年3月 令和元年度筑波大学理工学群化学類学位授与式において、学群長表彰を受賞しました。

### ■ 丹羽研究室

阿部真生子氏(B4)が、2020年3月 令和元年度 筑波大学生命環境学群生物学類学位授与式において学群長表彰を受賞しました。



学群長表彰受賞の阿部真生子氏(上)

日本細菌学会総会優秀発表賞受賞の田伏義彦氏(下、中央)

### ■ 野村ERATO

- ・田伏羲彦氏(M1)が第93回日本細菌学会総会において、優秀発表賞を受賞しました。
- ・別役重之准教授が日本植物生理学会において2020年 PCP(Plant and Cell Physiology)論文賞を受賞しました。
- ・徳納吉秀研究員が、一般財団法人総合研究会 奨励賞を受賞しました。
- ・相馬隆光(M2)が、2020年3月 令和元年度筑波大学生命環境科学研究科学学位授与式において、令和元年度茗溪会賞を授与されました。



## TARA NEWSLETTER No.4

[発行者] 筑波大学生存ダイナミクス研究センター

[連絡先] 〒305-8577 茨城県つくば市天王台1-1-1  
TEL.029-853-6082 FAX.029-853-6074  
E-mail : tara@tara.tsukuba.ac.jp

<https://www1.tara.tsukuba.ac.jp>

2020年4月発行