

令和2年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		犬種特異的な炎症性腸疾患発症の分子メカニズムの解明		
新規・継続の別		新規・継続		
研究代表者	所属	北海道大学大学院獣医学研究院獣医内科学教室	40歳以下○	35歳以下○
	職名・氏名	教授・滝口満喜		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属		/	/
	職名・氏名			
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授・村上正晃		
概要 (100~150字程度)		ヒトおよびイヌの炎症性腸疾患（IBD）における慢性炎症の機序は未だ不明な点が多い。本研究では、犬種特異的な IBD における慢性炎症に関わる遺伝子を同定するために、Whole exome sequencing および RNA sequencing を用いた検討を行った。		
研究目的 (300字程度)		村上教授は、線維芽細胞などの非免疫細胞における炎症増幅機構（炎症アンプ）の発見者であり、慢性炎症に関わる遺伝子およびそのメカニズムを数多く発見している。一方で、ヒトおよびイヌの IBD における慢性炎症の機序は未だ不明な点が多い。環境要因と遺伝的要因が複雑に関連して発症する IBD の病態解明は困難を極めているが、犬種特異性に注目することで大腸における慢性炎症発症の鍵となる決定的な遺伝子を特定できる可能性がある。以上のことから、犬種特異的な IBD における慢性炎症に関わる遺伝子の同定およびそのメカニズムを解明することは、ヒトの IBD 発症メカニズムの解明へと繋がる可能性があり、この可能性を研究することを本研究の目的とした。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		IBD に罹患したミニチュアダックスフント 2 頭と健常ビーグル犬 2 頭において Whole exome sequencing を実施するとともに、犬の SNP データベースを参照し、得られたデータからミニチュアダックスフントに特異的な SNPs を選定した。これらの SNPs の頻度をミニチュアダックスフントと他犬種で比較した結果、ミニチュアダックスフントに特異性の高い、アミノ酸置換を伴う 3 つの SNPs がみつかった。疾患に罹患したミニチュアダックスフントと、罹患していないミニチュアダックスフントで SNPs の頻度を比較した結果、2 つの SNPs において疾患発症との関連が示唆された。1 つの SNP については、疾患発症との関連は統計学的に示されなかったものの、炎症増幅機構（炎症アンプ）に関連する遺伝子上に存在す		

	<p>することが確認された。また、IBD に罹患したミニチュアダックスフント 3 頭と健常ビーグル犬 3 頭の結直腸粘膜において RNA sequencing を実施した結果、病変部と正常粘膜では異なる発現パターンが確認された。パスウェイ解析の結果、炎症関連遺伝子だけでなく、酸化的リン酸化や線維化に関わる遺伝子発現の変化も確認され、これらのパスウェイが本疾患の病態に関連している可能性が示された。さらに、上記の SNP を有する炎症アンプ関連遺伝子の発現量は、病変部において増加していることが確認された。今後は、同定した SNPs の機能解析を実施する予定である。SNPs を導入した発現ベクターを作製し、NFkB および IL-6 プロモーター活性を検討することで炎症アンプとの関連を明らかにする。また、SNPs と慢性炎症の関連性を詳細に解明するため、標的遺伝子をノックダウンあるいはノックイン/ノックアウトした細胞やマウスを用いて炎症アンプの役割を探索する。また、現在 Whole genome sequencing のデータも解析中であり、疾患発症に関わる遺伝子をさらに探索する予定である。</p>
成果	<p>【学会報告】 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと Yong Bin Teoh, Noriyuki Nagata, Noboru Sasaki, Hiroshi Ohta, Mitsuyoshi Takiguchi, Masaaki Murakami. Identification of pathogenic Single Nucleotide Polymorphism in inflammatory colorectal polyps of Miniature Dachshunds. 第 6 回 北大・部局横断シンポジウム、令和 2 年 10 月 19 日 永田矩之、Yong Bin Teoh、佐々木東、大田寛、坂本直哉、松野吉宏、滝口満喜、村上正晃. 犬の炎症性腸疾患誘導因子としての SNP 解析. 第 6 回 北大・部局横断シンポジウム、令和 2 年 10 月 19 日</p> <p>【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと</p> <p>【新聞報道】</p>