

令和 3 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 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	北海道大学 大学院獣医学研究院 大学院獣医学研究院附属動物病院		
	職名・氏名	特任助教・永田 矩之	○	
	所属	北海道大学 大学院獣医学研究院 大学院獣医学研究院獣医内科学教室		
	職名・氏名	博士課程 3 年・Teoh Yong Bin		○
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発症機序は、未だ不明な点が多い。本研究では、犬の炎症性大腸ポリープ (ICRPs) の 疾患特異的遺伝多型 (SNPs) 解析により、ICRPs の病態に関与する因子 X と、同分子の安定性を制御する因子として Y を同定し、その機能を解析した。因子 Y は NF- κ B の標的因子であり、ICRPs の病態には IL-6 アンブが関与することが示唆された。人のクローン病と潰瘍性大腸炎の症例でも同様の現象が観察され、ヒトとイヌの IBD に共通した機序である可能性が示唆された。		
研究目的 (300 字程度)		村上教授は、血管内皮細胞や線維芽細胞などの非免疫細胞における炎症増幅機構 (IL-6 アンブ) 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、これ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)		ICRPs は犬の結腸および直腸粘膜に特発性におこる慢性炎症であり、日本では 80%以上がミニチュアダックスフント (MD) に発生する。MD と他犬種のゲノムを whole exome sequence とサンガー法により比較解析し、MD に特異的な SNPs を検出した。そのうち炎症関連因子である X には 2 カ所 SNPs が存在し、これらをリス		

	クアレルとして同定した。ICRPs 罹患 MD の結腸病変部において、因子 X の発現レベルは正常 MD よりも低かった。そこで、リスクアレルを持つ因子 X は安定性が低下しているという仮説を立てた。リスクアレルを持つ因子 X と、因子の安定性を制御するいくつかの因子を 293T 細胞に共発現させ、因子 X の安定性を解析したところ、因子 Y を共発現させたときに因子 X の安定性が低下した。因子 Y は NF-κB の標的因子であるため、イヌの ICRPs 症例の大腸でリン酸化 (p-) p65、p-STAT3 の発現分布を解析したところ、軽度から中等度の炎症病変部において、p-p65 と p-STAT3 は因子 Y と分布が一致しており、同部位ではリスクアレルを持つ因子 X の発現レベルが低下していた。人のクローン病と潰瘍性大腸炎の症例で同様の解析を行ったところ、同様に軽度から中等度の炎症病変部において、p-p65 と p-STAT3、因子 Y の分布が一致しており、因子 X の発現レベルは低下していた。したがって、ヒトとイヌの IBD には、IL-6 アンブの活性化による因子 Y-因子 X 経路の制御が炎症病態の発症に関与することが示唆された。 本研究では 2 名の若手研究分担者が、村上教授の研究室で実験を行い、日常的に村上教授と研究打ち合わせを行っている。また、週 1 回のセミナーと 2 週に 1 回のラボミーティングにも参加し、研究室員とディスカッションを行っている。 本研究の成果は、論文としてまとめ、現在、投稿準備中である。
成果	【学会報告】 1) TEOH YONG BIN. Identification of pathogenic Single Nucleotide Polymorphism in Inflammatory Colorectal Polyps of Miniature Dachshunds. 第 164 回日本獣医学会学術集会、酪農学園大学、2021 年 9 月 7 日～13 日 2) TEOH YONG BIN. Identification of pathogenic Single Nucleotide Polymorphism in Inflammatory Colorectal Polyps of Miniature Dachshunds. Sapporo Summer Symposium for One Health、北海道大学、2021 年 9 月 15 日～16 日 3) TEOH YONG BIN、ミニチュアダックスフンドに好発する炎症性直腸ポリープ関連リスクアレルの同定およびその IL-6 アンブ制御機構の解明. 第 7 回 北大・部局横断シンポジウム、北海道大学、2021 年 10 月 1 日 【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 【新聞報道】