

令和4年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		イヌ腸管ポリープ発症の分子メカニズム解明		
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獣医内科学教室	/	/
	職名・氏名	博士課程 4年・Teoh Yong Bin		○
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名			
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 T を同定し、その機能を解析した。因子 T は NF-κB 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。更に、因子 T は甲状腺の生理学的な機序と関与しているため、ヒトにおける甲状腺疾患と併発する IBD に関与する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 ICRPs 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)		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 を検出したところ、因子 T に 1カ所の SNP が存在し、これらをリスクアレルとして同定した。因子 T が IL-6 アンブとの関連性を示すため、因子 T の siRNA を H4 細胞に誘導し、IL-6 の発現を測定したところ、因子 T の発現のノックダウンにより、IL-6 の発現は低下した。また、recombinant		

	<p>因子 T を H4 細胞に誘導し、IL-6 の発現を測定したところ、IL-6 の発現は因子 T の濃度依存性に上昇した。そのため、因子 T は NF-κB の標的因子であることが示唆された。因子 T の SNP 効果を評価するため、MD において ICRPs 罹患有無群及びリスクアレル有無群の血中因子 T 濃度を測定したところ、群間には有意な差を認めなかった。ICRPs は局所的な病変であるため、因子 T の SNP 効果は大腸組織に発現するという仮説を立て、ICRPs 症例の正常な大腸組織の因子 T 発現を調べたところ、リスクアレル有群で因子 T がより高く発現していた。また同組織で NF-κB の標的因子である IL6 及び CCL2 の発現を解析したところ、リスクアレル有群においてより高く発現していた。これらのことから、因子 T の発現と共に NF-κB の活性化によりリスクアレル有群において慢性炎症が誘導されることが示唆された。</p> <p>本研究では 1 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、投稿中である。</p>
成果	<p>【学会報告】 無し</p> <p>【論文発表】 投稿中</p> <p>【新聞報道】</p>