

2024 年度 難治疾患共同研究拠点シンポジウムプログラム

2024 年 11 月 21 日 (木) 10:00 - 11:50 (オンライン開催)

10:00-10:05 開会の辞 佐々木 雄彦 研究所長(東京科学大学)

10:05-10:30 山本 拓也 先生(京都大学)

「*In Situ Seq*を利用した空間トランスクリプトーム解析～2次元から3次元へ～」

10:30-10:55 柴田 茂 先生(帝京大学)

「高インスリン血症と高尿酸血症の関連における遺伝環境相互作用の関与の検討」

10:55-11:20 岡田 太郎 先生(神戸大学)

「細胞外 α シヌクレインによるS1P受容体シグナリングの阻害と細胞機能への影響」

11:20-11:45 佐藤 卓 先生(日本医科大学)

「I型インターフェロノパチーの病態形成に関与する組織マクロファージの特徴付け」

11:45-11:50 閉会の辞 高地 雄太 副研究所長(東京科学大学)

10:05-10:30

In Situ Seq を利用した空間トランスクリプトーム解析

～2次元から3次元へ～

京都大学 iPS 細胞研究所 准教授 山本 拓也



空間情報を保持した遺伝子発現プロファイルの取得は、細胞間相互作用や微小環境における細胞機能の理解に重要である。現在、さまざまな空間トランスクリプトーム解析手法が報告されているが、我々は、FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)を繰り返し行うことで、同時に多数の遺伝子発現を subcellular の解像度で解析する手法の開発に取り組んでいる。特に、HybISS (hybridization-based In Situ Sequencing, Gyllborg et al., Nuc. Acid Res. 2020)の技術をもとに、種々の改良を加え、多くの実験系に応用している。実際、培養細胞、組織切片、オルガノイド等を用いたサンプルに適用してきたが、これらは二次元のサンプルに限定されていた。また、市販されている in situ sequencing 用の機器、例えば Xenium、CosMX、MERSCOPE なども、同様に二次元のサンプルしか扱うことができない。そこで、我々は、in situ sequencing 技術を三次元サンプルへ適用するための改良も進めている。現在では、マウス初期胚(2細胞期、8細胞期、桑実期、胚盤胞期)およびマウス E8.75 胚を用いて、～200種類程度の遺伝子の同時に観察に成功している。本発表では、我々取り組んでいる2次元および3次元サンプルに対する空間トランスクリプトーム解析の応用例を紹介する。

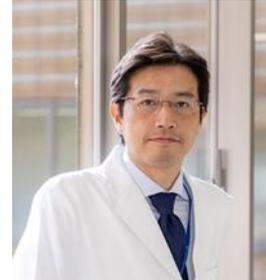
【略歴】

2001年 京都大学理学部卒業
2003年 京都大学大学院生命科学研究科 統合生命科学専攻修士課程 修了
2006年 京都大学大学院生命科学研究科 統合生命科学専攻博士後期課程修了、博士(生命科学)
2006-2009年 京都大学大学院生命科学研究科 博士研究員
2009年 京都大学 物質-細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センター 助教
2009年-2014年 京都大学 物質-細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センター フェELLOW
2010年 京都大学 iPS 細胞研究所 助教
2016年 京都大学 iPS 細胞研究所 講師
2018年～ 京都大学 iPS 細胞研究所 准教授
2018年～ 国立研究開発法人理化学研究所 革新知能統合研究センター
iPS 細胞連携医学的リスク回避チーム 客員研究員 兼任
2018年～ 京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点
単一細胞ゲノム情報解析コア長 兼任 (現在に至る)

10:30-10:55

高インスリン血症と高尿酸血症の関連における 遺伝環境相互作用の関与の検討

帝京大学 医学部内科学講座 教授 柴田 茂



生活習慣病の病態形成における環境要因と遺伝要因との相互作用の意義には、多くの未解明の領域が残されている。日本人の代表的な生活習慣病である痛風は高尿酸血症により引き起こされ、環境要因として過体重やインスリン抵抗性（高インスリン血症）が関与する。我々はヒトの腎臓で尿酸再吸収に中心的な役割を担うurate transporter 1 (hURAT1; SLC22A12)に焦点を当て、尿酸代謝異常の病態形成における遺伝環境相互作用の関与を検討した。インスリンシグナルのeffector分子であるAkt基質モチーフに対するリン酸化抗体を用いた解析等により、hURAT1の細胞内ドメインに存在する2つのリン酸化サイトを同定した。疑似非リン酸化体の作成による機能解析や、サイト特異的リン酸化抗体の作成を経て、このサイトのうちのひとつがhURAT1の細胞内局在を制御すること、さらにインスリンシグナルによりAktを介してリン酸化されることで、hURAT1のグリコシル化修飾や形質膜移行が促進されることが明らかとなった。キナーゼ・スクリーニングとシングルセル解析等により、Aktに加えて食塩によるSgk1の活性化が同様のメカニズムを介してhURAT1の形質膜発現を促進させることが分かった。

以上の結果の臨床的意義を明らかにするためにヒト腎臓検体を解析し、近位尿細管におけるhURAT1のリン酸化を確認した。また英国バイオバンクの377,358人を対象とした解析では、高インスリン血症の指標であるTyG indexと高食塩摂取は、それぞれ独立して血清尿酸値の上昇と関連していた。さらに、eQTL効果を有するSLC22A12の一塩基多型によりTyG indexと血清尿酸値との関連が増強することが明らかとなった。以上より、高インスリン血症と高尿酸血症の関連にはhURAT1を介した遺伝環境相互作用が関与することが明らかとなった。すなわち、インスリンシグナルは翻訳後修飾を介してhURAT1の形質膜発現を増強するが、この作用はSLC22A12の発現量に関わる遺伝的素因により修飾されるものと考えられる。

【略歴】

1999/3	東京大学医学部医学科 卒業
1999/4～2003/3	虎の門病院、公立昭和病院勤務
2007/3	東京大学大学院医学系研究科（医学博士過程）修了
2010/2～2014/3	Yale 大学医学部 博士研究員
2014/4～2018/3	帝京大学医学部内科学講座 准教授
2014/5～2019/3	東京大学先端科学技術研究センター 特任講師(兼担)
2018/4～	帝京大学医学部内科学講座 腎臓内科 教授
2021/4～	帝京大学先端総合研究機構 健康科学部門 教授(兼担)（現在に至る）

細胞外 α シヌクレインによる S1P 受容体シグナリング の阻害と細胞機能への影響

神戸大学 大学院医学研究科 准教授 岡田 太郎



神経シナプス前末端に豊富に存在する α シヌクレインはシナプス機能制御や神経可塑性に関与していると推定されているが、凝集した α シヌクレインは細胞毒性を有し、パーキンソン病やレビー小体型認知症を含むシヌクレインopathyの病態において中心的役割を担うと考えられている。一方で細胞外の α シヌクレインによって病態の伝播が起こるといふ、いわゆる Braak 仮説が最近では広く受け入れられている。原因が不明で、治療も困難なシヌクレインopathyの治療法を開発する上で、神経細胞外の α シヌクレインによる病態伝播のメカニズムを明らかにすることはきわめて重要である。この点について、病変細胞から放出された凝集 α シヌクレインが近隣の神経細胞に取り込まれ、プリオン様のメカニズムで α シヌクレインの凝集が伝播するという報告がなされているものの、それによって病態伝播が説明できるかについては議論があり、メカニズムの詳細は未だ明らかでない。

スフィンゴシン1-リン酸 (S1P) は免疫応答や細胞増殖、神経伝達物質放出に関わる脂質メディエーターであり、Gタンパク質共役型受容体である S1P 受容体に結合してその情報を伝達する。我々は、S1P 受容体が細胞内のエンドソームやゴルジ体に局在し、スフィンゴシンキナーゼ (SphK) により局所で産生した S1P によって活性化することで、細胞内小胞輸送を制御することを発表してきた(1-3)。一方で、細胞外 α シヌクレインが S1P 受容体と Gタンパク質との共役を阻害することを見いだした(4-6)。そして細胞外 α シヌクレインが S1P 受容体シグナリング阻害を介して細胞内小胞輸送を抑制し、結果として不要タンパク質の分解を担うリソソーム機能を障害するという結果を得た。

興味深いことに、 α シヌクレインは S1P 受容体と Gタンパク質の共役を阻害するが、S1P 受容体と β アレスチンの共役は阻害せず、いわゆる「バイアス型拮抗薬」様に働く。この α シヌクレインによる S1P 受容体と Gタンパク質の共役阻害には糖脂質の一種であるガングリオシドへの結合が必要であることまでは突き止めているが、その阻害の詳細については未だ解明に至っていない。今後、 α シヌクレインの作用メカニズムを明らかにすることで、新たな治療戦略の創出に結びつけたい。

- (1) Nishida S. et al., Commun Biol, 7, 1182, (2024)
- (2) Okada T. et al., iScience, 24, 103351 (2021)
- (3) Kajimoto T. et al., Nat Commun, 4, 2712 (2013)
- (4) Nishida S. et al., Genes Cells, 29, 207-216 (2024)
- (5) Badawy SMM. et al., J Biol Chem, 8208-8216 (2018)
- (6) Zhang L. et al., Sci Rep, 7:44248 (2017)

【略歴】

1996年3月 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了
1996年4月 日本学術振興会特別研究員
1998年4月 神戸大学医学部助手
2005年10月 神戸大学大学院医学研究科准教授 (現在に至る)

10:55-11:20

I型インターフェロノパチーの病態形成に関与する 組織マクロファージの特徴付け

日本医科大学 大学院医学研究科 教授 佐藤 卓



I型インターフェロン(IFN)異常症は、I型IFNの過剰産生やIFNシグナルの異常活性化を伴う自己炎症疾患である。これまでに、同疾患の原因となる多様な遺伝子変異が報告されており、その多くが、細胞内の核酸認識や核酸代謝経路に関わる分子であることが明らかとなっている(Nat Rev Immunol. 2022, 22:471-483.)。つまり、本来、生体内に侵入した病原体由来の核酸を検知する自然免疫応答が誤って自己の核酸に反応し、I型IFNの慢性的な生産が起こることが同疾患の主要な発症機構と考えられる。また同様に、タンパク分解に関わるプロテアソーム構成分子や、IFNシグナルの調節因子の遺伝子変異も、I型IFN異常症の発症につながる。現在までに20種類以上のI型IFN異常症が報告されており、それらの病態は、疾患ごと、患者ごとに極めて多様である。一方、多くの患者に認められる症状として、皮膚微小血管の血管炎、非感染性間質性肺疾患、脂肪織炎・脂肪萎縮が報告されている。しかしながら、I型IFN生産や同シグナルの慢性亢進が、かくも多様な病態を引き起こす細胞・分子基盤は、ほとんど明らかではない。

我々は、I型IFNシグナルが恒常的に過剰となるマウスモデルにおいて脂肪織炎・脂肪萎縮が生じることに着目し、この病変形成に特異なマクロファージ集団が関わることを見出した。本講演では、これらの細胞の性状や機能、および同様の免疫細胞集団のヒト疾患発症への関与の可能性についてご紹介する。

【略歴】

2004年3月 東京大学大学院医学系研究科(社会医学専攻)博士課程修了(医学博士)
2004年4月1日 秋田大学医学部教務補佐員
2004年11月1日 秋田大学医学部 COE 研究員
2006年5月1日 秋田大学医学部助手
2007年4月1日 秋田大学医学部助教
2009年12月16日 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 特任助教
2013年10月1日 JST さきがけ専任研究員
2015年1月16日 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 講師
2020年10月1日 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 准教授
2023年10月1日 日本医科大学 大学院医学研究科 代謝・栄養学分野 大学院教授 (現在に至る)