

京都大学教育研究振興財団助成事業  
成 果 報 告 書

2023 年 4 月 12 日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 藤 洋 作 様

所 属 部 局 医学研究科附属動物実験施設

職 名 助教

氏 名 松崎 朋子

助 成 の 種 類	令和4年度 ・ 研究活動推進助成			
申請時の科研費 研究 課 題 名	組織特異的発現誘導マウスを用いたIgA腎症発症機序の解明			
上記以外で助成金 を 充 当 した 研 究 内 容	Reck遺伝子の機能解明			
助成金充当に関 わる共同研究者	(所属・職名・氏名) 医学研究科附属動物実験施設・教授・浅野雅秀			
発表学会文献等	(この研究成果を発表した学会・文献等) 今現在無し			
成 果 の 概 要	研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成し、添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)			
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	1,000,000	円	
	使用した助成金額	1,000,000	円	
	返納すべき助成金額		円	
	助成金の使途内訳	費 目	金 額	
		マイクロティナ微量採血管	33,968	
		Origo, シーケンス解析	12,476	
		23cmピンセット	2,079	
		抗体組織染色料	102,600	
モニター、Dell		63,060		
ショットガンメタゲノム解析	785817(予定)			
当財団の助成に つ い て	本研究の様な時と時間を要する研究を助成して頂き、大変助かりました。そしてマウスの月齢が足りず令和4年度内に希望する解析ができない為、使用期限の延長を認めて下さり、誠に感謝しております。また京大内の支援センターの経費にも費用を充填でき、そのような点がとても助かりました。			

## 成果の概要 / 松崎朋子

【研究内容】IgA 腎症は原発性糸球体腎炎であり、しばしば最終的に透析が必要となる腎不全に至る疾患である。IgA は腸で産生、分泌される主要なイムノグロブリンクラスで、成体の恒常性維持に重要な役割を果たすと考えられている。 $\beta 4GalT-1$ 欠損マウスはIgA 腎症を自然発症するが、IgA の糖鎖不全と共に、細胞表面糖タンパク質の糖鎖異常、腸絨毛の分化異常が見られる。このことから $\beta 4GalT-1$ 欠損によるどの組織からの影響が主にIgA 腎症に関与しているのかが明白では無かった。一方最近の無菌マウスとコンディショナルノックアウトを用いた研究では、パイエル板での腸内細菌叢とB細胞の相互作用がIgA産生に影響を及ぼしていること、またIgAが腸内細菌叢の恒常性維持にも深く関わっている事が示唆されている。このことから $\beta 4GalT-1$ 欠損マウスでも常在細菌叢によるIgA過剰産生が起きているという作業仮説を立て検証を行う事とした。

【研究成果】 $\beta 4GalT-1$ 遺伝子にloxP配列を持つマウス(GT1 flox/flox)と、*AID-Cre*マウスを掛け合わせる事によってB細胞特異的に $\beta 4GalT-1$ が不活化されるノックアウトマウス(GT1 AID-cKO)を製作した。このマウスはIgAの糖鎖不全さえ起きればIgA腎症を誘導するののかという疑問に答える為である。また*Villin-Cre*マウスとGT1 flox/floxを掛け合わせる事により、腸絨毛特異的に $\beta 4GalT-1$ を不活化させるマウス(GT1 Vil-cKO)も作製した。腸絨毛での糖鎖異常が腸内細菌叢異常を引き起こしIgAの過剰産生を招く、あるいは何らかの炎症作用がおこりその事がIgAの過剰産生を招くことがIgA腎症に繋がっているという仮説を検証する為である。

$\beta 4GalT-1$ 欠損マウスは3カ月齢の時点で尿中アルブミン値は150mg/Lを超え、6カ月齢では300mg/Lを超す値を示す。現時点で6カ月齢を超えたGT1 AID-cKOマウスの尿アルブミン量、タンパク質量、pH、クレアチニンの値からは、 $\beta 4GalT-1$ 欠損マウスに匹敵する異常値は検出されなかった。まだ十分な例数の検査が出来ていないため早計に結論は出せないが、IgAの糖鎖欠損のみで6カ月齢までにIgA腎症を発症する可能性は低いと思われる。またGT1 Vil-cKOマウスは $\beta 4GalT-1$ 欠損マウスと同じとはいかないまでも、コントロールマウスに比べ高い尿中アルブミン値を示した。面白い事に同じケージで飼育したコントロールのGT1 flox/floxマウスのアルブミン値は高い傾向がみられたが、別のケージのコントロールマウスは正常値を示した。一般的に同一ケージ内で飼育されているマウスの腸内細菌叢は同じパターンを示す様になると考えられており、上記の結果は腸内細菌叢の関与を示唆する可能性が考えられる。今後は、これらのマウスのmicrobiome解析により上記仮説の検証が必要と考えている。