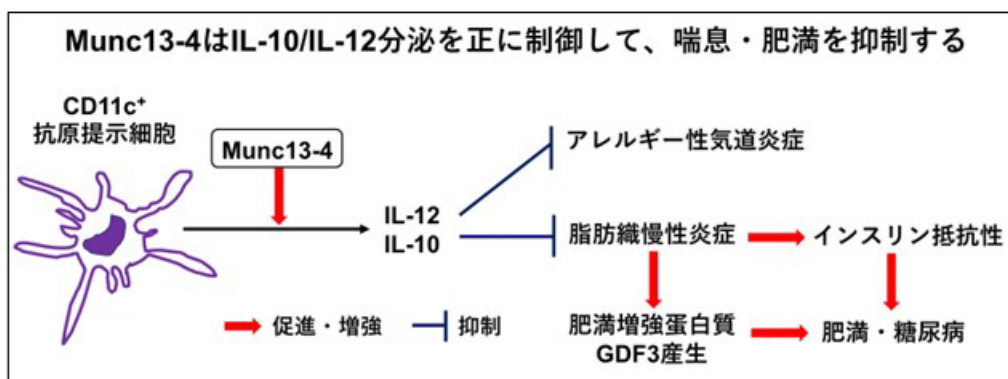


2024年3月18日

報道関係者 各位

喘息・肥満共通のリスク遺伝子の新奇機能を解明 ～Munc13-4が喘息および肥満の重症化を防ぐ～

群馬大学生体調節研究所（群馬県前橋市、佐藤健所長）の奥西勝秀准教授、泉哲郎名誉教授らの研究グループは、東京医科歯科大学難治疾患研究所の高地雄太教授、埼玉医科大学の中込一之教授との共同研究で、喘息・肥満共通のリスク遺伝子として同定されたMunc13-4の新奇生理作用を明らかにしました。すなわち、Munc13-4は、免疫抑制性蛋白質の分泌を正に制御することで、喘息や肥満の重症化を抑制していることを解明しました。今後、Munc13-4を活性化して喘息や肥満を同時に制御する、画期的な新規治療法の開発が期待されます。



1. 本件のポイント

- 喘息・肥満共通のリスク遺伝子の一つMunc13-4の、両疾患における役割を解明しました。
- Munc13-4は、免疫抑制性蛋白質の分泌を促進する事で、喘息・肥満を抑制していました。
- Munc13-4を活性化することで、喘息・肥満両疾患を同時に治療できる可能性があります。

2. 本件の概要

最近の日本で著増している喘息と肥満に正の相関があることは知られていますが、その因果関係は、はっきりしていません。最近、両疾患に共通するリスク遺伝子の存在が報告されましたが、それらの多くの機能は、未だ不明なままです。今回私たちは、マウス疾患モデルを用いて、そのようなリスク遺伝子の一つMunc13-4の機能を、初めて明らかにしました。すなわち、Munc13-4は、免疫応答を制御する蛋白質インターロイキン（interleukin; IL）-10とIL-12の分泌を正に制御することで、喘息様気道炎症や、肥満に伴う脂肪織の慢性炎症を抑制していることを明らかにしました。そして、後者は、肥満・糖尿病の改善という結果に結びつきました。今後、Munc13-4を標的とした喘息・肥満の新規治療法が開発されることが期待されます。

3. 関連リンク

群馬大学生体調節研究所

<https://www.imcr.gunma-u.ac.jp/>

4. 研究内容の詳細

（研究の背景）

現在、日本人の約半数がアレルギー疾患に罹患し、また、20歳以上の男性の33%、女性の22%の人が肥満であると報告されており、アレルギーと肥満は「国民病」と呼ぶべき状況にあります。一方で、依然として、アレルギー疾患ではステロイド局所投与による非特異的な抗炎症・対症療法が標準治療であり、肥満においても、食事・運動療法以外の有効な治療法が確立していません。疾患特異的で治療に繋がる新奇治療法を開発する為にも、各病態が発症する機序をより詳細に解明する必要があります。ごく最近、両疾患共通のリスク遺伝子の存在が明らかにされましたが、それらの多くが、生体における役割は不明なままです。喘息・肥満共通のリスク遺伝子の未知の機能を明らかにすることで、喘息や肥満の新奇の病態が明らかにされ、将来的に、両疾患共通の治療法の開発につながることを期待されます。

私たちはこれまでに、蛋白質Rab27が、分泌顆粒など細胞内に存在する小胞の膜上に存在し、インスリンなどの生理活性物質を細胞外に分泌させる作用があることを見出し、報告してきました。Rab27には、それと結合して小胞の細胞内での移動を協調的に制御する、エフェクターと呼ばれる12種類の蛋白質が存在します。インスリン分泌とは異なり、Rab27やそのエフェクター蛋白質の喘息における役割は、ほとんど分かっていませんでしたが、最近私たちは、Rab27エフェクターの一つエキソフィリン5が、活性酸素産生酵素の細胞内輸送を正に制御して、喘息の重症化を防ぐことを明らかにしました（*Journal of Clinical Investigation* 2020）。更に近年、別のRab27エフェクター蛋白質Munc13-4をコードする遺伝子が、喘息・肥満共通のリスク遺伝子であることが報告されました。そして、データベースから、喘息・肥満との

関連が示されたMunc13-4遺伝子の多型は、免疫細胞におけるMunc13-4発現を低下させることが分かりました。これらから、Munc13-4の減少が、喘息や肥満を増悪させる可能性が示唆されます。

（研究成果）

今回私たちは、マウスの喘息モデルや肥満糖尿病モデル、ならびに、Munc13-4蛋白質を欠損したマウスを用いて、喘息や肥満・糖尿病におけるMunc13-4の機能を解析しました。そして、Munc13-4は、免疫応答のマスターレギュレーターであるCD11c⁺抗原提示細胞からの、免疫制御蛋白質IL-10とIL-12の分泌を正に制御することで、免疫応答を抑制し、喘息様気道炎症や、肥満に伴う脂肪織の慢性炎症を抑制していることを明らかにしました。

実際、Munc13-4が欠損したマウスでは、CD11c⁺抗原提示細胞からのIL-10およびIL-12の分泌が低下し、その結果、T細胞を含む免疫応答が過剰に活性化し、アレルギー性気道炎症や肥満に伴う慢性炎症が悪化しました。後者は更に、インスリン感受性の低下（糖尿病状態）や、肥満促進性蛋白質GDF3の産生亢進を介した更なる肥満の増悪を誘導しました（最初の図を参照）。

（本研究結果とヒトの喘息・肥満との関連・今後の展望）

これまでヒトにおいて、様々な遺伝子の多型と、喘息や肥満など各種疾患との関連が報告されていますが、それら遺伝子の多くは、各疾患における機能がまだほとんど分かっていません。私たちは今回、喘息・肥満両疾患のリスク遺伝子の一つMunc13-4の、両疾患における具体的な生理作用を初めて明らかにしました。ヒトのCD11c⁺抗原提示細胞においてもMunc13-4蛋白質が発現し、更に、喘息・肥満と関連するMunc13-4遺伝子の多型は、CD11c⁺抗原提示細胞でのMunc13-4発現を減少させることが報告されており、Munc13-4は、ヒトでも、喘息・肥満共通の抑制因子として作用していると考えられます。今後、Munc13-4を活性化させることで喘息や肥満を同時に制御する、画期的な新規治療法の開発が期待されます。

なお、本研究成果は、3月1日（金）に英国科学誌**Allergy**誌（Wiley社：IF 12.4）に掲載されました。

論文名：Munc13-4 regulates asthma and obesity in mice by controlling functions of CD11c⁺ antigen-presenting cells

論文著者：奥西勝秀1, 2*, 高地雄太3, 趙敏1, 王昊1, 中込一之4, 泉哲郎1*（1. 群馬大学生体調節研究所 遺伝生化学分野、2. 同 内分泌・代謝システム制御分野、3. 東京医科歯科大学難治疾患研究所、4. 埼玉医科大学 呼吸器内科。*, 責任著者）

Katsuhide Okunishi1,2,* , Yuta Kochi3, Min Zhao1, Hao Wang1, Kazuyuki Nakagome4, Tetsuro Izumi1,*

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学 生体調節研究所 准教授 奥西勝秀 Tel: 027-220-8877

E-mail: okunishik@gunma-u.ac.jp

群馬大学 昭和地区事務部総務課研究所庶務係 係長 富澤一未 Tel: 027-220-8822

E-mail: kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp