

【情報解禁時間】

令和2年4月6日(月) 18時



報道機関 各位

令和2年4月2日

熊本大学

高齢者の肺機能の維持に重要な新たな因子を同定 — DsbA-L の多彩な作用点が明らかに！ —

【ポイント】

- ・ ヒト疫学解析から、高齢者における肺機能低下は DsbA-L 遺伝子の T/T 型保有者に顕著であることを見出し、本遺伝子の働きが肺機能維持に関わることを示しました。
- ・ ヒトの肺上皮細胞を用いた解析から、DsbA-L の低下は、肺組織中の抗酸化機能を弱めることを明らかにし、DsbA-L が、血液、脂肪組織、肺などの多くの臓器に作用する肺機能の重要因子であることを特定しました。
- ・ 今回の発見をきっかけに、DsbA-L の活性化や遺伝子の型の違い(多型)に注目した研究を実施することで、健康増進や肺疾患治療への応用が期待されます。

【概要】

熊本大学大学院生命科学研究部(薬学系)薬物治療学研究室の 鬼木健太郎 助教、猿渡淳二 教授および遺伝子機能応用学研究室の 首藤剛 准教授らは、緒方康博 日本赤十字社 熊本健康管理センター前所長との共同研究により、生体内タンパク質 DsbA-L (Disulfide-bond-A oxidoreductase-like protein) が、血液中や肺組織中の抗酸化機能を高めるとともに、脂肪細胞中のアディポネクチンの機能を高め、高齢者の肺機能維持に重要な役割を担うことを発見しました。

DsbA-L は、生体内の多くの組織中に存在する抗酸化因子として知られるとともに、脂肪組織から産生されるアディポネクチンの機能を高めることが知られています。鬼木助教、猿渡教授らは、高齢者の人間ドック受診データから、DsbA-L 遺伝子の T/T 型保有者の肺機能低下が顕著であることを見出しました。さらに首藤准教授らは、ヒトの肺上皮細胞を用いた解析を行い、DsbA-L の低下は、肺組織中の抗酸化機能を直接弱めることも明らかにしました。これらの結果は、DsbA-L が、血液、脂肪組織、肺などの多くの臓器に作用する肺機能維持の重要因子であることを初めて明らかにするものです。今後、DsbA-L の活性化や遺伝子多型に注目した研究を実施することで、健康増進や肺疾患治療への応用が期待されます。本研究の成果は、Nature Press の「Scientific Reports」に令和2年4月6日18時(日本時間)に公開される予定です。

【研究の背景】

肺は、常に外環境に晒され、ストレスや組織損傷に対して適応することで恒常性を保っていますが、肺の構造や機能が何らかの理由で破綻すると、生体は呼吸不全に陥ります。一方、肺の機能は老化とともに低下することも知られています。そのため、肺の機能に直

接的に影響を与える生体内外の因子を探索することは、高齢化を迎える本邦のみならず世界各国で重要な課題の一つとなっています。このような背景から、現在、熊本大学大学院薬学教育部では、ヒトやマウスの肺機能に関する疫学・遺伝学・実験科学の融合プロジェクトが盛んに実施されています。

DsbA-L は生体内の多くの組織中に存在し、抗酸化機能を持つ因子として知られていません。一般に、抗酸化因子は、肺を保護する作用を有することが古くから知られていますが、DsbA-L が、その抗酸化作用により、肺を直接的に保護する作用を持つか否かは不明でした。また、脂肪組織から産生されるアディポネクチンは、肺機能を高める重要な因子であり、DsbA-L によりアディポネクチンの機能が活性化されることが知られています。熊本大学では、これまでのヒト疫学解析から、DsbA-L の遺伝子の型の違い(G/G、G/T、T/T)を比較し、T/T 遺伝子型保有者は DsbA-L の発現量が少なく、アディポネクチンの活性化能力が低いことを見出していました。しかし、DsbA-L の遺伝子の型の違いが、血液中の抗酸化機能に対して影響を与えるのか、また、ヒトにおける肺機能の維持にどのような影響を与えるのか、これまで明らかになっていませんでした。

【研究の内容】

まず、鬼木助教、猿渡教授らは、高齢の人間ドック受診者 318 名を対象に、DsbA-L 遺伝子の型の違い(G/G、G/T、T/T)と、呼吸機能の推移(約 6 年間)との関係について調べました。その結果、T/T 遺伝子型保有者では、呼吸機能が低く推移していました(図 1 左)。また、DsbA-L 遺伝子の型によって血液中の酸化物質の量も異なっていたことから、本遺伝子が血液中の抗酸化能に関係することも示しました。さらに、DsbA-L の働きの一つであるアディポネクチン活性(多量体)化能と呼吸機能の関係を解析したところ、両者の間に正の相関を認めました(図 1 右)。これまでの研究で、DsbA-L 遺伝子の型の違いがアディポネクチン活性化能の違いに関係していることが分かっているため、DsbA-L 遺伝子の働きの違いがアディポネクチン活性化能の低下に関係し、そのことが肺機能低下に影響している可能性が考えられました。

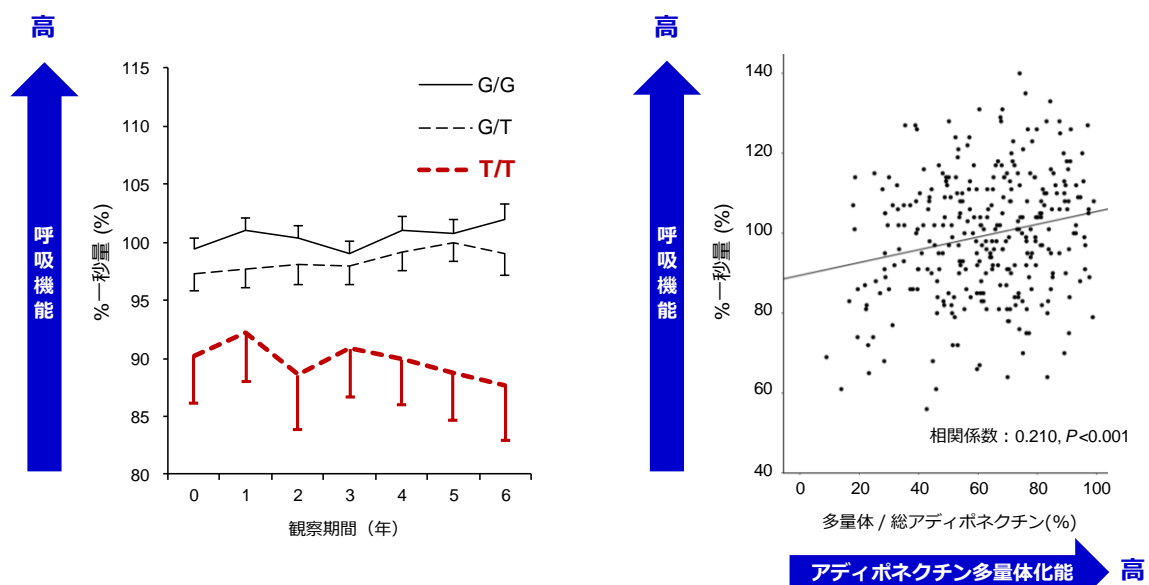


図 1 DsbA-L の T/T 遺伝子型保有者では、呼吸機能が低く推移していた他、アディポネクチン活性化能は呼吸機能と相関した

次に、首藤准教授らは、肺組織中の DsbA-L が、肺を直接的に保護する作用を有するか否かについて検証しました。その結果、ヒト肺上皮細胞において、DsbA-L の発現量を減少させると、肺上皮細胞内の酸化ストレス度が上昇するとともに、高齢者や病態時の肺機能に対し悪影響を与えることが知られる粘液の産生を促進することが明らかになりました。このことは、DsbA-L が、肺の上皮細胞内で直接的な抗酸化機能を発揮することで、肺を保護する作用を有することを意味しています。(図 2)

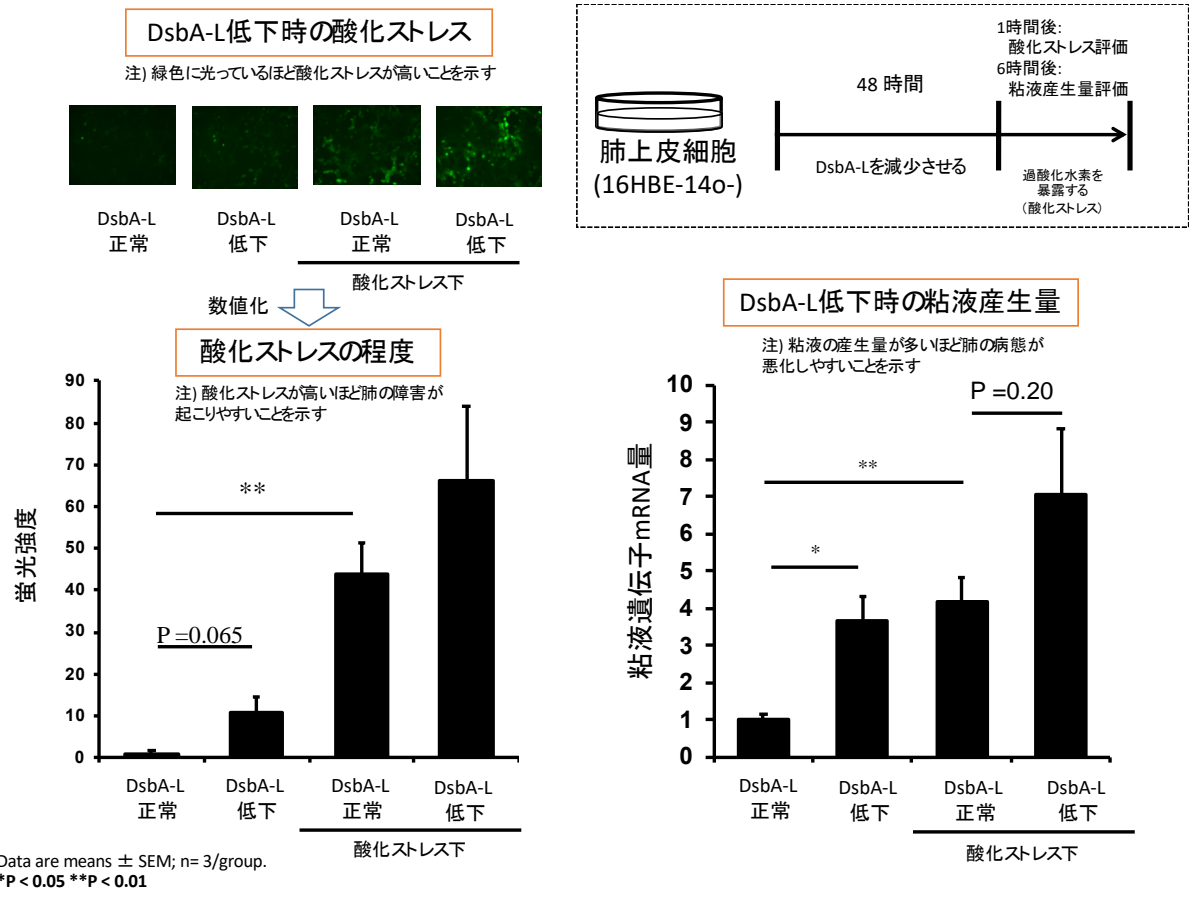


図 2 ヒト肺上皮細胞における DsbA-L の低下は、肺組織中の酸化ストレスを上昇させ、粘液産生を増大させる

以上のヒトおよび細胞を用いた検討から、DsbA-L が、血液、脂肪組織、肺などの多くの臓器に作用する肺機能の重要因子であることを明らかにしました。(図 3)

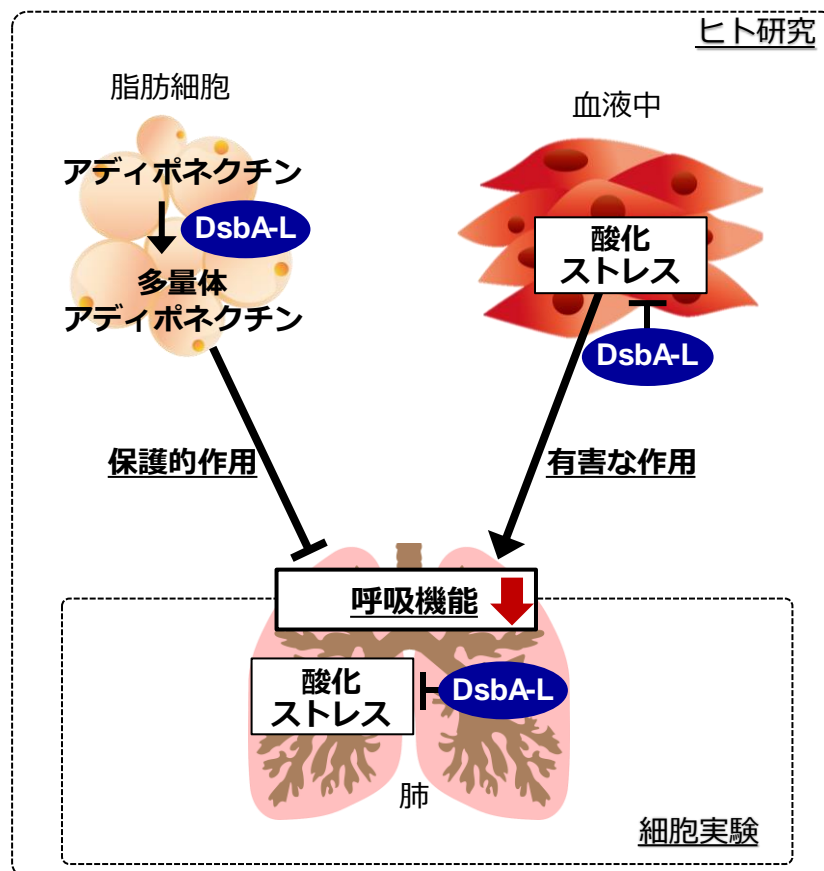


図 3 血液、脂肪組織、肺などの多くの臓器において、DsbA-L は、抗酸化やアディポネクチンの活性化を介して、肺機能を保護する作用を有する

今後、DsbA-L の活性化や遺伝子の型の違いに注目した研究を実施することで、健康増進や肺疾患治療への応用が期待されます。特に、DsbA-L の T/T 型保有者は、日本人で比較的多いため、DsbA-L を活性化する薬剤は、T/T 型保有者においてより高い効果を発揮する可能性があります。なお、同グループは、最近、DsbA-L を活性化する働きを有するものとして、インドネシア原産の樹木「メリンジョ」種子抽出物を同定したところで、今後、有用天然物を用いた研究の推進も期待されます。さらに、本研究は、今後、遺伝子の型の違いに応じて治療薬を選択するプレジジョン・メディシン（精密医療）の推進に貢献する可能性もある、先進的な研究成果です。

本研究は、日本赤十字社 熊本健康管理センターの人間ドック受診者の方々の臨床データを活用して行われました(熊本大学大学院生命科学研究部等ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会 ゲノム第 169 号)。また、本研究は、文部科学省科研費 (17K15510、17J11629、25460102、17H03570、16K08406)、熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラムの支援を受けて行われました。

【論文名】

The DsbA-L gene is associated with respiratory function of the elderly via its adiponectin multimeric or antioxidant properties

【著者名・所属】

Kentaro Oniki, Hirofumi Nohara, Ryunosuke Nakashima, Yui Obata, Narumi Muto, Yuki Sakamoto, Keiko Ueno-Shuto, Tadashi Imafuku, Yu Ishima, Hiroshi Watanabe, Toru Maruyama, Koji Otake, Yasuhiro Ogata, Mary Ann Suico, Hirofumi Kai, Tsuyoshi Shuto*, Junji Saruwatari* (*責任著者)

【掲載雑誌】 Scientific Reports

【doi】 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62872-5>

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部附属
グローバル天然物科学研究センター
大学院薬学教育部 遺伝子機能応用学研究室
担当: 首藤剛 (准教授)
電話: 096-371-4407
e-mail: tshuto@gpo.kumamoto-u.ac.jp