

最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

研究課題名	慢性炎症性疾患の運命決定を担う未知核内エピゲノム制御メカニズムの探索
研究機関・部局・職名	群馬大学・生体調節研究所・教授
氏名	北川 浩史

## 【研究目的】

本プロジェクトは、全体として「炎症とエネルギー代謝の接点におけるエピゲノム制御メカニズム解析」とともに「慢性炎症新規治療方向開発を目指した新しい創薬標的の開発」を目指し、核内に存在するエピゲノム関連疾患原因因子の同定とその機能解析を進めている。目標は、開始当初から進めている転写因子 GR, AR の慢性炎症病態における新規機能の探索に加えて、新たに慢性炎症病態を制御する未知の転写因子やエピゲノム制御因子の同定を目指したスクリーニングを行い、病態を制御する新しい創薬標的を同定することである。具体的には、以下の4点をテーマ（プロジェクト）として掲げている。

- 1) 炎症とエネルギー代謝の接点で機能するグルココルチコイド受容体 (GR) の様々な局面における機能変換メカニズムの探索**

GRの修飾依存性の転写制御の存在を明らかにし、その機能制御スイッチ機構を明らかにする。その過程で、炎症および代謝シグナル依存性の未知修飾を同定できるシステム構築を完成し、様々な時期場所特異的な修飾依存性機能変換メカニズムの解析を進めていく。
- 2) 慢性炎症病態に関与する炎症・代謝シグナルとステロイドホルモン受容体転写制御機構（ステロイドホルモンシグナル）のクロストークの解析**

主にAR, GRに関して様々な組織特異的なノックアウトマウスの解析と *in vitro* 解析を組み合わせ、組織特異的な受容体の作用と細胞内シグナルとの関連を明らかにする。*in vitro* 解析は、炎症微小環境再現システムとしての「脂肪-マクロファージ共培養系」を用いる。
- 3) 血管内皮慢性炎症病態における血管内皮の分化を制御するエピゲノム制御メカニズムの探索と新規病態制御標的の同定**

*in vitro* のスクリーニング系を用いて、病態を制御する転写因子、およびエピゲノム制御因子を明らかにし、新たな治療標的としての可能性を追求する。スクリーニングには2)で確立した「共培養系」を応用した「血管内皮細胞-マクロファージ共培養系」を用いる。
- 4) 慢性炎症における炎症収束機構の破たんに関連するエピゲノム制御メカニズムの探索と新規病態制御標的の同定**

3)に同じく、*in vitro* のスクリーニング系を新たに構築して、病態を制御する転写因子、およびエピゲノム制御因子を明らかにし、新たな治療標的を探索する。使用細胞は、2)3)などの系への将来的な応用を考慮してマクロファージを用いることとする。

<b>【総合評価】</b>	
<input type="checkbox"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="checkbox"/>	優れた成果が得られている
<input type="checkbox"/>	一定の成果が得られている
<input type="radio"/>	十分な成果が得られていない

<b>【所見】</b>	
<b>① 総合所見</b>	
<p>本研究課題はグルコルチコイド受容体 (GR) のタンパク質修飾のエピゲノム制御解析により、炎症とエネルギー代謝の関連性を解明し、創薬標的を同定することを目的としている。研究プロジェクトの立ち上げが遅れ、研究成果は in vitro 解析を中心とした基礎的な検討に留まっている段階で生体内での生理的・病的意義の解明には至っていない。本研究課題の成果に関するオリジナル論文の発表がないことは、成果があがっていないことを示唆する。所期の目標達成は得られていない。</p>	

<b>② 目的の達成状況</b>	
<p>・所期の目的が (<input type="checkbox"/>全て達成された ・ <input checked="" type="checkbox"/>一部達成された ・ <input type="checkbox"/>達成されなかった)</p>	
<p>本研究課題の中で、研究代表者はグルコルチコイド受容体 (GR) のタンパク質修飾を LC-MS/MS で検索し核内転写因子による炎症制御とエネルギー代謝制御に関してグルコース依存的な GR グリコシル化の制御様式を明らかにしたが、この修飾様式が、炎症や病態形成で果たす役割と意義については不明確であり、生理的意義や疾患との関連は未だ全く明らかにされていない。エピゲノム制御メカニズムに関与するマイクロ RNA の絞り込みを行い、現在その機能解析を行っている。また GR の転写活性化制御と抑制化制御系を血管細胞内で再現し、血管内皮特異的 GR の機能を GR 遺伝子欠損マウスで検討する予定としている。In vitro の解析は概ね目標を達成できると考えられるが、炎症と肥満発症の関連や糖尿病などの高血糖状態下での GR のグリコシル化など in vivo 病態モデルでの検討は今後の課題としており、所期の目標は達成されていない。</p>	

<b>③ 研究の成果</b>	
<p>・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない)</p>	
<p>・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (<input type="checkbox"/>創出された ・ <input checked="" type="checkbox"/>創出されなかった)</p>	
<p>・当初の目的の他に得られた成果が (<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない)</p>	
<p>GR のグリコシル化による制御様式の解明のみでは生体内での病態生理的な意義は不明であり、論文発表もないため、その先進性や優位性を認めることはできない。報</p>	

告書の内容からはブレークスルーと呼べる研究成果は得られていない。

マクロフェージ分化機構におけるエピジェネティカルな分子機序の解明は、当初の目的外の成果といえるが、マクロフェージの二段階の極性変換制御機構の解明については所期の目的に沿った検討である。

#### ④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が  
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が  
(見込まれる ・ 見込まれない)

得られた研究成果は、基礎的な検討段階に留まっており、GR のグリコシル化やマイクロ RNA による制御などが、生体内でどのような病態生理的意義をもつのか明らかにする必要がある。肥満や糖尿病モデルでの検討で創薬につながる成果が得られていないと関連研究分野への波及効果は望めない。

#### ⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

プロジェクト進捗の遅れからみて、研究実施マネジメントが適切に行われたとは判断できない。研究代表者の異動に伴う研究体制の不備、研究プロジェクトの見通しの不備が進捗遅滞の大きな要因と考えられる。新任地での研究体制の立ち上げに努力をしており、研究機器の整備は本研究費でかなり賄われたが、研究員の人的体制が脆弱であった。特に大学院生の確保が不十分であり研究の推進ができなかったと考えられる。評価委員の指摘により、予定のプロジェクト全て着手はしたが、いずれも中途半端な形で終わっている。したがって、論文発表はなされておらず知的財産権の出願にも至っていない。国民との対話は、ちびっこ大学やまちなかキャンパスの活動を通じて行われている。