

二国間交流事業 共同研究報告書

令和5年4月1日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]

香川大学・医学部薬理学

[職・氏名]

教授・西山 成

[課題番号]

JPJSBP120209002

1. 事業名 相手国: シンガポール (振興会対応機関: NUS) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 皮膚のナトリウム・水分制御異常の解明と病態への関与

(英文) Elucidation of mechanism of sodium/body fluid abnormality in the skin

3. 共同研究実施期間 2020年4月1日～2023年3月31日 (3 年 0 ヶ月)【延長前】 2020年4月1日～2022年3月31日 (2 年 0 ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

Duke-NUS Medical School・Associate Professor・Jens Titze

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		4,750,000 円
内訳	1年度目執行経費	2,375,000 円
	2年度目執行経費	2,375,000 円
	3年度目執行経費	- 円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	8 名
相手国側参加者等	5 名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目			1 (1)
2年度目			()
3年度目			()

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣: 委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入: 相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流の概要・成果等

(1)研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

- 本研究交流の目的は、香川大学と Duke-シンガポール国立大学がそれぞれ独自に保有する遺伝子改変動物や特殊実験技術を駆使することで、本国際共同研究グループが新しい病態生理の概念として提唱している、「生活習慣病の原因となる皮膚組織局所でのナトリウムイオン(Na^+)・水分バランス異常」の制御機構を解明することである。
- 新型コロナウイルス流行の影響により、日本側参加者のシンガポールへの渡航は中止となり、Duke-シンガポール国立大学の研究者の日本側への受入は 1 名(1 回)のみとなったが、Zoom などの Web 会議システムを活用し、若手研究者の交流を実施した。また、研究に関してはそれぞれの施設で実験を行い、得られたサンプルや一部の遺伝子改変動物を日本へ輸送することで実施した。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

- 免疫細胞であるマクロファージ、T 細胞、B 細胞などの細胞が、浸透圧応答性エンハンサー結合蛋白質(TonEBP)を介して皮膚局所の Na^+ ・水分バランスを感知し、その恒常性が保たれていることが明らかとなった。
- 各種免疫細胞特異的な TonEBP マウスを用いた検討により、免疫細胞が TonEBP を介して、皮膚の Na^+ ・水分バランスを感知できなくなると、高食塩摂取や腎障害時などに皮膚組織局所に異常な Na^+ の蓄積、あるいは喪失が生じ、高血圧や筋萎縮などの病態が惹起されることも見出した。
- これらの研究成果に関しては、現在学会発表や論文投稿の準備を行っている。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

- 本交流事業を基軸とし、デューク-シンガポール国立大学の Jens Titze 研究室と香川大学医学部薬理学との間に「 Na^+ ・体液研究コンソーシアム」を形成することができた。両施設の若手研究者が中心となり、デューク-シンガポール国立大学が保有する遺伝子改変動物の実験実施や、一部のマウスを日本へ導入することも行えた。
- また、香川大学のオリジナル技術をデューク-シンガポール国立大学の研究者(峯岸慎太郎博士)が習得し、その後それらの技術の一部を、デューク-シンガポール国立大学へ導入した。
- さらに、香川大学の大学院生・ポスドクがデューク-シンガポール国立大学の研究者達と本プロジェクトを実施、交流することで、日本国内の若手研究者の国際レベルでの育成も達成できたと判断している。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

- 体内の細胞外における Na^+ と水分バランスは、常に一定であることが 100 年以上常識とされてきた学術的背景において、本国際共同研究グループは、皮膚などの組織局所でこのバランス異常が生じていることを発見、提唱している。また、皮膚などの組織局所に異常に蓄積した Na^+ が高血圧、心血管疾患、インスリン抵抗性、炎症性疾患などの生活習慣病と関連していることも見出している。そのため、皮膚の Na^+ ・水分バラン

ス制御機構の解明により、様々な生活習慣病の診断・治療法開発に対して新たな展開をもたらすことが可能となる。

- 本交流事業により、皮膚局所の Na^+ ・水分バランス制御機構の一端を免疫細胞/TonEBP の観点から解明できたことは、これらオリジナルの研究成果を基に、全く新しい生活習慣病の病態解明や、これらをターゲットとしたコンセプトの新規診断・治療法の開発につながっていく。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

- 新型コロナウイルス流行の影響により、直接的な若手研究者の交流は当初の予定通り実施できなかったが、Zoom などの Web 会議システムを活用して定期的な交流を行うことで、新たな国際研究ネットワークが構築された。
- 本研究交流を通じて、若手研究者 1 名(森澤紀彦博士)が、相手国研究室のポスドクに採用され、若手研究者の海外留学にも貢献した。
- 本交流事業を通して、それぞれの施設が独自に保有している特殊実験技術を若手研究者が習得することが出来た。

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

- 本研究交流事業により、皮膚局所に Na^+ が蓄積するメカニズムの一端が免疫細胞/TonEBP の観点から解明できた。皮膚などの組織局所に異常に蓄積した Na^+ は、高血圧、心血管疾患、インスリン抵抗性、慢性炎症性疾患などの生活習慣病と関連していることが報告されているため、今後免疫細胞や TonEBP をターゲットとした創薬研究展開することで、上述の疾患に対する全く新しいコンセプトの診断・治療法を開発できる可能性がある。
- 本交流事業により、若手研究者の新たなネットワークの構築や、特殊実験技術の習得などを達成できたため、将来的に、若手研究者がポスドク・トレーニング終了後に、新たな国際共同研究の発展や、特殊技術を日本国内および世界へ広めることが期待される。

(7)その他(上記(2)～(6)以外に得られた成果があれば記載してください)

例:大学間協定の締結、他事業への展開、受賞など

2023 年 3 月時点で該当なし。