

二国間交流事業 共同研究報告書

令和6年4月15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]

慶應義塾大学薬学部

[職・氏名]

教授・長谷耕二

[課題番号]

JPJSBP120207405

1. 事業名 相手国: 中国 (振興会対応機関: NSFC) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 大腸の炎症制御における innate および adaptive IgA の役割

(英文) The role of innate and adaptive IgA in the regulation of colitis

3. 共同研究実施期間 2020年4月1日 ~ 2024年3月31日 (4年0ヶ月)【延長前】 2020年4月1日 ~ 2023年3月31日 (3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】)

Fudan University Department of Immunology, Professor, Ji-Yang Wang

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		4,275,000 円
内訳	1年度目執行経費	1,425,000 円
	2年度目執行経費	1,425,000 円
	3年度目執行経費	1,425,000 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	16名
相手国側参加者等	18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	0	0	0()
2年度目	0	0	0()
3年度目	0	0	1(0)
4年度目	0	0	11(10)

* 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)

クローン病や潰瘍性大腸炎といった炎症性腸疾患(Inflammatory Bowel Disease: IBD)は根治困難な慢性腸疾患であり、大腸がんの誘発要因でもあるが、その発症機構は十分に解明されていない。IBDの発症では腸管のバリア異常や腸管内の分泌型IgAの産生または機能異常が示唆されている。中国側代表者である復旦大学の王グループとの共同研究により、MZB1という分子シャペロンが、形質細胞内のIgAの分解を抑制し、さらにIgAとJ鎖の共有結合を促進することを明らかにしてきた。本研究では、innate IgAとadaptive IgAが炎症性腸炎の抑制に果たす役割を共同で解明することを目的とした。これまでに、MZB1が炎症による大腸がんの発生を抑制する役割を果たしていることが示唆された。上記の研究に加えて、上皮細胞による分泌型IgAの輸送に関わる因子としてAP-1Bを同定した。

(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)

MZB1 欠損マウスは実験的大腸炎が悪化するとともに、大腸の炎症性発がんの悪化も観察された。これらの表現型はIgAの分泌低下に伴うものであり、IgA クローンの経口投与によって腸管の炎症と発がんは抑制された。以上の知見より、MZB1 依存的なIgA分泌が腸管における炎症性発癌の抑制において重要な役割を果たすことが明らかとなった。本研究成果は国際共著論文としてMucosal Immunology誌に発表した。またAP-1Bの新たな役割として分泌型IgAの輸送における重要性を明らかにするとともに、AP-1Bの欠損はIgA腎症の発症につながることを見出した。本成果についても論文を投稿中である。

(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)

上記の学術的成果はいずれも相手国研究者(Prof. Wang)との共同研究として実施したものである。Prof. WangはB細胞の専門家であり、MZB1の分子機構の解析を実施された。一方、日本側研究者は粘膜免疫学が専門であり、IgAによる腸内細菌制御の解析などを担当した。双方は定期的にWeb meetingを実施し、また2023年度にはオンサイトミーティングを実施することで密接な学術交流を行った。

(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)

本共同研究により炎症性発がんの抑制機構が判明した。さらに、IgA腎症の発症機構についてはこれまでほとんどわかっていなかったが、IgAの分泌低下に伴うディスバイオーシスが重要な役割を果たすことが判明した。これらの知見を基に、将来的に炎症性発がんやIgA腎症の新たな治療法へと発展する可能性がある。

(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)

本共同研究に参画したメンバーの大半は大学院生であり、相手先のPIやその研究室の大学院生達と、Webミーティングやオンサイトでの合同ミーティングなどで活発な意見交換をすることで、国際的な学術交流を経験することができた。

(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)

本事業の実施を機に、相手先PIのProf. Wangには本学のVisiting Professorに就任して頂き、今後も学生指導や共同研究を進める予定となっている。

(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

特になし。