



本件の報道解禁につきましては、日本時間の令和元年10月1日(火)午後6時以降にお願いいたします。

令和元年9月30日

腎臓病の初期病変を体外から観察する遺伝子改変マウスの作製に成功 —腎臓病の予防を目指した新しい食品機能評価法—

【本研究成果のポイント】

- 血液中の腎臓のマーカーが上昇する前の腎臓病の初期の状態において生体内で化学発光が行なわれる遺伝子改変マウスの作製に成功しました。
- 化学発光を体外から観察することで、初期の病変を観察し、動物が生きたまま短期間で評価できる、また同一の動物を継時的にモニターしうる新しい食品機能評価方法として利用可能です。
- 機能性食品素材として期待されている糖転移ヘスペリジンの摂取は動物実験において腎炎の発症を抑制することが見出されました。
- 動物を殺さず、体外から評価できることで、社会的問題となっている実験動物の使用数の削減に貢献します。

【概要】

広島大学大学院統合生命科学研究科の矢中規之准教授は、重井医学研究所（岡山市）、ラドバウド大学（オランダ）との共同研究によって、腎臓病の初期の病変を体外から観察する遺伝子改変マウスの作製に成功しました。腎臓病は進行すると腎不全に至る重篤な病気であり、食品の機能性によって予防することが期待されています。腎臓病の初期に化学発光が行なわれる同マウスを体外から観察することで、食品での予防効果を短期間で評価し、また同じマウスを用いて継時的に機能性を解析することが可能となります。実際に、機能性食品素材として期待されている糖転移ヘスペリジンの摂取は化学発光を抑制し、その後の血液中の腎臓のマーカーの上昇や腎炎の発症を抑制しました。体外からの非侵襲的な評価方法は、実験動物に関する社会的問題についても一つの解決法を呈示するものです。本研究成果は日本時間の2019年10月1日午後6時（英国夏時間午前10時）、英国科学誌「*Scientific Reports*」にオンライン掲載されます。

【背景】

腎臓病が悪化した後の人工透析患者数は30万人に達し、重大な社会問題です。腎臓病は初期に自覚症状がないまま進行する危険な病気であることから、発症の予防や軽減を実現する食品機能性などが強く求められています。一方、食品機能に関する動物評価では、実験動物数や実施内容において動物愛護の面から社会問題となっています。その中で、近年、生体内の微弱発光や蛍光を体外から高感度に分析するイメージング機器が開発され、非侵襲性（動物が生きた状態）の評価手法が広く利用されるようになっていきます。

【研究成果の内容】

アデニンを含む食餌により誘発する腎炎（※1）の発症時に腎臓で鋭敏に発現が上昇する遺伝子として *Serum amyloid A3* (*Saa3*)（※2）遺伝子に注目しました。*Saa3* 遺伝子のスイッチオン・オフを利用した「腎炎を体外から検知するマウス」を着想し

ました。Saa3 遺伝子のスイッチ部分（プロモーター領域）（※3）にホタルの化学発光を担うルシフェラーゼ（※4）遺伝子を連結させた遺伝子が染色体上に組み込まれたトランスジェニックマウスではアデニン食の摂取によって腎炎発症の極めて初期（腎炎のマーカーである血液中のクレアチニンや尿素窒素が上昇する前の状態）で化学発光が体外から観察されました。食品素材による予防効果を探したところ、糖転移ヘスペリジン（※5）の摂取は化学発光を抑制し、事実、血液中のクレアチニンや尿素窒素のその後の上昇も抑制され、腎炎が予防できたことが示されました。この研究は以下の論文に発表されます。

【タイトル】 The serum amyloid A3 promoter-driven luciferase reporter mice is a valuable tool to image early renal fibrosis development and shows the therapeutic effect of glucosyl-hesperidin treatment.

【著者】 Thanutchaporn Kumrungsee、 Taishi Kariya、 Kotaro Hashimoto、 Takayuki Koyano、 Nao Yazawa、 Takao Hashimoto、 Yohei Sanada、 Makoto Matsuyama、 Yusuke Sotomaru、 Hiroaki Sakurai、 Fons AJ van de Loo、 and Noriyuki Yanaka（責任著者）

【今後の展開】

腎炎の発症の予防や軽減を指向した新しい機能性食品素材の探索に利用されます。

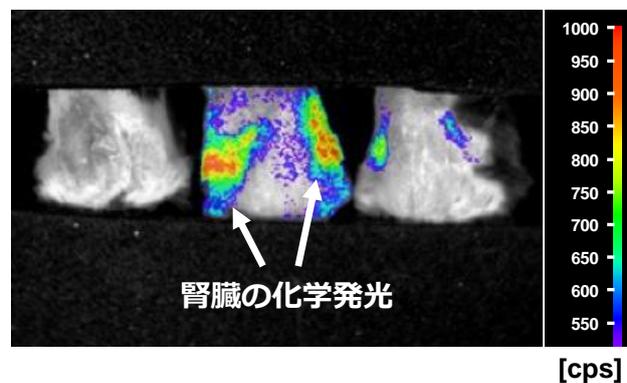
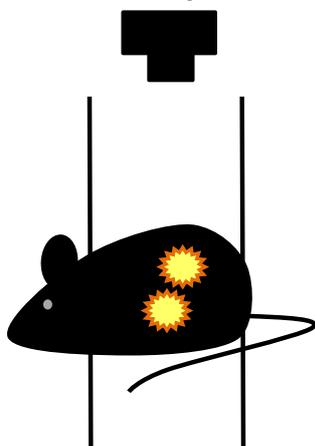
また、多様な炎症性疾患が社会問題となっている現代において、他の炎症性疾患（大腸炎や皮膚炎など）においても特徴的な評価系としても利用されると考えられます（他の炎症性疾患においても Saa3 遺伝子のスイッチは入ります）。非侵襲性、かつ早期に判断できる動物評価モデルは、使用実験動物数の削減や痛みの軽減などの動物に優しい研究につながるなど、動物愛護問題に対する今後の一つの解決策を提示すると考えられます。

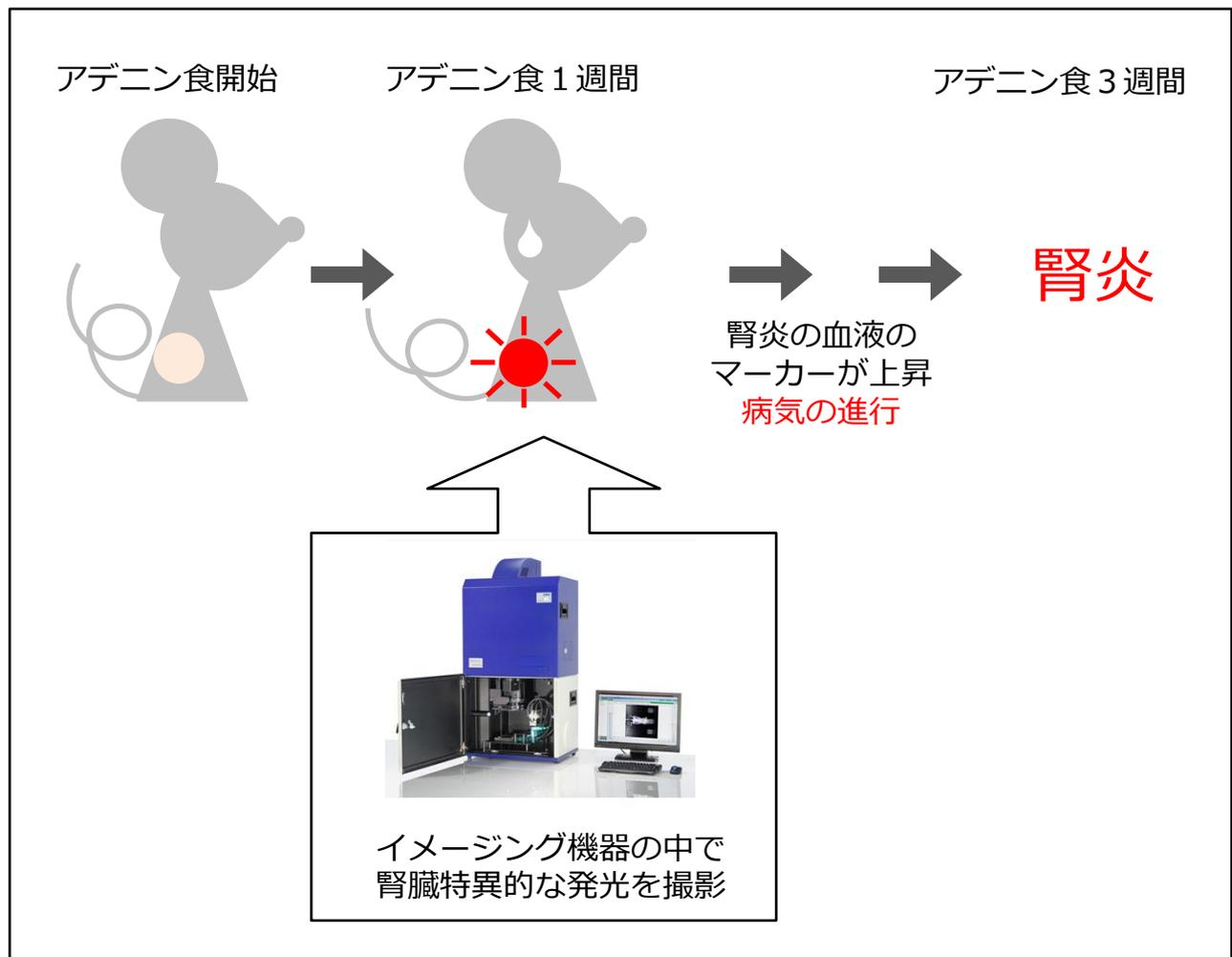
【参考画像、高感度のイメージング機器の中で麻酔したマウスを撮影】

下半身（一部胸部も含みます）を背部から撮影しています。腎臓が左右二箇所の化学発光で観察できます。

左は正常のマウス（発光は認められない）。アデニン食を与えた一週間後には背部から腎臓での化学発光が観察されますが（中央）、糖転移ヘスペリジンと一緒に与えることで腎臓の化学発光が抑制されました（右）。

カメラで背部から撮影





【語句説明】

(※1) アデニンを含む食餌により誘発する腎炎
動物実験でよく利用される腎炎のモデルです。腎臓の中の尿細管に結晶が形成され、詰まることにより腎炎が発症します。

(※2) *Serum amyloid A3* (*Saa3*)
炎症時に急激に増加する急性期タンパク質 *Serum amyloid* の種類の一つ。

(※3) プロモーター領域
各遺伝子の上流にあり、RNA ポリメラーゼが結合し、RNA への転写が開始される DNA 上の領域。各遺伝子はプロモーター領域によって RNA への転写が調節される。

(※4) ルシフェラーゼ
ホタルの化学発光を担います。ホタルはルシフェラーゼ遺伝子を持っていますが、哺乳動物は持っていません。

(※5) 糖転移ヘスペリジン
糖転移ヘスペリジン（グルコシルヘスペリジン）は柑橘のポリフェノールのひとつであるヘスペリジンにグルコース（ぶどう糖）を 1 分子付加されています。この「糖転移」によって、水に溶けにくいヘスペリジンが水に非常に溶けやすくなることで食

品への利用が容易になります。

本研究は、広島大学研究拠点「基礎研究を畜産技術開発につなげるトランスレーショナル型研究拠点—日本型（発）畜産・酪農技術開発センター」、「広島大学ゲノム編集研究拠点」、「日本食・発酵食品の革新的研究開発拠点—日本食の機能性開発センター」、および「広島大学健康長寿研究拠点」の支援の下、実施されました。

【お問い合わせ先】

大学院統合生命科学研究科 准教授 矢中規之 Tel：082-424-7979 FAX：082-424-7916 E-mail：yanaka@hiroshima-u.ac.jp 発信枚数：A4版 4枚（本票含む）
--