

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成 24 年 4 月 25 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名	東北大学大学院医学系研究科
職名	教授
研究代表者	下瀬川 徹
勤務先所在地	〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1
電話番号	022-717-7171
ファックス番号	027-717-7177
Eメール	tshimosegawa@int3.med.tohoku.ac.jp

下記により共同研究成果を報告します。

記

(課題番号 10005)

1. 研究プロジェクト名と共同研究課題名	プロジェクト名: 代謝シグナル機能研究プロジェクト 研究課題名: 自然炎症としての炎症性腸炎の病態解析			
2. 共同研究目的	近年、種々の代謝疾患では、恒常的な炎症反応(自然炎症)が誘導され、疾患の病態が形成されることが示唆されている。そこで、炎症性腸炎を腸内細菌や代謝異常に由来する内因性リガンド刺激による自然炎症としてとらえ、その病態解明を行う。			
3. 共同研究期間	平成 23年 4月 1日 ~ 平成 24年 3月 31日			
4. 共同研究組織				
氏 名	年齢	所属部局等	職名等	役割分担
(申請代表者) 下瀬川 徹	58	東北大学大学院医学系研究科	教授	研究の統括
(分担研究者) 金澤 義丈	34	同上	大学院生	腸管免疫担当細胞の異常と腸炎
的崎 尚	54	神戸大学大学院医学研究科	教授	腸上皮細胞の異常と腸炎
定方 久延	42	群馬大学大学院医学系研究科	助教	腸上皮細胞の異常と腸炎
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	バイオシグナル	氏名	大西 浩史

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

6. 共同研究計画

(1) 腸粘膜上皮細胞に発現するレセプター型チロシンホスファターゼ SAP-1 が、腸管免疫を制御し炎症性腸炎の発症に関与することを明らかにしつつある。そこで今年度に引き続き、microflora や代謝異常などによる未知の SAP-1 のリガンド候補分子を内因性リガンドと位置づけて、SAP-1 との相互作用による腸管免疫制御機構について、SAP-1 KO マウス、あるいは新たに作製した SAP-1 下流シグナル分子のトランスジェニックマウスを用いて検討する。

(2) すでに今年度、腸粘膜に存在する樹状細胞やマクロファージに高度に発現する SIRP α が IL-10 欠損により誘導される炎症性腸炎の発症に重要であることを明らかにした。そこで、新たに作製した SIRP α -loxP マウスを用いて樹状細胞やマクロファージ特異的なコンディショナル KO を作製し、SIRP α による腸炎発症制御メカニズムをさらに詳細に検討する。

7. 共同研究の成果

(1) SAP-1 の内因性基質分子の候補である p100 について生理機能の解析を行った。その結果、細胞レベルの解析においては p100 が SAP-1 と結合し、SAP-1 と協調してサイトカインの産生量を調節する分子である可能性を見出した。さらに腸粘膜上皮細胞特異的に p100 を高発現するトランスジェニックマウスを作製したが、このトランスジェニックマウスでは、目立った異常は認められなかった。そこで、in vivo で p100 のリン酸化を亢進させることを目的に、p100 を脱リン酸化する SAP-1 のノックアウトマウスと p100 トランスジェニックマウスを交配することで SAP-1 ノックアウト/p100 トランスジェニックマウスを作製すると同時に、さらに、これらのマウスと炎症性腸疾患モデルマウスである IL-10 ノックアウトマウスとの交配も進め、SAP-1/p100 の腸管免疫制御における機能の解析を個体レベルで行うことを目的としたマウスを作製した。現在、これらの動物について解析を進めている。

(2) SIRP α -loxP マウスを用いて、各種 Cre マウスとの交配により、全身 SIRP α ノックアウトマウス、樹状細胞特異的 SIRP α ノックアウトマウス、マクロファージ特異的 SIRP α ノックアウトマウスを作製した。現在、まず、これらのマウスの血球系細胞についてフローサイトメトリーによる解析と全身の表現系の解析に取り組み、それぞれの細胞に特異的な SIRP α の欠損が免疫系全般に与える影響およびマウスの炎症症状についてデータ収集を進めている。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

学会発表

- 小谷武徳、村田陽二、Yana Supriatna、岡澤秀樹、大西浩史、Edwin Daniwijaya、草薙伸也、定方久延、大川克也、的崎尚 腸微絨毛特異的な発現を示す受容体型チロシンホスファターゼ SAP-1 による腸管免疫制御 第5回プロテインホスファターゼ研究会学術集会 (19-20, January, 2012; Osaka, Japan)

研究論文

- Iwamura, H., Saito, Y., Sato-Hashimoto, M., Ohnishi, H., Murata, Y., Okazawa, H., Kanazawa, Y., Kaneko, T., Kusakari, S., Kotani, T., Nojima, Y. and Matozaki, T. Essential roles of SIRP α in homeostatic regulation of skin dendritic cells. *Immunol. lett.* 2011;135:100-107.
- Sato-Hashimoto, M., Saito, Y., Ohnishi, H., Iwamura, H., Kanazawa, Y., Kaneko, T., Kusakari, S., Kotani, T., Mori, M., Murata, Y., Okazawa, H., Ware, C.F., Oldenborg, P.-A., Nojima, Y., Matozaki, T. Signal regulatory protein a regulates the homeostasis of T lymphocytes in the spleen. *J Immunol*, 2011;291-297.