

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 25 年 4 月 23 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 神戸大学大学院医学研究科  
 職名 教授  
 申請代表者 的崎 尚  
 勤務先所在地 〒650-0017  
 神戸市中央区楠町7-5-1  
 電話番号 078-382-5601  
 ファックス番号 078-382-5619  
 E-メール matozaki@med.kobe-u.ac.jp

下記により共同研究成果を報告します。

記

(課題番号 12025 )

1. 研究プロジェクト名と共同研究課題名	「代謝シグナル機能研究プロジェクト」 神経・免疫・内分泌代謝系で共通して作動する細胞間シグナル系の解析				
2. 共同研究目的	神経・免疫・内分泌系で共通して機能する細胞間シグナル伝達系について、各組織における特異的機能とヒト疾患病態への関与について解析を行う。				
3. 共同研究期間	平成 24 年 4 月 1 日 ~ 平成 25 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)	的崎 尚	56	神戸大学大学院医学研究科	教授	研究の総括
(分担研究者)	村田 陽二	43	神戸大学大学院医学研究科	准教授	免疫系を中心とした解析
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

膜型分子による細胞間シグナル伝達系(CD47-SIRP $\alpha$ 系)を構成するSIRP $\alpha$ の全身KOマウスが、神経系、免疫系、内分泌系に機能異常を示すことを明らかにしている。そこで本研究では、SIRP $\alpha$ のfloxedマウスと、組織・細胞特異的にCreリコンビナーゼを発現するマウスの交配により、神経細胞、免疫系樹状細胞、膵 $\beta$ 細胞などに特異的なKOマウスを作製し、個体レベルの解析(行動解析、免疫・代謝疾患モデル実験等)と、個体から単離した神経細胞、樹状細胞や $\beta$ 細胞を用いた細胞レベルでの解析を組み合わせ、神経系、免疫系、内分泌系の各システムに特異的な機能の解明と、ヒト疾患との関連の検討を行う。さらに、全身性KOマウスとの比較により、システム間相互作用への関与の検討を行う。またSIRP $\alpha$ の下流シグナルであるShpチロシンホスファターゼ(Shp1、Shp2)についても、同様のアプローチによる解析を進める。

## 7. 共同研究の成果

SIRP $\alpha$ -floxedマウスと、免疫系の樹状細胞、マクロファージ特異的にCreリコンビナーゼを発現するトランスジェニックマウス、あるいは神経細胞特異的にCreリコンビナーゼを発現するトランスジェニックマウスを準備し、これらの交配を行って、樹状細胞特異的、マクロファージ特異的、神経細胞特異的SIRP $\alpha$ コンディショナルKOマウスを作製した。これらのマウスは、一見正常であった。現在実験に利用するために繁殖を進めつつ、脾臓やリンパ節などの生化学的・組織化学的解析を並行して進めている段階にある。

コンディショナルKOマウスの準備を進める間に、全身性のSIRP $\alpha$ KOマウスなどを用いた解析から、SIRP $\alpha$ が低温誘導性にチロシンリン酸化を受けることを新たに見出した。さらに、SIRP $\alpha$ 以外の低温誘導性シグナルの探索を行い、カルシウムカルモジュリン依存性キナーゼ(CaMKII)が低温依存的に脱リン酸化を受けることを明らかにした。

一方、チロシンホスファターゼShp1の樹状細胞特異的ノックアウトマウスを作製し、免疫系細胞の異常増多、間質性肺炎や糸球体腎炎を発症することを見だし、Shp1が樹状細胞機能を制御し、自己免疫疾患の発症を抑制する可能性を示した。

## 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。)

1. Maruyama T, Kusakari S, Sato-Hashimoto M, Hayashi Y, Kotani T, **Murata Y**, Okazawa H, Oldeborg P-A, Kishi S, **Matozaki T**, **Ohnishi H**. Hypothermia-induced tyrosine phosphorylation of SIRP $\alpha$  in the brain. *J. Neurochem.* 121, 891-902, 2012
2. Hayashi Y, Kusakari S, Sato-Hashimoto M, Urano E, Shigeno M, Sekijima T, Kotani T, **Murata Y**, Murakami H, **Matozaki T**, **Ohnishi H** Hypothermia-dependent and -independent effects of forced swim on the phosphorylation states of signaling molecules in mouse hippocampus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 428, 475-481, 2012
3. Kaneko T, Saito Y, Kotani T, Okazawa H, Iwamura H, Sato-Hashimoto M, Kanazawa Y, Takahashi S, Hiromura K, Kusakari S, Kaneko Y, **Murata Y**, **Ohnishi H**, Nojima Y, Takagishi K, and **Matozaki T**. Dendritic cell-specific ablation of the protein tyrosine phosphatase Shp1 promotes Th1 cell differentiation and induces autoimmunity. *J. Immunol.* 188, 5397-5407, 2012