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 23 年 5 月 9 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

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」 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由来の内因性リガンド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 22 年 4 月 1 日　～　平成 23 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
（研究代表者） 下瀬川　徹	56	東北大学大学院医学系研究科	教授	研究の総括
（分担研究者） 金澤　義丈	32	同上	大学院生	腸管免疫担当細胞の異常と腸炎
定方　久延	40	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	的崎　尚

※　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である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、本研究では、SAP-1 を腸管免疫制御のセンサー分子としてとらえ、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、これらの相互作用による腸管免疫制御機構を SAP-1 KO マウスなどを用いて検討する。

（2）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 SHPS-1（SIRPα）の炎症性腸炎発症における機能を解析する。具体的には、SHPS-1 KO マウスやこのマウスからの単離樹状細胞の機能評価をおこない、腸炎発症への影響を検討する。

7．共同研究の成果

（1）SAP-1 の内因性基質分子の候補として p100 を見出した。現在、この分子の腸管における役割を調べることを目的に、p100 のトランスジェニックマウスを作製し、p100 の腸管免疫制御における役割について検討をおこなっている。

（2）SHPS-1（SIRPα）KO マウス を用いて、SHPS-1 の腸管における発現についてフローサイトメトリーを用いて検討した。SHPS-1 は腸管の粘膜固有層（LP）において $CD11c^{hi}CD11b^{hi}$、$CD11c^{int}CD11b^{int}$、$CD11c^{int}CD11b^{hi}$ の分画に発現を認め、SHPS-1 KO マウスでは $CD11c^{int}CD11b^{int}$ の分画が減少していることを見出した。また、Toll 様受容体 5（TLR5）のアゴニストであるフラジェリン刺激下に SHPS-1 KO マウスの LP 細胞の培養を行い、Th17 細胞および Th1 細胞の誘導能について比較を行ったところ、SHPS-1 KO マウスの LP 細胞ではフラジェリン刺激による IL-17 および IFN-γの産生が障害されていた。さらに SHPS-1 KO マウスを大腸炎のモデルマウスである IL-10 欠損マウスと交配させ、IL-10 欠損に伴う大腸炎における SHPS-1 の役割を検討したところ、SHPS-1 KO マウスでは IL-10 欠損に伴う大腸炎の進展が抑制され、このとき、LP において IFN-γ産生 $CD4^{+}$ T 細胞の減少を認めた。以上より、樹状細胞やマクロファージに高度に発現する SHPS-1 は腸管免疫応答時における IL-17 と IFN-γの産生に重要であり、さらに大腸炎の進展に関わっていることを新たに見出した。

8．共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

学会発表

1. **Kanazawa, T.**, Saito, Y., Murata Y., Okazawa, H., Supriatona Y., Ohnishi, H., **Shimosegawa, T.** and Matozaki, T. Roles of SIRPα in the homeostatic regulation of mucosal immunity in the intestines. 14th International Congress of Immunology (22-27, August, 2010; Kobe, Japan)
2. Saito, Y., Iwamura, H., Kaneko, T., **Kanazawa, Y.**, Sato-Hashimoto, M., Murata, Y., Ohnishi, H., Kaneko, Y., Nojima, Y. and Matozaki, T. Regulation by SIRPα of homeostasis of lymphoid tissue dendritic cells. 14th International Congress of Immunology (22-27, August, 2010; Kobe, Japan)
3. Saito, Y., Iwamura, H., Kaneko, T., Ohnishi, H., Murata, Y., Okazawa, H., **Kanazawa, Y.**, Sato-Hashimoto, M., Kobayashi, H., Oldenborg, PA., Kaneko, Y., Nojima, Y. and Matozaki, T. Regulation by SIRPα of dendritic cell homeostasis in lymphoid tissues. 11th International Symposium on Dendritic Cells in Fundamental and Clinical Immunology (26-30, September, 2010; Lugano, Switzerland)

研究論文

1. 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 SIRPα in homeostatic regulation of skin dendritic cells. ***Immunol. lett.*** 2011;135:100-107.
2. **Kanazawa, Y.**, Saito, Y., Supriatna, Y., Tezuka, H., Kotani, T., Murata, Y., Okazawa, H., Ohniahi, H., Kinouchim Y., Nojima, Y., Ohteki, T., **Shimosegawa, T.** and Matozaki, T. (2010). Role of SIRPα in regulation of mucosal immunity in the intestine. ***Genes Cells***, 2010;15:1189-1200.
3. Saito, Y., Iwamura, H., Kaneko, T., Ohnishi, H., Murata, Y., Okazawa, H., **Kanazawa, Y.**, Sato-Hashimoto, M., Kobayashi, H., Oldenborg, PA, Naito, M., Kaneko, Y., Nojima, Y. and Matozaki, T. Regulation by SIRPα of dendritic cell homeostasis in lymphoid tissues. ***Blood***, 2010;116:3517-3525.