

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 28年 4月 21日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 国立病院機構 東京病院
 職 名 臨床研究部 生化学研究室 室長
 研究代表者 鈴木 真穂

下記のとおり平成27年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 14018)

1. 共同研究課題名	Th2 型免疫応答における Rab27 エフェクター分子の役割の解明		
2. 共同研究目的	Th2 型応答、ならびに、Th2 型応答で重要な役割を果たす各種免疫担当細胞における Rab27 エフェクター分子の役割を解明する。		
3. 共同研究期間	平成 27年 4月 1日 ~ 平成 28年 3月 31日		
4. 共同研究組織			
氏 名	所属部局等	職名等	役割分担
(研究代表者) 鈴木 真穂	臨床研究部 生化学研究室	室長	主任研究者
(分担研究者)			
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	遺伝生化学	氏 名 泉 哲郎

※ 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。

(課題番号:)

6. 共同研究計画

顆粒に蓄えられる生理活性物質(例:インスリンやカテコラミン)の分泌を制御している調節性分泌機構において、Rab27 及びそのエフェクター分子が中心的な役割を果たしていることは良く知られている。一方で、アレルギーなどの Th2 型免疫応答における Rab27 関連分子の機能は、まだほとんど解明されておらず、本申請研究では、下記の実験を行うことにより、それを明らかにしたいと考えた。

1) マウスを用いた検討:

主な Th2 型免疫疾患である気管支喘息のマウスモデルにおける各分子の役割を明らかにする為に、野生型と各分子遺伝子欠損マウスとでの喘息モデルの表現型の比較検討を行う。更に、喘息モデルでの表現型表出を認めた遺伝子欠損マウスに関して、野生型とその分子の遺伝子欠損マウスとの間で骨髄キメラマウスを作製し、喘息モデルにおける表現型表出の責任細胞が、血球系細胞なのか、非血球系細胞なのかを明らかにする。

2) 各種細胞を用いた検討:

その欠損により喘息モデルの表現型の表出を認めた分子に関して、脾臓等から単離・精製した各種免疫細胞におけるその発現を確認する。更に、これらの発現細胞の探索の結果、ならびに、骨髄キメラマウス等の結果から、その分子の遺伝子欠損マウスにおける喘息モデルの表現型表出の責任細胞を可能な限り絞り込んだのちに、野生型、および、当該分子遺伝子欠損マウス由来細胞での機能の差異を比較検討する。

7. 共同研究の成果

本申請研究において、下記のように、Rab27 関連分子の Th2 応答への関与を示唆する所見を得た。

1) マウスを用いた検討:

様々な Rab27 関連分子の遺伝子欠損マウスの喘息モデルの表現型を検討したところ、4種類の分子の遺伝子欠損マウスで喘息様気道炎症の増悪を認めた。次に、各分子の発現細胞を検討した結果、いずれの分子も、血球系細胞のみならず、上皮細胞等非血球系細胞にも発現を認めた。そこで、各遺伝子欠損マウスの喘息増悪の責任細胞が、血球系、非血球系、どちらの細胞なのかを明らかにするために、野生型マウスと各遺伝子欠損マウスとの間で骨髄キメラマウスを作製した後、喘息モデルの表現型の比較検討を行った。その結果、少なくとも2種類の分子に関して、血球系細胞におけるそれらの分子の欠損が、喘息の悪化に重要であることを確認した。更に、そのうちの一つの分子は、抗原感作期に作用する一方、他の分子は、主に気道炎症期に作用していることも確認した。H28 年度は、下記の各種細胞を用いた検討も踏まえつつ、これら2分子の遺伝子欠損マウスにおける喘息悪化の責任細胞の絞り込みを行い、細胞移入や細胞除去等の系を用いて、最終的にはその責任細胞の同定に至りたいと考えている。

2) 各種細胞を用いた検討:

上記の血球系における欠損が喘息の増悪を来す2分子に関して、その血球系細胞における発現を検討したところ、一つの分子は、主に CD4+ Th 細胞に発現しているのに対し、他の分子は、主に肥満細胞・好塩基球に発現していることは確認済みであるが、その他の、細胞を用いた詳細な検討は、H27 年度には十分には行えなかった。H28 年度は、これら各分子が発現している細胞の機能を、野生型由来と各分子遺伝子欠損マウス由来とで比較検討し、明らかな機能の違いを認める細胞に関して、前述のような細胞移入、又は、除去が喘息モデルの表現型に与える効果を検討し、最終的に、各分子の遺伝子欠損マウスにおける喘息増悪の責任細胞を同定したいと思う。その上で、その責任細胞における各分子の機能や、細胞内局在等を明らかにしたいと考えている。

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を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出して下さい。)

本研究成果は、現在、投稿準備中である。