

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28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
研 究 代 表 者 的崎 尚

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: 13008)

1. 共同研究課題名	神経・免疫・内分泌系を統合的に制御する細胞間シグナル CD47-SIRP α 系の機能と病態			
2. 共同研究目的	神経・免疫・内分泌系における CD47-SIRP α 系の機能と作用機構をより詳細かつ統合的に解析する事により、これら3つのシステム間の連携による生体調節の新たな制御機構を解明する			
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) 的崎 尚	神戸大学大学院 医学研究科	教授	研究の統括	
(分担研究者) 村田 陽二	同上	准教授	免疫系の解析	
齊藤 泰之	同上	講師	免疫系の解析	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	代謝シグナル解析分野	氏 名	北村 忠弘

※ 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

本共同研究では平成25、26年度に貴研究所の北村忠弘教授との共同研究により作製した樹状細胞特異的 SIRP α 遺伝子破壊マウスに関して更なる解析を進めると同時に、新たに開発した CD47-SIRP α 間相互作用の阻害抗体を用いて、がん細胞の貪食による排除、獲得免疫応答、脾 β 細胞における CD47-SIRP α 系の機能について更に明らかにしていく。また、神経細胞、免疫系細胞、脾 β 細胞特異的 CD47 遺伝子破壊マウスを新たに作製し、個体レベルの解析(免疫・代謝疾患モデル実験、行動実験など)、ならびに個体から単離した神経細胞、樹状細胞や脾 β 細胞を用いた解析を組み合わせることにより、神経系、免疫系、内分泌系の各システムでの CD47-SIRP α 系の機能とシステム間でのその役割について解析を試みる。

7. 共同研究の成果

本年度の共同研究においては免疫系の解析として、樹状細胞特異的 SIRP α コンディショナルノックアウト (CKO) マウスを作製し、解析を行った。SIRP α CKO マウスを用いた解析の結果、樹状細胞上に発現する内因性の SIRP α が二次リンパ組織において樹状細胞のうち特に CD4 陽性樹状細胞分画の恒常性の維持に重要であることを明らかにした(Washio et al., *Genes Cells*, 2015)。さらに、この樹状細胞特異的 SIRP α CKO マウスの脾臓において、非血球細胞であるストローマ細胞の分画のうち、Fibroblastic reticular cells (FRC) 分画が著明に減少していることを明らかにした。FRC は二次リンパ組織において、樹状細胞と常に相互作用していることから、CD47-SIRP α 系を介した樹状細胞-ストローマ細胞の相互作用が、FRC 分画の恒常性の制御に関わると考えられた。また、新たに樹状細胞特異的 CD47 KO マウス、ストローマ細胞特異的 CD47 KO マウスを作製、これらのマウスを用いた解析も現在進めている。

一方、CD47-SIRP α 間相互作用の阻害抗体を用いた貪食細胞によるがん細胞の貪食における CD47-SIRP α 系の機能についても解析が進んでおり、現在論文投稿準備中である。

神経系においては、SIRP α の下流分子として知られるチロシン脱リン酸化酵素 Shp2 の前脳特異的コンディショナルノックアウト (Shp2 cKO) マウスについて行動学的解析、電気生物学的解析、生化学的解析を行った。その結果、この Shp2 cKO マウスは多動行動を示すと同時に、過度の驚愕反応や社会性行動の低下等の行動異常が認められることが明らかとなった。また、マウスを新奇環境においた際に起こる脳内 Erk のリン酸化の亢進が Shp2 cKO マウスでは起こらないことも明らかとなった。さらにシナプス機能の解析から、Shp2 cKO マウスでは神経伝達の効率が減少し、短期可塑性が減弱していることも明らかとなった。

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部提出してください。)

研究論文

1. Kusakari, S., Saito, F., Ago, Y., Shibasaki, K., Sato-Hashimoto, M., Matsuzaki, Y., Kotani, T., **Murata, Y.**, Hirai, H., Matsuda, T., Suzuki, H., **Matozaki, T.**, Ohnishi, H. Shp2 in forebrain neurons regulates synaptic plasticity, locomotion, and memory formation in mice. *Mol Cell Biol.* 35(9):1557-72, 2015.
2. Washio, K., Kotani, T., **Saito, Y.**, Respatika, D., **Murata, Y.**, Kaneko, Y., Okazawa, H., Ohnishi, H., Fukunaga, A., Nishigori, C., and **Matozaki, T.** Dendritic cell SIRP α regulates homeostasis of dendritic cells in lymphoid organs. *Genes Cells*, 20, 451-463, 2015.

学会発表

1. Essential Role of SIRP α on Dendritic Cells in Homeostatic Regulation of Spleen Stromal Cells. Respatika, D., **Saito, Y.**, Washio, K., Komori, D., Kotani, T., **Murata, Y.**, **Matozaki, T.** 第7回日本プロテインホスファターゼ研究会学術集会(2016.1.29-30; 岡崎市)