

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 群馬大学
職 名 大学院医学系研究科皮膚科学 講師
研究代表者 茂木 精一郎

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: 14014)

1. 共同研究課題名	皮膚における Rab27 及びそのエフェクター分子の役割の解明		
2. 共同研究目的	皮膚細胞や皮膚疾患モデルにおける 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) 茂木 精一郎	医学系研究科皮膚科学	講師	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

メラノサイトにおけるメラニン輸送において Rab27a が必須であることはよく知られており、また、近年、皮膚表皮細胞に Rab27 エフェクター分子 Exophilin 5 が発現し、その遺伝子異常が皮膚表皮の脆弱性を誘導することが報告された。一方で、皮膚免疫細胞(樹状細胞やランゲルハンス細胞など)やケラチノサイトなど、メラノサイト以外の皮膚細胞における Exophilin5 以外の Rab27 関連分子の役割は、まだ不明な点が多い。本研究では、皮膚における Rab27 及びそのエフェクター分子の役割を解明する目的で、下記の研究を計画した。

1) マウスを用いた検討:

Th1 型免疫応答により誘導される接触性皮膚炎モデルにおいて、各 Rab27 関連分子の遺伝子欠損マウスの表現型を確認し、野生型と異なる表現型を表出することが確認された分子に関して、その機序解明の為、まず、Th1 型応答と拮抗する Th2 応答の変化を、Th2 応答モデルである気管支喘息モデルを用いて検討する。また、各種モデルにおける表現型の責任細胞の同定の為、骨髄キメラマウスや細胞移入の系を用いた検討を行う。

2) 細胞を用いた検討:

これまでに、表皮細胞全体や、脾臓から単離した免疫細胞における Rab27 関連分子の発現は、概ね検討済みである。本年度は、野生型マウス、又は各分子欠損マウスから、脾臓由来免疫担当細胞や皮膚細胞(ケラチノサイトや皮膚在在免疫細胞)を単離・精製後に培養し、各種細胞機能の比較検討を行う。

7. 共同研究の成果

本共同研究において、H27 年度は、下記のように、Rab27 関連分子の中の 2 分子に注目して、主にマウスを用いた実験を行った。

1) マウスを用いた検討:

まず、これまでの検討で、皮膚表皮細胞において発現する分子の中で、その欠損により接触性皮膚炎モデルにおいて抗原特異的 Th1 応答が亢進することを認めていた分子に関して、その遺伝子欠損マウスにおける抗原特異的 Th2 応答の変化を、喘息モデルを用いて検討した。そして、喘息モデルにおいて、その遺伝子欠損マウスでは、野生型マウスと比較して、抗原特異的 Th2 型応答の減弱、及び、喘息様気道炎症の軽減を認めた。すなわち、この分子の欠損では、Th2 応答が低下しており、その結果、Th1 応答が亢進する可能性が示唆された。この分子は、皮膚表皮細胞のみならず、CD4+Th 細胞を始めとする様々な免疫担当細胞にも発現していることを確認済みである。H28 年度は、この分子の遺伝子欠損マウスにおける接触性皮膚炎の増悪、ならびに、喘息様気道炎症の軽減の責任細胞を同定するために、骨髄キメラマウスや細胞移入の系を用いた検討を行う予定である。

一方、他の Rab27 関連分子の中で、皮膚表皮細胞には発現を認めないものの、その欠損により接触性皮膚炎モデルでの Th1 型応答及び耳の腫脹が軽減することを確認済みの分子に関して、同様に、その遺伝子欠損マウスにおける喘息モデルの表現型を確認した。その結果、喘息モデルにおいて、この分子の遺伝子欠損マウスでは、野生型マウスと比較して、抗原特異的 Th2 型応答が亢進し、喘息モデルが増悪するという、前述の分子の遺伝子欠損マウスと相反する表現型を確認した。すなわち、この分子の遺伝子欠損マウスでは、Th2 型応答が亢進し、その結果、Th1 型応答が減弱している可能性が示唆された。更に、骨髄キメラマウスを用いた検討から、血球系細胞におけるこの分子の欠損が、Th2 応答を亢進させることも確認した。一方で、Th 細胞の分化に重要な役割を果たす樹状細胞、好塩基球や、CD4+Th 細胞自身におけるこの分子の発現レベルはあまり高くなく、H28 年度は、各細胞集団内のサブポピュレーションや他の免疫細胞におけるその発現を、より詳細に検討していく予定である。

2) 細胞を用いた検討:

H27 年度は、細胞を用いた検討は十分には行えなかった。H28 年度には、まず上記の2分子に着目して、各種モデルにおける表現型表出の責任細胞を同定した(又は、可能な限り絞り込んだ)後に、その細胞における各分子の役割を解明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部提出してください。)

本研究成果は、現在、論文投稿準備中である。