

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 26 年 4 月 30 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                       |
| 勤務先所在地  | 〒650-0017<br>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: 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 系の機能と作用機構をより詳細かつ統合的に解析することにより、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 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 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)                     | 的崎 尚  | 56         | 神戸大学大学院<br>医学研究科 | 教授  | 研究の統括  |
| (分担研究者)                     | 村田 陽二   | 44         | 神戸大学大学院<br>医学研究科 | 准教授 | 免疫系の解析 |
| 5. 群馬大学生体調節研究所<br>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

神経系、免疫系と内分泌系は、生体の恒常性維持に最も重要な3大調節系であり、これらは互に協調的に作用することが知られており、その乱れが気分障害、自己免疫病、糖尿病、がん等の病態に関与すると考えられている。しかしながら、3大調節系間の相互作用を制御する分子機構については未だ十分に明らかではない。

研究代表者は、これまでに膜型分子による細胞間シグナル伝達系(CD47-SIRP $\alpha$ 系)が、神経・免疫・内分泌系における同種あるいは異種細胞間のシグナル伝達におけるコモンシナリーとして重要な機能を担っていることを明らかにしている。そこで本共同研究では、特に、神経細胞、免疫系樹状細胞、膵 $\beta$ 細胞特異的にSIRP $\alpha$ およびその下流分子の遺伝子を破壊した遺伝子改変マウスを作製し、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)と、個体から単離した神経細胞、樹状細胞や膵 $\beta$ 細胞を用いた解析を組み合わせるにより、神経系、免疫系、内分泌系の各システムでのCD47-SIRP $\alpha$ 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

本共同研究では免疫樹状細胞特異的、マクロファージ特異的、神経細胞特異的 SIRP $\alpha$ コンディショナルノックアウトマウスを作製し、解析を行った。その結果、樹状細胞特異的 SIRP $\alpha$ コンディショナルノックアウトマウスは自己免疫疾患に対して抵抗性を示すことを明らかにした。また、このマウスでは樹状細胞や脾臓の構築において異常が認められ、現在、その原因を探るべく in vitro レベルの解析を進めている。マクロファージ特異的あるいは神経細胞特異的 SIRP $\alpha$ コンディショナルノックアウトマウスについては現在解析を継続している。

さらに SIRP $\alpha$ のリガンド分子である CD47 を全身性あるいは樹状細胞特異的に欠損した CD47 コンディショナルノックアウトマウスを作製した。その結果、全身性 CD47 ノックアウトマウスは樹状細胞特異的 SIRP $\alpha$ コンディショナルノックアウトマウスと同様に樹状細胞や脾臓の構築の異常が認められることが明らかとなった。樹状細胞特異的 CD47 コンディショナルノックアウトマウスに関しては現在交配を進めており、実験に必要な匹数を得つつある。

一方、SIRP $\alpha$ の下流分子として知られるチロシン脱リン酸化酵素 Shp2 の神経細胞特異的コンディショナルノックアウトマウスについても作製、解析を行い、このマウスは行動異常を示すことを見出した。また、腸管免疫系における Shp2 の機能を解析すべく腸上皮細胞特異的な Shp2 コンディショナルノックアウトマウスを作製し解析を行ったところ、このマウスは腸炎を発症することが明らかとなり SIRP $\alpha$ の下流分子 Shp2 が腸管免疫系においても重要な役割を果たしていることを明らかにした。

## 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. **Murata Y**, Saito Y, Kaneko T, Kotani T, Kaneko Y, Ohnishi H, **Matozaki T**. Autoimmune animal models in the analysis of the CD47-SIRP $\alpha$  signaling pathway. *Methods*. 65, 254-259, 2014
2. Yamashita H, Kotani T, Park JH, **Murata Y**, Okazawa H, Ohnishi H, Ku Y, **Matozaki T**. Role of the protein tyrosine phosphatase shp2 in homeostasis of the intestinal epithelium. *PLoS One*. 9, e92904, 2014