

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 27 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

下記のとおり平成26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 $\alpha$ 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 26 年 4 月 1 日 ~ 平成 27 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	神戸大学大学院 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 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免疫系樹状細胞 SIRP  $\alpha$  特異的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、CD47-SIRP  $\alpha$  間相互作用の阻害抗体を用いて貪食細胞によるがん細胞の貪食における CD47-SIRP  $\alpha$  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、膵  $\beta$  細胞特異的に SIRP  $\alpha$  およびその下流分子の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  $\alpha$  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系の解析として、樹状細胞ならびにマクロファージ特異的 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、樹状細胞上に発現する内因性の SIRP  $\alpha$  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が明らかとなった。またリンパ組織以外に関しても、SIRP  $\alpha$  が発現する表皮ランゲルハンス細胞において、内因性の SIRP  $\alpha$  がランゲルハンス細胞の恒常性の維持に重要であることが示された。

また、これまでに腫瘍細胞と免疫担当細胞間における CD47-SIRP  $\alpha$  結合が免疫担当細胞の抗腫瘍効果を抑制することが報告されていたことから、CD47-SIRP  $\alpha$  結合を阻害する抗 SIRP  $\alpha$  モノクローナル抗体が免疫担当細胞による抗腫瘍を増強するかについて検討を試みた。その結果、CD47-SIRP  $\alpha$  結合を阻害する抗 SIRP  $\alpha$  モノクローナル抗体が免疫担当細胞による抗腫瘍効果を高める可能性を示唆する実験結果を得た。

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。)

1. Yoshino S., Satoh T., Yamada M., Hashimoto K., Tomaru T., Katano-Toki A., Kakizaki S., Okada S., Shimizu H., Ozawa A., Tuchiya T., Ikota H., Nakazato Y., Mori M., **Matozaki T.**, Sasaki T., **Kitamura T.**, Mori M. Protection against high-fat diet-induced obesity in Helz2-deficient male mice due to enhanced expression of hepatic leptin receptor. *Endocrinology*, 155, 3459-72, 2014
2. Washio K., Kotani T., Saito Y., Respatika D., **Murata Y.**, Kaneko Y., Okazawa H., Ohnishi H., Fukunaga A., Nishigori C., **Matozaki T.** Dendritic cell SIRP  $\alpha$  regulates homeostasis of dendritic cells in lymphoid organs. *Genes Cells*, in press
3. 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.