

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29年 4月 27日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 群馬大学大学院保健学研究科
職 名 教授
研究代表者 大西 浩史

下記のとおり平成28年度の共同研究成果を報告します。
記

(課題番号: 160028)

1. 共同研究課題名	脳内免疫系の老化制御機構の解析		
2. 共同研究目的	老化に伴う脳内免疫系の変化に関わる生体シグナルを解析し、全身の老化現象への関与を探る。		
3. 共同研究期間	平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 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) 大西 浩史	群馬大学大学院 保健学研究科	教授	研究の総括
(分担研究者) 橋本 美穂	群馬大学大学院 保健学研究科	研究員	生理学、組織化学的解析
野津 智美	群馬大学大学院 保健学研究科	大学院生	生化学、細胞生物学的解析
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	シグナル伝達	氏 名 佐藤幸市

※ 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

SIRP α 全身 KO マウスおよびマイクログリア特異的 SIRP α コンディショナル KO マウスのマイクログリアにおける遺伝子発現変化、周囲の神経細胞や他のグリア細胞への影響、神経組織損傷負荷への感受性変化等を検討し、加齢に伴うプライミング現象との相違をより詳細に比較・解析する。また、マイクログリア特異的 KO マウスで全身の炎症応答反応や代謝変化を解析し、中枢性免疫老化が全身の恒常性に与える影響を明らかにする。

SIRP α 欠損によりマイクログリアに誘導されるプライミング様の表現型は、脳内の特定の領域で生じることから、SIRP α 欠損はマイクログリアのプライミングについて十分条件でなく、内在性の刺激因子の存在が予測される。この因子は正常老化現象にも関わる可能性があるため、これを明らかにする。

7. 共同研究の成果

CD47 KO マウスからマイクログリアを単離して遺伝子発現を検討したところ、Igf1の増加が見られる一方で、加齢型マイクログリアの特徴とされる CC13 などは有意な遺伝子発現上昇が見られなかった。一方で、脱髄やミエリン再構築に関わる遺伝子が特徴的に変動していることがわかった。そこで、マイクログリア特異的 SIRP α コンディショナル KO マウスに薬理的に脱髄を誘導してミエリンの損傷と回復過程を組織科学的に検討したところ、KO マウスでは野生型マウスに比べて脱髄の進行が亢進する傾向が見られ、その様子から SIRP α を欠損したマイクログリアではミエリン貪食が亢進する可能性が考えられた。脱髄からの回復過程については明らかな違いが見られなかったが、より詳細なタイムコースでの解析が必要と考えている。

マイクログリアの SIRP α 欠損によるプライミング様の表現型出現に関して、CD47 側にあたる細胞を同定するために、nestin-Cre マウスと CD47-flox マウスを交配して、マイクログリア以外の中枢細胞で CD47 を KO したところ、SIRP α KO マウスと同様の表現型が認められた。CD47 側細胞として神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトが考えられた。

マイクログリアのプライミングに必要な内在性因子を同定するために、培養マイクログリアをミエリン画分で刺激する実験系の構築を進めた。ミエリンの単離精製、マイクログリアの培養系などは準備できた。

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。)

学会発表

2016年9月 野津智美 他 「白質におけるマイクログリア制御」 第59回日本神経化学学会大会

2016年9月 野津智美 他 「SIRP α 欠損マウスにおけるクプリゾン感受性の亢進」 第63回北関東医学会総会

2016年10月 Tomomi Nozu et al. "Analysis of a direct cell-cell communication signal that regulates glial activation in the brain" 12th International Conference on Protein Phosphatase