

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

令和 2年 4月27日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所 属 機 関 名 国立大学法人東京大学医学部附属病院
職 名 助教
研 究 代 表 者 原田 広顕

下記のとおり令和元年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 19013)

1. 共同研究課題名	上皮細胞におけるサイトカイン分泌機構の解明			
2. 共同研究目的	分泌制御分子である Rab27 関連分子に着目しながら、肺や皮膚組織に発現する上皮細胞におけるサイトカイン分泌機構を明らかにし、この分泌機構が、生体での免疫応答の制御において果たす役割を理解することを目的とする。			
3. 共同研究期間	平成31年 4月 1日 ~ 令和 2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) 原田 広顕	アレルギー・リウマチ内科	助教	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	遺伝生化学分野	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。

6. 共同研究計画

1) 上皮性サイトカイン分泌に関する検討: これまでに、マウス肺から単離した肺上皮細胞において発現を認めた Rab27 関連分子に関して、その欠損が IL-33 の分泌に及ぼす影響を、個体レベル(野生型マウス vs 各遺伝子欠損マウス)及び細胞レベル(各マウス由来の肺上皮細胞)でまず検討する。更に、各分子による IL-33 分泌の制御機構をより明らかにするために、主にマウス肺上皮細胞を用いて、定常状態と刺激時での IL-33 と内因性の Rab27 エフェクター分子の細胞内局在の変化を比較検討する。その他、肺以外の上皮細胞(例: 表皮細胞)や、各種上皮細胞に恒常的に発現している IL-33 以外のサイトカイン(例えば、IL-1 α や TSLP など)に関しても、同様の検討を行う。(2) 各分子が各種免疫疾患の病態形成に果たす役割の解析: IL-33 はアレルギー疾患の病態形成において重要な役割を果たすことが知られている。本年度は、まずはマウス喘息モデルに焦点をあて、Rab27 関連分子の喘息病態における役割を検討する。すなわち各遺伝子欠損マウスと野生型マウスでの喘息モデルの表現型の違いを検討する。さらに骨髓キメラマウスを作製し、その喘息モデルの表現型が、肺上皮細胞を含む非血球系細胞における当該 Rab27 関連分子の欠損により誘導されるかを確認する。各遺伝子欠損マウスにおける表現型の違いが、IL-33 の分泌レベルの変化によるものかを明らかにするため、Rab27 関連分子と IL-33 の両方が欠損したマウス(既に作製済み)を用いた検討も行う。可能であれば、接触性皮膚炎等、喘息以外の免疫疾患モデルを用いて、同様の検討を行う。

7. 共同研究の成果

これまでに、マウスから単離した肺上皮細胞において、複数の Rab27 関連蛋白質が発現することを確認した。そしてまず、各 Rab27 関連分子の欠損が肺上皮細胞からの IL-33 分泌に及ぼす影響を検討し、少なくとも2つの Rab27 エフェクター蛋白質に関して、その欠損により、IL-33 分泌が亢進することを確認した。一方で、これら2つの分子の欠損は、肺上皮細胞からの IL-1 α や TSLP の分泌には影響しなかった。IL-33 は、定常状態では上皮細胞の核内に存在するが、外的刺激に応じて、1) 上皮細胞が障害されることで細胞外に放出されるか、または、2) まず核外に輸送され、その後、通常の ER-Golgi の経路を介さない non-canonical な系を介して細胞外に分泌されることが、知られている。そして、その分子の欠損により IL-33 分泌が亢進することが確認された2分子のうち1つの分子に関しては、その欠損により、肺上皮細胞において、2) の non-canonical な系を介した IL-33 分泌が亢進していることを示唆する結果を得た。一方で、その機序や各種免疫疾患の病態形成における役割に関しては、本年度は十分な解析が行えておらず、次年度以降に継続して解析を行うこととした。また、上記2分子以外の Rab27 関連蛋白質の上皮性サイトカインの分泌における役割に関しても、まだ確定的な結果を得ておらず、次年度以降に解析を継続することとした。

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のある論文、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 本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

特に無し

② この共同研究に基づくとの記載のある論文

特に無し