

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 3 年 6 月 18 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 2 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	令和 2 年 4 月 1 日 ~ 令和 3 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	東京大学アレルギー・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	奥西 勝秀

※ 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

これまでに、マウス肺から単離した肺上皮細胞において、複数の Rab27 関連蛋白質が発現していることを確認済みである。そして、そのうちの2つの分子に関しては、その欠損により、肺上皮細胞からの IL-33 分泌が亢進し、喘息モデルの表現型が悪化することを見出している。一方で、他の分子に関しては、まだ十分には解析が行えていない。そこで、本年度は、これまで解析を十分には行えていない Rab27 関連分子に焦点をあてて、次の各種検討を行う。(1) 上皮性サイトカイン分泌に関する検討: 当該 Rab27 関連蛋白質による IL-33 分泌の制御機構を明らかにするために、主にマウス肺や、単離した肺上皮細胞を用いて、定常状態と刺激時での IL-33 の分泌や、そ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、各種上皮細胞に発現する IL-33 以外のサイトカイン(例えば、IL-1 $\alpha$ 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、各遺伝子欠損マウスと野生型マウスとでの各種アレルギー疾患モデル(喘息モデルや接触性皮膚炎モデル)における表現型の違いを、骨髄キメラマウスの系も用いながら、比較検討する。

## 7. 共同研究の成果

本年度は、昨年までに十分解析を行えていなかった複数の Rab27 関連分子に関して、まずはその欠損マウスを用いて、喘息モデルの表現型を検討した。その結果、そのうちの一つの遺伝子欠損マウスで喘息モデルの増悪を確認した。そして、各遺伝子欠損マウスにおいて、IL-33 分泌促進因子であるアルテルナリア抽出液を経気道的に投与した際の肺胞腔への IL-33 分泌量の経時的变化を、アルテルナリアの投与量を変えながら詳細に検討した。その結果、残念ながら、いずれの遺伝子欠損マウスにおいても、野生型と比較して IL-33 分泌における有意な変化は認められなかった。すなわち、喘息モデルの増悪を認めた遺伝子欠損マウスにおいても、その増悪における上皮性サイトカイン IL-33 の寄与はあまり大きくはないことが示唆された。

次年度以降は、これまでにその欠損により、肺上皮細胞からの IL-33 の分泌が亢進し、喘息モデルの表現型が悪化することを確認済みの Rab27 関連蛋白質に焦点をあてて、IL-33 分泌におけるその生理作用を明らかにすべく、詳細な解析を行っていく予定である。また、これまで余り解析を行えなかった、皮膚細胞からのサイトカイン分泌における Rab27 関連分子の役割に関しても、適宜解析を行っていく予定である。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換(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

③学会発表を行った主なもの3件以内(学会名、開催日、演題)

特に無し

④本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)

コロナ禍の影響の為、本年度は主にメールでのやり取り