

難治疾患共同研究拠点共同研究終了報告書

平成 25 年 4 月 12 日

東京医科歯科大学難治疾患研究所長 殿

申請者(代表者)

所属機関 東京薬科大学生命科学部

職 名 教授

氏 名 田中 正人

下記により、共同研究の終了報告を致します。

記

研究題目	(和)食細胞による多様な死細胞の貪食機構とそれに伴う生体応答の解析 (英)Immunoregulation by phagocytosis of various dead cells		
研究領域番号 (研究領域から選択)	1	研究対象番号 (研究対象から選択)	E
研究領域	1. 難治疾患の病因・病態解明に関する基礎・応用研究 2. 難治疾患の診断・治療・予防法の開発に関する基礎・応用研究 3. 難治疾患研究に有用な解析技術・モデル生物の開発に関する基礎・応用研究		
研究対象	A. 悪性腫瘍の共同研究 B. 脳・神経系難治疾患の共同研究 C. 心・血管系難治疾患の共同研究 D. 運動器系難治疾患の共同研究 E. 免疫・感染系難治疾患の共同研究 F. 代謝系難治疾患の共同研究 G. その他の難治疾患の共同研究		
研究期間	平成 23 年 4 月 1 日 ~ 平成 24 年 3 月 31 日		
研究組織			
氏名	所属機関・部局等	職名	役割分担
田中正人	東京薬科大学生命科学部 免疫制御学研究室	教授	種々の死細胞の貪食機構とその役割
難治疾患研究所共同研究対応教員	(共同研究をした教員名を記載) 清水 重臣		

研究成果

我々はこれまでに、がん細胞死に伴う細胞傷害性 T 細胞の活性化現象に、強力な抗原提示能を有するリンパ節在住の樹状細胞ではなく、CD169 分子を発現する特殊なマクロファージサブセットが重要な役割を担っていることを明らかにした。この CD169 陽性マクロファージを介した免疫活性化には、がん細胞に誘導される細胞死の様式が重要な役割を担うことが推定される。本研究では、アポトーシス経路を抑制する分子である Bcl-2 や Bcl-xL を発現したがん細胞株を作製し、抗がん剤や放射線照射等により、がん細胞に非アポトーシス細胞死を誘導する実験系の構築を行った。現在本細胞株を用いて、非アポトーシスがん死細胞の免疫活性化能について検討を行っている。

がん免疫の制御には、上記 CD169 マクロファージの他に、腫瘍内に局在する腫瘍随伴マクロファージが重要な役割を担っている可能性が想定されている。これらマクロファージのがん免疫およびがん増殖に対する役割を明らかにするために、これらマクロファージに特異的に発現する分子を探索した。DNA マイクロアレイにより、これらマクロファージには抑制性マクロファージの代表的なマーカーである CD204 および chitinase 遺伝子が発現している事が分かった。そこで、これら遺伝子のプロモーター領域の下流にヒトジフテリア毒素受容体遺伝子を組み込んだ遺伝子改変マウスの作製を行った。作製したマウスにジフテリア毒素を投与する事により、腫瘍随伴マクロファージ亜集団を誘導的に消失させ、がん免疫やがん増殖への影響を解析する予定である。

利用した難治疾患研究リソース
(○で囲む)

- 1) 疾患バイオリソース
- 2) 疾患モデル動物
- 3) 疾患オミックス

使用した設備・資料・試料等

本研究成果に関連する論文発表状況

(本共同研究拠点経費による研究であることが謝辞に明示されている論文には*印を付けて下さい)