

【総合・新領域系（総合領域）】

疾患のシステムの理解を目指したIL-1関連遺伝子欠損マウスライブラリーの作製

いわくら よういちろう  
岩倉 洋一郎

(東京大学・医科学研究所・教授)

【研究の概要等】

動物細胞が分泌するサイトカインと呼ばれる一群の蛋白質は情報伝達物質として機能しており、感染症や、自己免疫、肥満、糖尿病、発熱、ストレス応答など種々の疾病の病態形成や生体の恒常性維持において重要な役割を果たしている。サイトカインを標的とした治療法の開発が注目される所以である。言うまでもなく、これらの疾病は単なる臓器、細胞の異常ではなく、病態形成には多くの因子、細胞、反応が関与することから、発症機構の解析には個体レベルの解析が必要である。本研究ではこれらの疾病の新たな治療法の開発に資するため、実験動物学的立場からIL-1ファミリーおよびその下流遺伝子の系統的な遺伝子欠損マウスライブラリーを作製し、それらの遺伝子の機能と相互関係を解析し、生体の恒常性の維持や疾病に於ける役割を解明することを目的とする。また、本研究により作製された遺伝子改変マウス、あるいはそれから樹立した疾患モデルを広く研究者に配布し、当該分野の研究促進をはかる。

【当該研究から期待される成果】

本研究は、我々が独自に開発した関節リウマチモデルで発現亢進が見られたIL-1の下流遺伝子に着目し、遺伝子操作マウスを作製することにより免疫系、神経系、内分泌系における役割を解析し、創薬につなげようとするものである。本研究計画で取り上げる遺伝子はいずれもこれまで解析がほとんど行われていないが、我々が構造、機能モチーフ、発現細胞、局在などを予測したところ、重要な生理機能を担っていることが示唆されたものである。独自性があり、新規性も高いことから創薬ターゲットとして検討する価値が高いと考えており、これまでに我々が蓄積したKOマウスと併せると、IL-1をめぐる研究基盤が格段に強化され、感染症や、自己免疫、アレルギー性疾患、糖尿病などに対する新しい角度からの治療法を開発できる可能性がある。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Fjikado, N, Saijo, S, Yonezawa, T, Shimamori, K, Ishii, A, Sugai, S, Kotaki, H, Sudo, K, Nose, M, and Iwakura, Y. DCIR deficiency causes development of autoimmune diseases in mice due to excess expansion of dendritic cells. *Nature Med.*, **14**, 176-180, (2008)
- Saijo, S., Fujikado, N., Furuta, T., Chung, S., Kotaki, H., Seki, K., Sudo, K., Akira, S., Adachi, Y., Ohno, N., Kinjo, T., Nakamura, K., Kawakami, K., and Iwakura, Y. Dectin-1 is required for host defense against *Pneumocystis carinii* but not against *Candida albicans*. *Nature Immunol.*, **8**, 39-46 (2007).
- Ishigame, H., Nakajima, A., Saijo, S., Komiyama, Y., Mastuki, T., Nakae, S., Horai, R., Kakuta, S., and Iwakura, Y. The role of TNF $\alpha$  and IL-17 in the development of excess IL-1 signaling-induced inflammatory diseases in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *Ernst Schering Res. Found. Workshop*, **56**, 129-153 (2006)
- Iwakura, Y., and Ishigame, H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J. Clin. Invest.*, **116**, 1218-1222 (2006).

【研究期間】 平成20年度－23年度

【研究期間の配分（予定）額】

78,100,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】 [http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/cem\\_dcb/index.html](http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/cem_dcb/index.html)