

## 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に関する研究

Establishment of an IL-1-related gene-manipulated mouse library, aiming at uncovering pathophysiology of diseases from a view point of systems biology

岩倉 洋一郎 (IWAKURA YOICHIRO)

東京大学・医科学研究所・教授



### 研究の概要

IL-1 およびその関連・下流遺伝子の免疫系、神経系、内分泌系での機能解析を行い、生体システムの恒常性維持や疾患発症における役割についての包括的な理解を目指す。実験動物学的見地から遺伝子改変マウスを作製しその有用性を示したマウスライブラリーを整備することで、IL-1 をめぐる研究展開に積極的に貢献する。

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：実験動物学・実験動物学

キーワード：サイトカイン、疾患モデル動物、ノックアウトマウス、関節リウマチ

### 1. 研究開始当初の背景

1) 臓器や組織特異的な疾病は個々の臓器や組織の異常として捉えられてきたが、むしろ個々の遺伝子の働きとその相互作用が巧妙に制御されている生体システムの破綻により生じると捉えるべきである。

2) これまで HTLV-I トランスジェニック (Tg) マウスや IL-1 レセプターアンタゴニスト (IL-1Ra) 欠損 (KO) マウスなどの関節リウマチモデルを作製し、発症機構を解析してきた。この中で、IL-1 が自己免疫の発症に中心的な役割を果たし、その下流で IL-17 などのサイトカインが重要な役割を果たしている事を、これらの遺伝子の KO マウスを作製する事によって明らかにしてきた。

3) 病態解明には個体レベルでの解析が不可欠であり、欧米諸国では発生工学的手法を用いて全遺伝子を網羅的にノックアウトするプロジェクトが開始されている。

4) 我々が独自に開発した遺伝子改変マウスの解析を通して、IL-1 は免疫系システムのみならず発熱、肥満やインスリン感受性などの神経系、内分泌系においても重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。

### 2. 研究の目的

1) IL-1 を生体システムを制御するレギュレーターとしてとらえ直し、IL-1 およびその関連・下流遺伝子の免疫系、神経系、内分泌

系での機能を明らかにし、生体システムの恒常性維持や疾患発症における役割についての包括的な理解を目指す。

2) 生体システムの破綻に起因する疾病に対する創薬への糸口を見出す。

3) 基本的な解析を終了し利用価値の高い遺伝子改変マウスを広く研究者に供給する一方、供給体制の充実を図る。

### 3. 研究の方法

1) 発生工学的手法を駆使し IL-1 関連・下流遺伝子の遺伝子改変マウスを作製し、生体内における機能解析を行う。

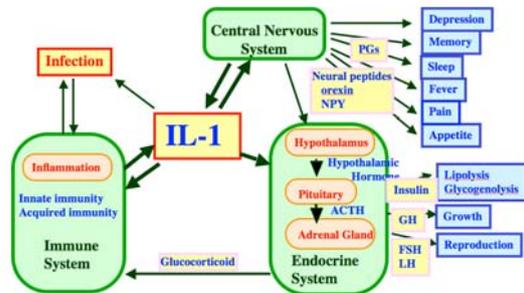
### 4. これまでの成果

1) 新規 IL-1 下流遺伝子 KO マウスの解析  
IL-1 下流で発現が誘導される IL-17, IL-17F などのサイトカインや Dectin-1, 2, DCIR などの KO マウスを作製し、C57BL および BALB/c マウスに戻し交配を完了した。その他、新たに 5 系統の KO マウスを作製した。

2) 免疫系における IL-1 下流分子の機能解析。  
DCIR が免疫系のみならず、骨代謝系でも重要な役割を果たしている事を明らかにするとともに、このマウスが強直性脊椎炎のモデルとして有用である事を示した。また、Dectin-2KO マウスを作製し、この分子が  $\alpha$  マンナンを認識し、真菌感染防御で重要な役割を果たしている事を示した。

3) IL-1 シグナルの情動に及ぼす影響の検討。IL-1RaKO マウスの行動試験を行い、8 週齢では抗鬱様行動をとるが、20 週齢では不安様行動を示すことを見出し、これが脳内のアドレナリン受容体サブユニットの発現と相関を示すことを示した。

### IL-1 and homeostasis of the body



4) IL-1 の内分泌系に於ける役割の検討。IL-1RaKO マウスが痩せ症状を示す事を見だし、これが交感神経系の過剰刺激によって白色脂肪が褐色脂肪化し、体温が上昇するためである事を示した。

5) バイオリソースの整備

IL-1 関連遺伝子の新規遺伝子改変マウスを作製し、これまでに品質とその有用性を保証した KO マウスのリストを医科学研究所ホームページ上に公開し、供給を開始した。これまでに 64 系統(34 遺伝子)について公開し、生体解析ツールとして広く活用できるよう整備を行っている。平成 21 年度からの 2 年間で延べ 304 件(国内 121 件、海外 183 件)の遺伝子改変マウスの供給を行った。これまでに 450 研究室、1030 件の遺伝子改変マウスの供給を行い、研究領域の発展に貢献した。



図. HTLV-I Tg マウス(左)と IL-1Ra-KO マウス(右)では IL-1 シグナルが過剰に入力するため、自己免疫性関節炎を自然発症する。関節では DCIR、SCPL、TORA、BinCARD、HIDE、C1qTNF、Dectin-1、2 などの遺伝子の発現が亢進している。

5. 今後の計画

1. IL-1 関連遺伝子の機能解析  
IL-1 の下流で働く遺伝子の解析を継続する。各遺伝子改変マウスの表現型解析を進め遺伝子機能を明らかにする。
2. 創薬開発に向けての基礎解析

疾患動物モデルを用い、標的とした遺伝子産物に作用する物質の同定、効果を評価する。

3. 新規遺伝子改変マウスの開発

新たに IL-1 の下流で作動する機能未知な遺伝子の改変マウスを作製し、その遺伝子機能を解明する。

4. バイオリソースの整備・拡充

これまでの研究により作製・解析された IL-1 関連遺伝子の遺伝子改変マウスは、医科学研究所の HP 上にバイオリソースとして公開し、配布を行っている。今後、本研究計画終了時には作製した全ての遺伝子改変マウスを公開し、研究者に供給する予定である。

6. これまでの発表論文等

発表論文

1. Saijo, S., Ikeda, S., Yamabe, K., Kakuta, S., Ishigame, H., Akitsu, A., Fujikado, N., Kusaka, T., Kubo, S., Chung, S., Komatsu, R., Miura, N., Adachi, Y., Ohno, N., Shibuya, K., Yamamoto, N., Kawakami, K., Yamasaki, S., Saito, T., Akira, S., and Iwakura, Y. Dectin-2 recognition of  $\alpha$ -mannans and induction of Th17 differentiation is essential for host defense against *Candida albicans*. *Immunity*, in press.
2. Ishigame, H., Kakuta, S., Nagai, T., Nambu, A., Komiyama, Y., Kadoki, M., Tanahashi, Y., Akitsu, A., Kotaki, H., Sudo, K., Nakae, S., Sasakawa, C., and Iwakura, Y. Differential roles of IL-17A and IL-17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses. *Immunity*, **30**, 108-119 (2009).
3. Chida, D., Hashimoto, O., Kuwahara, M., Sagara, H., Osaka, T., Tsubone, H., and Iwakura, Y. Increased fat-to-carbohydrate oxidation ratio in *Il1ra*<sup>-/-</sup> mice on a high fat diet is associated with increased sympathetic tone. *Diabetologia*, **51**, 1698-1706 (2008).
4. Iwakura, Y., Nakae, S., Saijo, S., and Ishigame, H. The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens. *Immunological Rev.*, **226**, 57-79 (2008).

受賞歴

1. 岩倉洋一郎 平成21年度日本リウマチ学会賞 (2009.4.23) (授与団体: 有限責任中間団体 日本リウマチ学会)

ホームページ等

[http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/cem\\_dcb/index.html](http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/cem_dcb/index.html)