

【基盤研究(S)】

総合・新領域系（総合領域）



研究課題名 創薬標的の探索を目指した IL-1 関連遺伝子改変マウスライブラリーの作製と解析

東京理科大学・生命医科学研究所・教授

いわくらよういちろう
岩倉 洋一郎

研究分野：実験動物学

キーワード：遺伝子改変マウス、サイトカイン、C型レクチン受容体

【研究の背景・目的】

細胞間相互作用を媒介するサイトカインと呼ばれる一群のタンパク質の中でIL-1は感染症や自己免疫、肥満、糖尿病などの様々な疾患の病態形成に加えて発熱、ストレス応答などの生体システム維持に重要な役割を果たしている。これらのことは IL-1 欠損 (KO) マウスを作ることによって初めてわかってきたことで、遺伝子改変マウスの解析は疾患病態や新しい生命現象の理解を我々にもたらしてくれる。このように遺伝子改変した動物個体を多面的に解析することにより新たな機能が見えてくると共に従来無関係と考えられていた生物現象が結びつくことで創薬の新たな切り口が見えてくることがあり、遺伝子改変マウスを整備することにより病態解明と創薬研究が加速することが期待される。

本研究はIL-1の生体における役割を体系的に明らかにする目的でこれまでに作製したIL-1関連遺伝子改変マウスの解析とともにIL-1下流で誘導されるC型レクチンやC1qTNFファミリー分子に着目し遺伝子改変マウスを新規に作製することにより、その機能を解析する。

【研究の方法】

当研究室が得意とする発生工学の手法を用いて、IL-1の下流で誘導され関節炎病変部位で発現亢進が見られたC型レクチン受容体、C1qTNFファミリーやイムノグロブリン受容体などのKOマウスを新たに作製する。これらの遺伝子はいずれも自己免疫やアレルギー応答に関与することが考えられるため動物疾患モデルを利用して疾患発症や病態形成における役割を解明する。またC型レクチン

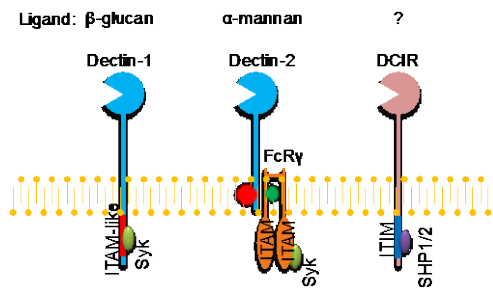


図1. 代表的なC型レクチン受容体

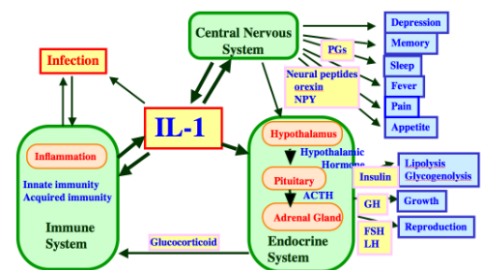
は感染防御に関与する可能性があるため感染感受性を検討する。C1qTNFファミリー遺伝子は骨代謝や糖尿病への関与が示唆されているため、骨系や内分泌系での機能を検討する。さらにIL-1ファミリー遺伝子であるIL-1R2の生理的機能を詳細に解析する。病態関与が認められた場合は抗体などの生物学的製剤への応用を試みる。

【期待される成果と意義】

関節炎に関連するIL-1の下流遺伝子に着目し、これまでに作製したKOマウスと新規に作製するKOマウスの解析から、特定遺伝子の生体内機能を理解することで、新たな創薬標的を見いだすことが期待される。また免疫系で炎症性サイトカインとして捉えられてきたIL-1を、生体の恒常性維持に重要な役割を果たしている因子として捉え直し、IL-1関連遺伝子の機能を包括的に理解し、骨代謝や内分泌系における治療法の手がかりを見つけたい。

さらに本研究によりIL-1関連の疾患動物モデルや病態解析用ツールが作製され当該研究分野の発展に貢献できる。これまでに我々の作製したKOマウスと合わせ新規作製するKOは生体内評価をした後、広く国内外の研究者に配布し研究促進に役立てる予定である。

IL-1 and homeostasis of the body



【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Saijo, S., (14名中1番) and Iwakura, Y. (14名中最後) Dectin-1 is required for host defense against *Pneumocystis carinii* but not against *Candida albicans*. *Nat. Immunol.*, 8, 39-46 (2007).
2. Fujikado, N., Saijo, S., (10名中2番) and Iwakura, Y. (10名中最後) Dcir deficiency causes development of autoimmune diseases in mice due to excess expansion of dendritic cells. *Nat. Med.*, 14, 176-180 (2008).

【研究期間と研究経費】

平成24年度-28年度
167,700千円

【ホームページ等】

<http://www.rs.tus.ac.jp/iwakuralab/>