

ヒト疾患モデル研究センター Center for Animal Disease Models

構成メンバー

設置期間:平成24年4月～

◇免疫疾患研究グループ

岩倉洋一郎	センター長・生命医科学研究所 教授
久保 允人	生命医科学研究所 教授
北村 大介	生命医科学研究所 教授
西山千春	基礎工学部生物工学科 教授
磯濱洋一郎	薬学部薬学科 教授
伊川 友活	生命医科学研究所 准教授
小園 晴生	生命医科学研究所 准教授
小川 修平	生命医科学研究所 講師
原田 陽介	薬学部生命創薬科学科 講師
鄭 瑠詢	生命医科学研究所 助教
久保幸子	生命医科学研究所 技術員
唐 策	生命医科学研究所 プロジェクト研究員
紀熙華	生命医科学研究所 ポスドク
付 希	生命医科学研究所 ポスドク

◇器官発生・再生研究グループ

後飯塚 僚	生命医科学研究所 教授
政池知子	理工学部応用生物学科 講師
昆 俊亮	生命医科学研究所 講師

◇精神・神経疾患研究グループ

古市 貞一	理工学部応用生物科学科 教授
中村 岳史	生命医科学研究所 教授

◇癌研究グループ

松島 綱治	生命医科学研究所 教授
秋本 和憲	薬学部生命創薬科学科 教授
水田 龍信	生命医科学研究所 准教授
中野 直子	生命医科学研究所 准教授
月本 光俊	薬学部薬学科 准教授
定家 真人	理工学部応用生物科学科 准教授
上羽 悟史	生命医科学研究所 准教授
寺島 裕也	生命医科学研究所 講師
櫻井 雅之	生命医科学研究所 講師

◇助言委員

浅島誠	帝京大学 教授
山本一彦	理化学研究所 チームリーダー
山村研一	熊本大学 特任教授
三宅健介	東京大学医科学研究所 教授
樋上賀一	理事、薬学部 教授
江角浩安	生命医科学研究所 所長

設置目的

- ・ 免疫異常、精神・神経疾患、器官発生異常、癌などの克服に向けた疾患モデル作製と解析
- ・ 領域横断型研究拠点形成による相乗的研究促進と疾病の統合的理解に基づく新規治療薬、機能性食品、ワクチンの開発
- ・ 遺伝子改変マウス作製ユニットによる遺伝子改変マウス作製支援とインフラの整備

研究テーマ

- 免疫疾患研究グループ: サイトカインや自然免疫受容体、シグナル伝達因子などの遺伝子欠損マウスを利用して、自己免疫やアレルギー、感染症に対する治療薬や機能性食品、ワクチンの開発を目指す。
- 器官発生・再生研究グループ: 器官形成と維持、細胞、および細胞内小器官の運動、及びその異常による癌化プロセスに関与する遺伝子の改変マウスを作製することにより、これらの遺伝子の機能解析を行い、治療への応用を目指す。
- 精神・神経疾患研究グループ: 神経回路形成関連遺伝子改変マウス作製による精神・神経疾患発症機構の解析を行い、治療への応用を目指す。
- 癌研究グループ: 癌の発生機序を分子、細胞、個体レベルで解析し、発症に関与する遺伝子改変マウスを作製し、遺伝子機能を解明する事により、治療法の開発を目指す。

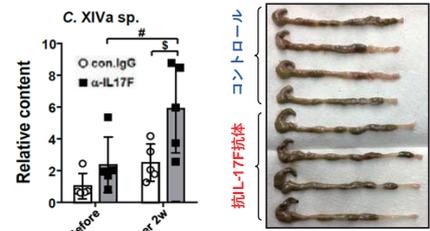
現状と将来展望

本センターは2013年に生命医科学研究所の付属施設として設置されたが、今年より総合研究院に移籍し、新たなメンバーも多く参加した。今後は、よりグループ間の連携を強化し、理科大だけではなく、我国における遺伝子改変マウスを用いた疾患研究の拠点となることを目指す。

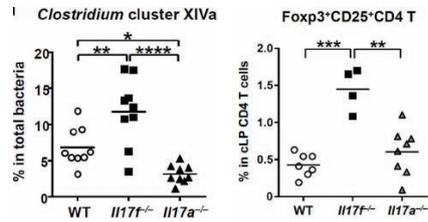
① IL-17Fの遺伝子欠損マウスでは大腸炎の発症が緩和される。



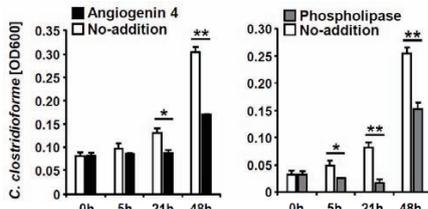
④ 抗IL-17Fの中和抗体をマウスに投与することによってクロストリジウム菌が増殖し、潰瘍性大腸炎の発症が抑制される。



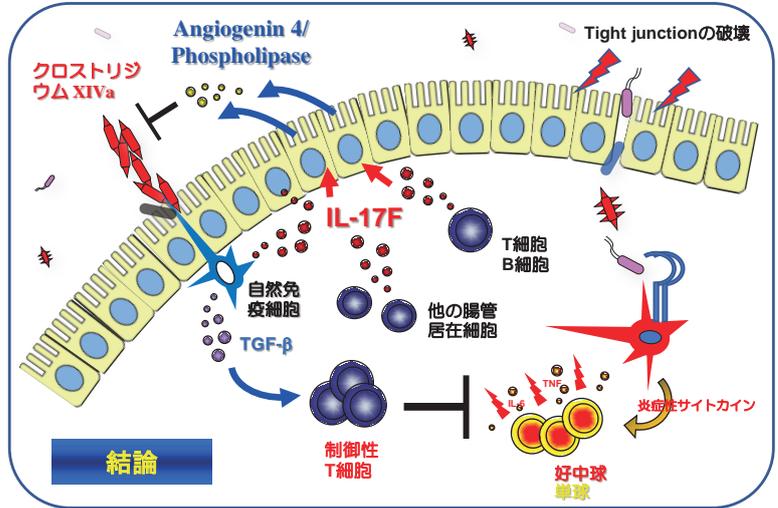
② IL-17F欠損マウスの腸管ではクロストリジウム・クラスター14の細菌が過剰増殖し制御性T細胞の分化を促進させる。



③ 抗菌蛋白Angiogenin 4とPhospholipaseがクロストリジウム菌の増殖を抑制する。



Tang C. et al., Nat Immunol. 2018, 19:755-765.

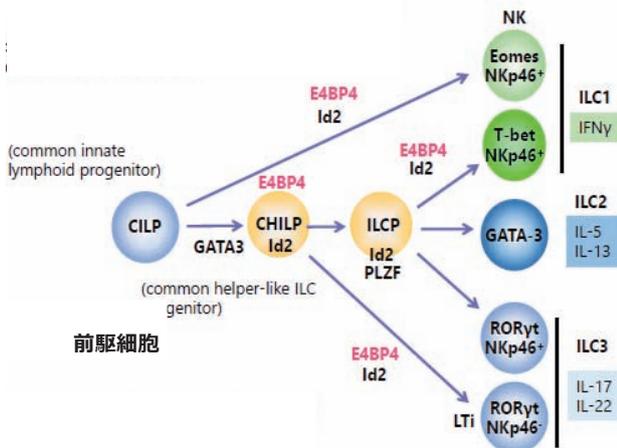


我々はこの研究において、IL-17F遺伝子欠損マウスでは大腸炎の発症が野生型マウスに比べて軽減することを見出した。同じファミリーに属するIL-17Aとは異なり、IL-17Fは腸管に存在する様々な細胞から分泌され、主に2種類の抗菌蛋白を誘導することにより、制御性T細胞を誘導するクロストリジウムクラスター14の増殖を抑制している。抗IL-17Fの中和抗体を投与することで腸管クロストリジウム菌が増殖し、潰瘍性大腸炎の発症を抑制することが明らかとなった。

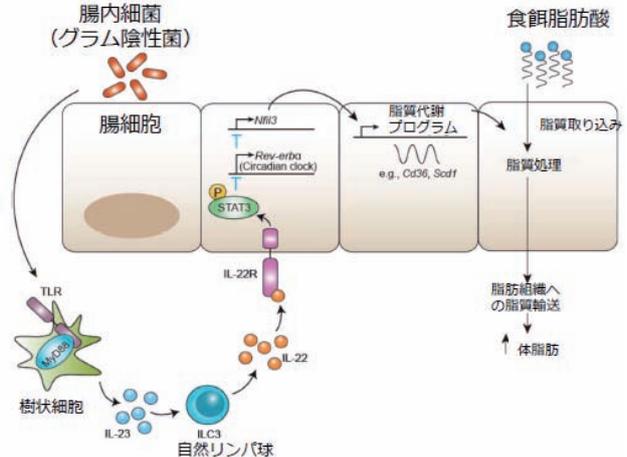
時計遺伝子E4BP4 (NFIL-3)の免疫系と脂質代謝メカニズムの制御

E4BP4は腸管内で脂質代謝メカニズムを制御する

E4BP4は自然リンパ球 (ILCs)の分化を制御する



腸内細菌叢 (腸内フローラ) を健全に保つことは、我々の身体を健康に維持する脂質代謝において重要な要素であることが知られています。しかしながら、これまでどのようなメカニズムが働いているのか分かっていませんでした。時計遺伝子NFIL3 (E4BP4とも呼ばれる) は、免疫系ではリンパ球の分化や機能をコントロールすることが知られる分子です。本研究の成果から、NFIL3には脂質代謝プログラムをコントロールする新たな働きがあることが分かりました。腸細胞でのNFIL3の発現には、グラム陰性菌からの刺激を介して発現の日内変動があり、概日リズムが一定に保たれています。NFIL3遺伝子を欠損するマウスは、脂質処理ができないため、体重の減少を招くことが分かりました。本成果により、健全な腸内フローラを保てば、健康を保つことが有効だと考えられます。



Motomura et al. Nat. Immunol. 2011

Firth, M.A. et al. J. Exp. Med. 2013,

Di Santo, J.P., Veiga-Fernandes, H., et al. Cell report 2015

Wang et al., Science 357, 912-916, 2017