様式C-7-2

自己評価報告書

平成21年3月31日現在

研究種目:基盤研究(A)
研究期間:2006～2009
課題番号:18209026
研究課題名(和文)デンドライトを起点とするストレスに対するサーベイランスとシグナルネットワーク形成
研究課題名(英文)Stress-surveillance and signal network originated from dendrite of various cells

研究代表者
田中 良哉(TANAKA YOSHIYA)
産業医科大学・医学部・教授
研究者番号:30248562

研究分野:医歯薬学
科研費の分科・細目:内科系臨床医学・内科学一般
キーワード:ストレス科学

1. 研究計画の概要

樹状細胞や神経、皮膚ランゲルハンス細胞、骨細胞などは、細胞表面に多数の樹状突起「デンドライト」を発現し、デンドライトを介して多様なストレスを生体内 gateway(ストレスセンサー)として受容する。細胞内では、デンドライトで受容しストレスを化学的シグナルに変換して多様な生体防御反応過程をイニシエーションする。

平成20年度までに、(1)免疫系におけるデンドライトを介するシグナルネットワークの解明(田中担当)、(2)神経系デンドライトおよび軸索終末での相互情報伝達機構の解明(上田担当)、(3)デンドライトを介する骨系細胞ネットワークの役割の解明(中村担当)、(4)表皮デンドライト細胞と角化細胞とのシグナルネットワークの解明(戸倉担当)、(5)外界ストレスに対する dendrite 細胞の生体防御反応の基盤を担うクロマチン複合体/転因子の解析(河野担当)について研究を行ってきた。

例えば、植皮や UVB 等のストレス刺激を受容した表皮デンドライト細胞は、RANKL/RANK を介して抑制性サイトカイン IL-10 産生を誘導し、制御性 T 細胞を誘導して免疫抑制を齎すこと、或は、免疫系の樹状細胞が神経ペプチドであるドパミンを合成・放出し、T 細胞上の D1 様受容体を介して Th17 細胞への分化を誘導すること等を解明した。その結果、多様な細胞においてデンドライトを起点とするストレス刺激の細胞内シグナルへの変換によるホメオサーベイランス機構が存在すること、デンドライトを起点とするシグナルネットワークが免疫系と神経系、さらに、皮膚や骨系の細胞との間に普遍的に存在することを解明した。

以上、生体制御におけるデンドライトを起点とするシグナルネットワークの普遍性を明らかにすることにより、多様な系でのストレス制御に関与するデンドライトの役割を解明し、機能連携の枠組みを整理し、最終的には病態解明や治療応用への礎とするべく研究を目的としている。

2. 研究の進捗状況

平成20年度までに、細胞表面に多数の樹状突起「デンドライト」を発現する樹状細胞や神経、皮膚ランゲルハンス細胞、骨細胞などに於いてデンドライトを起点とするシグナルネットワークを介するホメオサーベイランス機構を解明した。

酸化ストレスは DNA 損傷シグナル等の活性化を惹起し様々な疾病の発症や進展に関わるが、抗酸化ペプチドであるペロキシレドキシン(PRDX)ファミリーである PRDX1 と 5 の発現を誘導した。また、PRDX1 と 5 の発現は転写因子 ETS とクロマチン蛋白 HMGB1 の会合を介して、PRDX2 の発現は FOXO3 で制御され、生命維持に重要な抗酸化システム存在を解明した。

ラットを用いたストレス実験では、種々のストレス刺激により視床下部ではアドレノメデユリン(AM2)と下垂体後葉ホルモンが、青斑核では AM2 とノルアドレナリンの合成が誘導され、神経分泌ニューロンの細胞体および dendrite ではストレス刺激からペプチド生成へと変換されることが解明された。

樹状細胞は神経ペプチドであるドパミンを合成・放出し、T 細胞上の D1 様受容体を介して Th17 細胞への分化を誘導すること、D1 様受容体阻害薬でリウマチモデルの関節炎が制御されることを示し、神経ニューロンと同様に樹状細胞と T 細胞の免疫シナプスを介して、T 細胞の活性化や分化を調節することを解明した。

皮膚樹状細胞であるLangerhans細胞は、植皮やUVB等のストレスによりRANKL/RANKを介する角化細胞との相互作用により抑制性サイトカインIL-10を産生し、制御性T細胞を誘導して免疫抑制を齎すことを解明した。

一酸化窒素合成酵素(NOS)完全欠損マウスを用いた検討により、NOSは低骨代謝回転と共に、骨形成の強力な抑制により骨量を減少させたが、その機序としてNOSストレスによるアンギオテンシン変換酵素活性を介した骨系細胞デンドライトネットワークの抑制が示唆された。

3. 現在までの達成度

〈区分〉

②おおむね順調に進展している

(理由)

(1)免疫系におけるデンドライトを介するシグナルネットワークの解明(田中担当)、(2)神経系デンドライトおよび軸索終末での相互情報伝達機構の解明(上田担当)、(3)デンドライトを介する骨系細胞ネットワークの役割の解明(中村担当)、(4)表皮デンドライト細胞と角化細胞とのシグナルネットワークの解明(戸倉担当)、(5)外界ストレスに対するdendrite細胞の生体防御反応の基盤を担うクロマチン複合体/転因子の解析(河野担当)の各担当において、当初の計画通りに達成していると思われる。

4. 今後の研究の推進方策

今後は、免疫、骨、皮膚、神経、脂質等の代謝系に存在するデンドライトを有する細胞に於いて、デンドライトのストレスセンサーとしての役割、デンドライトを介する抑制性シグナルの伝達系などの分子メカニズムを詳細に解明し、異なる系の間での普遍性を明らかにする。また、デンドライトを有する細胞の酸化ストレスシグナルに対する細胞応答に関してクロマチン会合プロテオーム解析を行い、分子レベルで機能的特異性を追及する。以上、生体制御におけるデンドライトを起点とするシグナルネットワークの普遍性を明らかにして、多様な系でのストレス制御に関するデンドライトの役割の解明へと応用を試みる。

具体的には、(1)免疫系におけるデンドライトを介するシグナルネットワークの解明(田中担当)では、モデルマウスを用いてストレス制御システムを明らかにし、病態解明に留まらず治療応用へと展開していく。(2)神経系デンドライトおよび軸索終末での相互情報伝達機構の解明(上田担当)では、遺伝子改変動物を用いて、ストレス反応における神経細胞および軸索終末での神経伝達物質の合成・分泌の機序について検討する。(3)デンドライトを介する骨系細胞ネットワークの役割の解明(中村担当)では、NOS欠損マウスのアンギオテンシン変換酵素活性や動脈硬化と骨代謝異常との関連性、及び、高脂血症における酸化LDLと骨系細胞のアポトーシスについて研究を進める。(4)表皮デンドライト細胞と角化細胞とのシグナルネットワークの解明(戸倉担当)では、マウスの植皮モデルやUVB照射による免疫抑制モデルを用いて抑制性T細胞の誘導機構を解明し、殊に、RANKLを介したシグナルに注目して皮膚、免疫、骨の3つの系の普遍性を明らかにする。(5)外界ストレスに対するdendrite細胞の生体防御反応の基盤を担うクロマチン複合体/転因子の解析(河野担当)では、抗酸化ペプチドであるペロキシレドキシンファミリーであるPRDXに着目し、培養細胞系でのストレス応答の鍵を握る転写因子をコアとするプロテオーム解析、及び、関連分子の同定を行い、DNA損傷シグナル等の活性化を惹起する酸化ストレスに対して、生命維持に重要な抗酸化システムの解明を行う。

5. 代表的な研究成果

〔雑誌論文〕(計52件)

1. Ohbuchi T, Yokoyama T, Saito T, Hashimoto H, Suzuki H, Otsubo H, Fujihara H, Suzuki H, Ueta Y. Brain-derived neurotrophic factor inhibits spontaneous inhibitory postsynaptic currents in the rat supraoptic nucleus. *Brain Res.* 2009 3; 1258:34-42(査読有)
2. Nakano K, Higashi T, Hashimoto K, Takagi R, Tanaka Y, Matsushida S. Antagonizing dopamine D1-like receptor inhibits Th17 cell differentiation: Preventive and therapeutic effects on experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochem Biophy Res Commun.*2008 373, 286-291(査読有)
3. Sabanai K, Sakai A, Nakamura T, et al. Genetic disruption of all nitric oxide synthase isoforms enhances BMD and bone tournover in mice in vivo: Involvemnet of the renin-angiotension system. *J Bone Miner Res.* 2008 23: 633-643(査読有)
4. Kabashima K, Shiraishi N, Sugita K, Mori T, Onoue A, Kobayashi M, Sakabe J, Yoshiki R, Tamamura H, Fujii N, Inaba K, Tokura Y. CXCL12-CXCR4 Engagement Is Required for Migration of Cutaneous Dendritic Cells. *Am J Pathol* . 2007 171:1249-1257(査読有)
5. Wakasugi T, Izumi H, Uchiumi T, Suzuki H, Arao T, Nishio K, Kohno K. ZNF143 interacts with p73 and is involved in cisplatin resistance through thetranscriptional regulation of DNA repair genes. *Oncogene.* 2007 26:5194-203(査読有)