

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出
2. 研究開発課題名：環境応答破綻をもたらす炎症の慢性化機構と治療戦略
3. 研究開発代表者： 山本雅之（東北大学大学院・医学系研究科）
4. 研究開発の成果

(1) 経時的・非侵襲的な炎症反応の個体モニタリングシステムの構築

IL-6 遺伝子の持つ炎症性刺激への高い反応性を利用して、非侵襲的に動物個体内での炎症状態をモニターできるレポーターマウスラインの開発に成功しました。このレポーターマウスを利用して、アレルギー性皮膚炎や中枢神経系の慢性炎症性疾患の病態評価を行いました。その結果、皮膚炎症状や神経症状と関連した炎症病態を、動物個体レベルで経時的にモニターする評価系として有用であることが明らかとなりました。

(2) 環境異物・酸化ストレス応答の破綻と炎症の遷延化

AHR の恒常活性化型変異体を表皮で発現する K14-AHRCA マウスを用い、AHR の活性化がアトピー性皮膚炎の症状を引き起こす分子機構を検討しました。その結果、AHR の活性化によって神経成長因子 *Artemin* が発現し、表皮への神経伸長と、刺激に対する過敏性をもたらすことを明らかにしました。これらの発見は、環境汚染物質が AHR の活性化を介してアトピー性皮膚炎を引き起こすことを示唆しています。マクロファージにおける *NRF2* の標的遺伝子の解析では、*NRF2* が *IL-6* 遺伝子の転写を阻害することを見いだしました。さらに、*IL-6* レポーターマウスを使用して、多発性硬化症の動物モデルである実験的脳脊髄炎において、*NRF2* が *IL-6* レポーターの発現および脳脊髄炎の症状を抑制することを明らかにしました。

(3) 慢性炎症における骨髄応答とその記憶の解析

慢性炎症に対する造血系の応答とその変化を解析し、*KEAP1-NRF2* 制御系がその過程に及ぼす影響を検討しました。造血幹細胞において、*NRF2* はその細胞周期エントリーを促進し、恒常的に *NRF2* を活性化させてしまうと、造血幹細胞は老化し枯渇に至ることを見いだしました。また、*NRF2* の活性化は、造血幹細胞の顆粒球系への分化を促進することがわかりました。*NRF2* の過剰な働きが、慢性炎症のもたらす顆粒球系への分化亢進と幹細胞老化の一因である可能性が示唆されます。一方、自己免疫疾患による慢性炎症病態に対しては、全身における *NRF2* の活性化が T 細胞の活性化を抑制し、全身の炎症状態が緩和されることを見出しました。