

No.	22-2100	
研究課題名	好酸球性消化管疾患の病態解明と新規治療法の開発	
研究代表者	鈴木 伸三 (東京大学医学部附属病院 消化器内科・助教)	
研究組織	受入教員	平田 喜裕 (東京大学医科学研究所・准教授)
	分担者	鈴木 伸三 (東京大学医学部附属病院 消化器内科・助教)
	分担者	畑 昌弘 (東京大学医学部附属病院 消化器内科・特任臨床医)
	分担者	山下 綾 (東京大学医学部附属病院 消化器内科・病院診療医)
	分担者	平田 喜裕 (医科学研究所・先端ゲノム医学分野・准教授)
	分担者	名富 久義 (医科学研究所・先端ゲノム医学分野・大学院生)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書 (年次終了・研究完了)【国内】

共同研究報告 (年次終了)

2022年度 IL-33発現による好酸球浸潤機序の解明

樹立したLox-stop-lox-IL33マウスを胃腺窩上皮細胞特異的creリコンビナーゼ発現(TFF1-cre)マウス、汎消化管上皮細胞誘導型creリコンビナーゼ発現(K19-creERT)マウス、胃幹細胞誘導型creリコンビナーゼ発現マウス(Mist1-creERT)マウスと交配し、経時的に胃粘膜の病理像を検討した。TFF1cre-IL33マウスでは時間経過依存性、K19-creERTマウスではタモキシフェン投与後一過性、またMist1-creERTマウスではタモキシフェン投与後より持続的に胃粘膜への炎症細胞浸潤がみられ、さらに胃上皮細胞の化生性変化が付随した。フローサイトメトリーで胃粘膜固有層白血球を解析したところコントロールに比べ10倍—100倍のCD45陽性細胞が見られ、それらのうち80%-95%がCD11b+SiglecF+の好酸球であった。K19-creERTでは好酸球の浸潤は粘膜固有層と粘膜下層に局限していたが、TFF1-creマウス、Mist1-creERTマウスでは固有筋層、また漿膜層にも多数の好酸球浸潤がみられ、胃粘膜全層のどこにでも好酸球浸潤をきたすことが特徴的な好酸球性胃炎を模倣したマウスと考えられた。

これらのマウス胃粘膜よりRNAを抽出し、RNAseqによる発現変動を検討したところ、多数のケモカインの増加がみられた。IL13 100fold、CCL6 5fold、IL6 7fold、CCL11 2foldなどが好酸球誘導に関連している可能性が考えられた。

またLox-stop-lox-IL33 locus非依存的な解析を行うため、TFF1promoter下に直接mIL-33を発現するTFF1-IL33マウスをノックインにて作成した(システム疾患モデル研究センターにおける遺伝子改変動物作成サービスを利用)。F1では前述のLox-stop-lox-IL33 locusを用いたTFF1cre-IL33マウスに比べ好酸球浸潤が1/5~1/10と減弱していたがB6マウスとのバッククロスを重ねることで好酸球浸潤の表現型はほぼ同様となり、胃粘膜における本サイトカインの発現が好酸球性胃腸炎の原因になりうるということが明らかになった。この好酸球浸潤を経時的にin vivo imagingでモニターするために生体内で好酸球をモニターするマウスの樹立を行った(システム疾患モデル研究センターにおける遺伝子改変動物作成サービスを利用)。好酸球マーカーのプロモーター下にcreリコンビナーゼとEGFPを発現するコンストラクトよりマウス系統を樹立。現在これらの系統における好酸球内EGFP蛋白の発現とcreリコンビナーゼ活性の検討中である。今後はこのマウスモデルを利用し好酸球性胃腸炎における好酸球の動態を明らかにするとともに新規治療法の開発に用いる予定である。