

## ACTIVITY REPORT

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

腸管マクロファージ活性化における MAM の役割と  
病理学的意義の解明オルガネラの  
接触場の形成機構と  
破綻による疾患東京薬科大学 生命科学部  
免疫制御学研究室・教授

田中正人



## 研究の要旨

組織に局在するマクロファージは、種々の疾患において最初に組織傷害を感知し、炎症や免疫応答を誘導する。この応答は疾患病理を規定する重要な要素であることが分かりつつある。我々は、組織傷害に伴う炎症・免疫応答に重要な役割を担う CD169 陽性組織マクロファージを同定した。本研究では、マクロファージにおける炎症誘導時のオルガネラ接触場の動態の変化に注目し、その制御による疾患治療の可能性を検討する。

## 研究の概要

様々な疾患では、種々の病理的要因により細胞死が誘導され、組織の機能不全が起きる。さらに多くの場合、これに伴って炎症・免疫応答が誘導され、さらなる組織傷害が起こることが想定される。この細胞死に伴う炎症・免疫応答に起因する組織傷害は、疾患病理に多大な影響を与える。マクロファージはこの応答を誘導する中心的な細胞である。生体内で細胞が死ぬとその死骸は、マクロファージにより速やかに貪食される。死細胞を貪食したマクロファージは、死細胞の性質に応じて T 細胞への死細胞由来抗原の提示や炎症誘導等の免疫応答を行う。多くの疾患ではこのマクロファージの応答が、疾患の重症度や組織修復や再生の度合いを規定する重要な要素であることが分かりつつあるが、その詳細なメカニズムは未解明のままである。

最近我々は、炎症性腸疾患モデルや腎虚血再灌流モデルにおいて、組織に局在する CD169 陽性マクロファージが、疾患の進展に重要な役割を担っていることを明らかにした。このマクロファージは、組織の実質細胞と血管あるいは組織外環境との境界領域に局在し、組織傷害により生じた死細胞の処理や、炎症性サイトカイン分泌の制御を介して、疾患病理の形成に重要な役割を担っている。死細胞処理やサイトカイン分泌には、ライソソームや分泌顆粒の形成・輸送が深く関わっていることから、当該マクロファージにおける細胞小器官の動態の解析は、疾患病理の理解に資するものと考えられる。このような背景のもと、本研究ではマクロファージにおける炎症誘導時のオルガネラ接触場の動態の変化に注目し、その制御による疾患治療の可能性を検討する。

## 関連論文

1. Karasawa K, Asano K, Moriyama S, Ushiki M, Monya M, Iida M, Kuboki E, Yagita H, Uchida K, Nitta K, **Tanaka M.** (2014) Vascular-resident CD169-positive Monocytes and Macrophages Control Neutrophil Accumulation in the Kidney with Ischemia-reperfusion Injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* in press
2. Asano, K., Nabeyama, A., Miyake, Y., Qiu, CH., Kurita, A., Tomura, M., Kanagawa, O., Fujii, S., and **Tanaka, M.** (2011) CD169-positive macrophages dominate antitumor immunity by crosspresenting dead cell-associated antigens. *Immunity*, 34, 85-95.
3. Nabeyama, A., Kurita, A., Asano, K., Miyake, Y., Yasuda, T., Miura, I., Nishitai, G., Arakawa, S., Shimizu, S., Wakana, S., Yoshida, H., and **Tanaka, M.** (2010) xCT deficiency accelerates chemically induced tumorigenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 107, 6436-6441.
4. Miyake Y, Asano K, Kaise H, Uemura M, Nakayama M, **Tanaka M.** (2007) Critical role of macrophages in the marginal zone in the suppression of immune responses to apoptotic cell-associated antigens. *J Clin Invest* 117: 2268-2278.
5. Asano K, Miwa M, Miwa K, Hanayama R, Nagase H, Nagata S, **Tanaka M.** (2004) Masking of phosphatidylserine inhibits apoptotic cell engulfment and induces autoantibody production in mice. *J Exp Med*, 200: 459-467.