

31M-am02

神経ペプチド CGRP の樹状細胞に対する制御機構の解明

○末田 佳織¹, 三上 統久¹, 西岡 諭史¹, 橋本 なぎさ¹, 宮城 弥生¹,
宅間 祐太郎¹, 深田 宗一郎¹, 山元 弘², 辻川 和丈¹(¹阪大院薬, ²神戸学院大薬)

【目的】 Calcitonin gene-related peptide (CGRP) は 37 アミノ酸からなる知覚神経ペプチドであり、その受容体は receptor activity-modifying protein 1(RAMP1)と calcitonin receptor-like receptor(CLR)のヘテロダイマーで構成されている。当研究室では、CGRP 受容体特異的サブユニットである RAMP1 の遺伝子欠損マウスを作製した。RAMP1 欠損マウスでは、野生型マウスに比べリポ多糖(LPS)投与による血清中 IL-12、TNF- α や IL-6 といった炎症性サイトカイン濃度の有意な上昇を認めた。さらに骨髓由来樹状細胞(BMDC)を用いた解析においても CGRP は LPS 刺激による IL-12、TNF- α 産生を抑制することも明らかにした。そこで本研究では、CGRP によって制御されるサイトカインならびにその受容体の制御について BMDC を用いてより詳細な解析を行った。

【方法・結果】野生型マウス骨髓細胞から GM-CSF を用いて分化誘導させた BMDC を、LPS と CGRP で刺激した。回収した細胞から RNA を抽出し、Primer array (cytokine-cytokine receptor interaction) を用いて real-time PCR 法によりサイトカイン関連遺伝子の発現解析を行った。その結果、LPS 刺激 BMDC において CGRP 添加により顕著に発現抑制されている遺伝子として、CCL12 と CCR2 が検出された。そこで、細胞表面に発現する CCR2 をフローサイトメーターで、培養上清中の CCL12 の濃度を ELISA で定量した。その結果、CCR2 と CCL12 の発現は、CGRP により有意に抑制されることを明らかとした。CCL12 の受容体は CCR2 であることより、CGRP が CCL12-CCR2 の発現抑制を介して免疫応答制御に重要な役割を果たしている可能性が推測される。現在 RAMP1 欠損マウス等を用いて CGRP による CCL12-CCR2 シグナル伝達制御と免疫応答のより詳細な解析を進めている。